[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380105194.1

[51] Int. Cl.
*C07F 9/50 (2006.01)*
*C07F 15/00 (2006.01)*
*C07D 301/26 (2006.01)*
*C07D 303/40 (2006.01)*
*C07D 307/28 (2006.01)*
*C07C 231/18 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100374452C

[51] Int. Cl. (续)
*C07C 233/47 (2006.01)*
[22] 申请日 2003.12.4
[21] 申请号 200380105194.1
[30] 优先权
[32] 2002.12.5 [33] JP [31] 354341/2002
[86] 国际申请 PCT/JP2003/015536 2003.12.4
[87] 国际公布 WO2004/050667 日 2004.6.17
[85] 进入国家阶段日期 2005.6.6
[73] 专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府
[72] 发明人 后藤充孝 山野光久 川口信治
[56] 参考文献
EP1254885A1 2002.11.6
审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 贾静环 宋 莉

权利要求书 3 页 说明书 28 页

[54] 发明名称

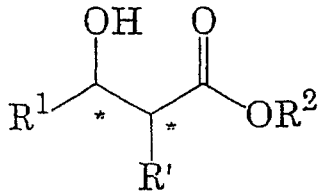
二膦化合物作为配体的过渡金属络合物

[57] 摘要

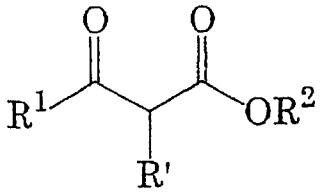
2，2′－二［二(3，5－二－叔丁基－4－甲氧基苯基)膦基］－1，1′－联萘作为配体的过渡金属络合物，在不对称反应体系中该过渡金属络合物的存在可以有效地获得具有目的绝对构型的化合物。

1. 过渡金属络合物，由 $Ru(L)(AcO)_2$ 表示，其中 L 表示 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘以及 Ac 表示乙酰基。

2. 下式表示的化合物或其盐的制备方法:

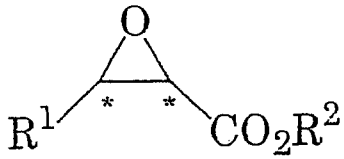


其中*表示不对称碳的位置，其它符号如下所定义，其包括在权利要求1的过渡金属络合物存在下，还原下式表示的化合物或其盐:

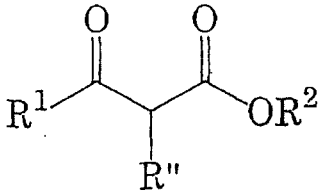


其中 $R^1$ 表示 $C_{6-10}$ 芳基，R'表示氯原子、溴原子或碘原子，以及 $R^2$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基。

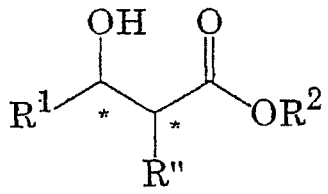
3. 下式表示的化合物或其盐的制备方法:



其中各个符号如下所定义，其包括在权利要求1的过渡金属络合物存在下、在选自醇溶剂、烃溶剂、醚溶剂、酯溶剂、酮溶剂、腈溶剂、亚砜溶剂和酰胺溶剂或两种或多种这些溶剂的混合溶剂的溶剂中，还原下式表示的化合物或其盐:

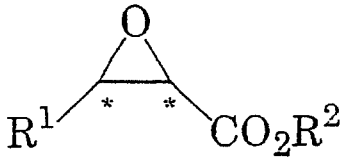


其中 $R^1$ 表示 $C_{6-10}$ 芳基，R"表示氯原子、溴原子或碘原子，以及 $R^2$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基，得到下式表示的化合物或其盐:

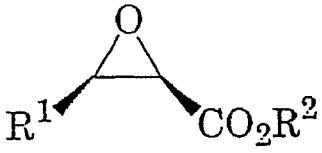


其中*表示不对称碳的位置，其它符号如上所定义，然后在无机碱存在下环化所得的化合物。

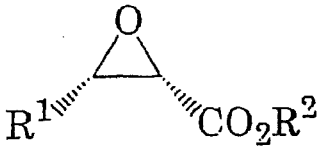
4. 权利要求 3 的方法，其中下式表示的化合物



其中 $R^1$ 表示 $C_{6-10}$ 芳基，$R^2$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基，以及*表示不对称碳的位置，是下式表示的旋光化合物:

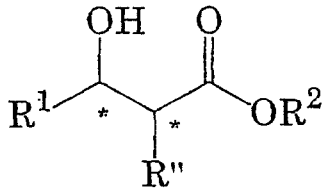


其中各个符号如上所定义，或下式:

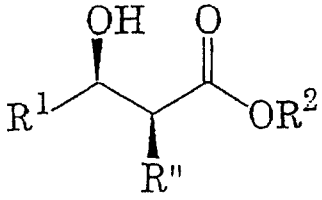


其中各个符号如上所定义。

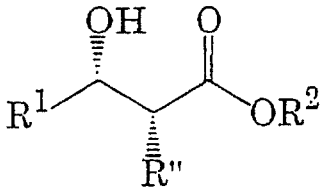
5. 权利要求 3 的方法，其中下式表示的化合物



其中 $R^1$ 表示 $C_{6-10}$ 芳基，R"表示氯原子、溴原子或碘原子，$R^2$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基，以及*表示不对称碳的位置，是下式表示的旋光化合物:



其中各个符号如上所定义，或下式:



其中各个符号如上所定义。

6. 权利要求 3 的方法，其中所述的无机碱是碱金属碳酸盐。

7. 权利要求 3 的方法，其中所述的还原反应的溶剂是醇溶剂。

# 二膦化合物作为配体的过渡金属络合物

## 技术领域

本发明涉及 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘作为配体的过渡金属络合物(transition metal complex)，它可以用作各种不对称合成反应的催化剂。

## 背景技术

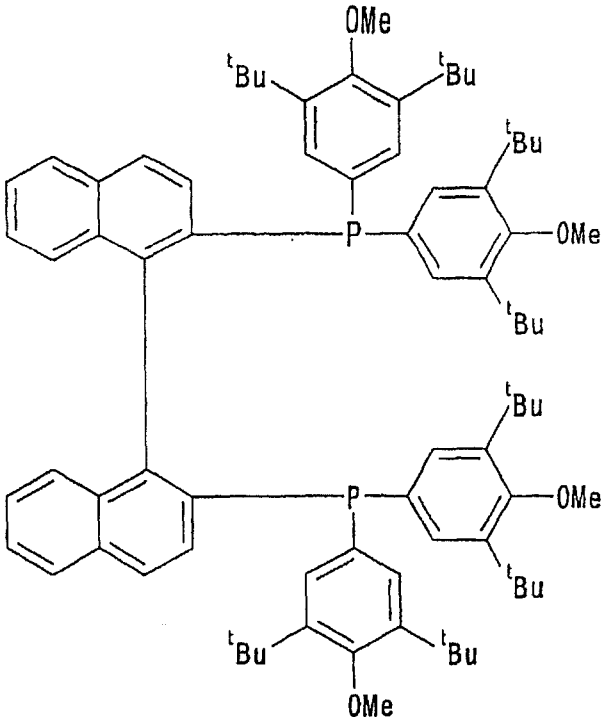
在使用与旋光膦配位的过渡金属作为催化剂的不对称还原反应、不对称异构化等等中，2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(下文有时简写为 BINAP)通常用作旋光(optically acitive)膦。但是，取决于底物的类型，使用 BINAP 的反应在反应性、立体选择性、催化剂效率等方面可能较差。因此，制备和报道了各种旋光膦(例如参见由 VCH 于 1993 年出版的 Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds)。例如，JP-A 61-63690 公开了 2,2'-二(二(对甲苯基)膦基)-1,1'-联萘作为配体的钌络合物用于碳-碳双键的不对称还原反应。JP-A 3-255090 公开了 2,2'-二(二(3,5-二烷基苯基)膦基)-1,1'-联萘作为配体的钌络合物用于β-酮酯的不对称还原反应。

然而，取决于反应底物，有时使用这些过渡金属催化剂的反应在光学选择性方面较差。

## 发明内容

本发明提供新的过渡金属络合物，所述的过渡金属络合物在各种不对称合成反应中能够提供良好的选择性并且反应底物可以获得良好的转化率，以及在反应中能够持续很久。

本发明人发现，由下面结构式表示的 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘作为配体的过渡金属络合物:




(下文中简写为化合物(I))在不对称合成反应中，特别是在不对称还原中，能够提供反应底物的良好转化率和良好选择性，本发明是基于该发现的基础上完成的。

即，本发明涉及:

[1] 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘作为配体的过渡金属络合物，

[2] 上面[1]的过渡金属络合物，其中所述的过渡金属是铑、钌、铱、钯、镍或铜，

[3] 上面[1]的过渡金属络合物，其中所述的过渡金属是铑、钌、铱、钯或镍，

[4] 上面[1]的过渡金属络合物，其中所述的过渡金属是铑，

[5] 上面[1]的过渡金属络合物，其中所述的过渡金属是钌，

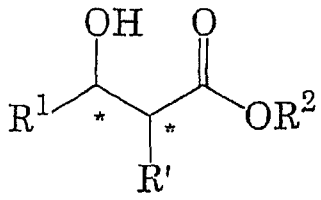
[6] 上面[1]的过渡金属络合物，其由 $Ru(L)(AcO)_2$ 表示，其中 L 表示 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘以及 Ac 表示乙酰基，

[7] 上面[1]的过渡金属络合物，其由 $Ru(L)Cl_2$ 表示，其中 L 表示 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘，

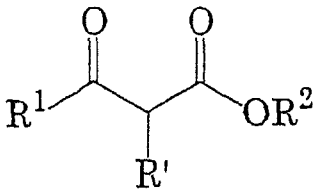
[8] 上面[1]的过渡金属络合物，其由 $Ru(L)Cl_2(dmf)_n$ 表示，其中 L 表示 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘以及 dmf 表示 N,N-二甲基甲酰胺，

[9] 上面[1]的过渡金属络合物，其由[Rh(L)(cod)]OTf表示，其中L表示2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘，cod表示1,5-环辛二烯以及Tf表示三氟甲基磺酰基，

[10] 下式表示的化合物或其盐的制备方法：

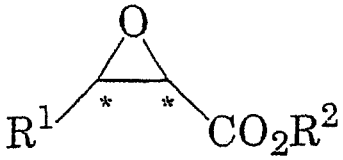


其中*表示不对称碳的位置，其它符号如下所定义，其包括在2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘作为配体的过渡金属络合物存在下，还原下式表示的化合物或其盐：

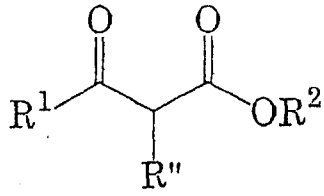


其中 $R^1$ 表示任选取代的烃基或任选取代的杂环基，R'表示卤原子、任选取代的烷基磺酰氧基或任选取代的芳基磺酰氧基，以及 $R^2$ 表示任选取代的烃基，

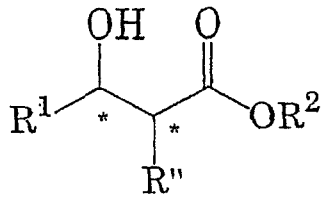
[11] 下式表示的化合物或其盐的制备方法：



其中各个符号如下所定义，其包括在过渡金属络合物存在下、在选自醇溶剂、烃溶剂、醚溶剂、酯溶剂、酮溶剂、腈溶剂、亚砜溶剂和酰胺溶剂或两种或多种这些溶剂的混合溶剂的溶剂中，还原下式表示的化合物或其盐：

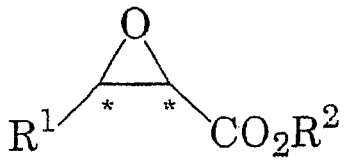


其中 $R^1$ 表示任选取代的烃基或任选取代的杂环基，R"表示氯原子、溴原子、碘原子、任选取代的烷基磺酰氧基或任选取代的芳基磺酰氧基，以及 $R^2$ 表示任选取代的烃基，得到下式表示的化合物或其盐：

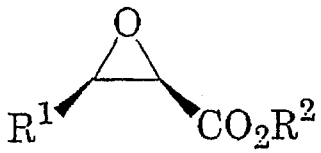


其中*表示不对称碳的位置，其它符号如上所定义，然后在无机碱存在下环化所得的化合物，

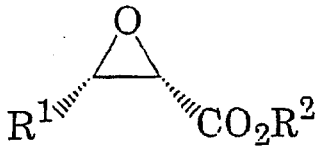
[12] 上面[11]的方法，其中下式表示的化合物



其中 $R^1$ 表示任选取代的烃基或任选取代的杂环基，$R^2$ 表示任选取代的烃基，以及*表示不对称碳的位置，是下式表示的旋光化合物：

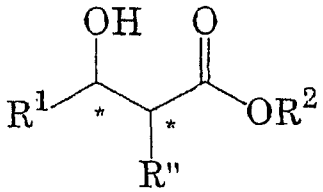


其中各个符号如上所定义，或下式：

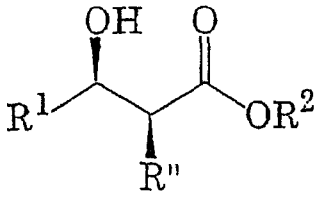


其中各个符号如上所定义，

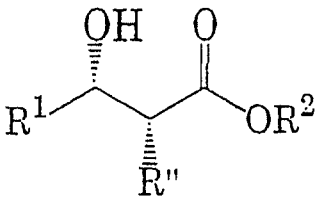
[13] 上面[11]的方法，其中下式表示的化合物



其中 $R^1$ 表示任选取代的烃基或任选取代的杂环基，R"表示氯原子、溴原子、碘原子、任选取代的烷基磺酰氧基或任选取代的芳基磺酰氧基，$R^2$ 表示任选取代的烃基，以及*表示不对称碳的位置，是下式表示的旋光化合物：



其中各个符号如上所定义，或下式：



其中各个符号如上所定义，

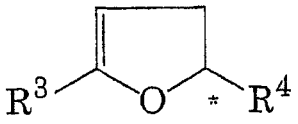
[14] 上面[11]的方法，其中R"是氯原子、溴原子或碘原子，

[15] 上面[11]的方法，其中所述的无机碱是碱金属碳酸盐，

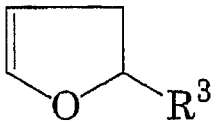
[16] 上面[11]的方法，其中所述的还原反应溶剂是醇溶剂，

[17] 上面[11]的方法，其中所述的过渡金属络合物是 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘作为配体的过渡金属络合物，

[18] 下式表示的化合物或其盐的制备方法：



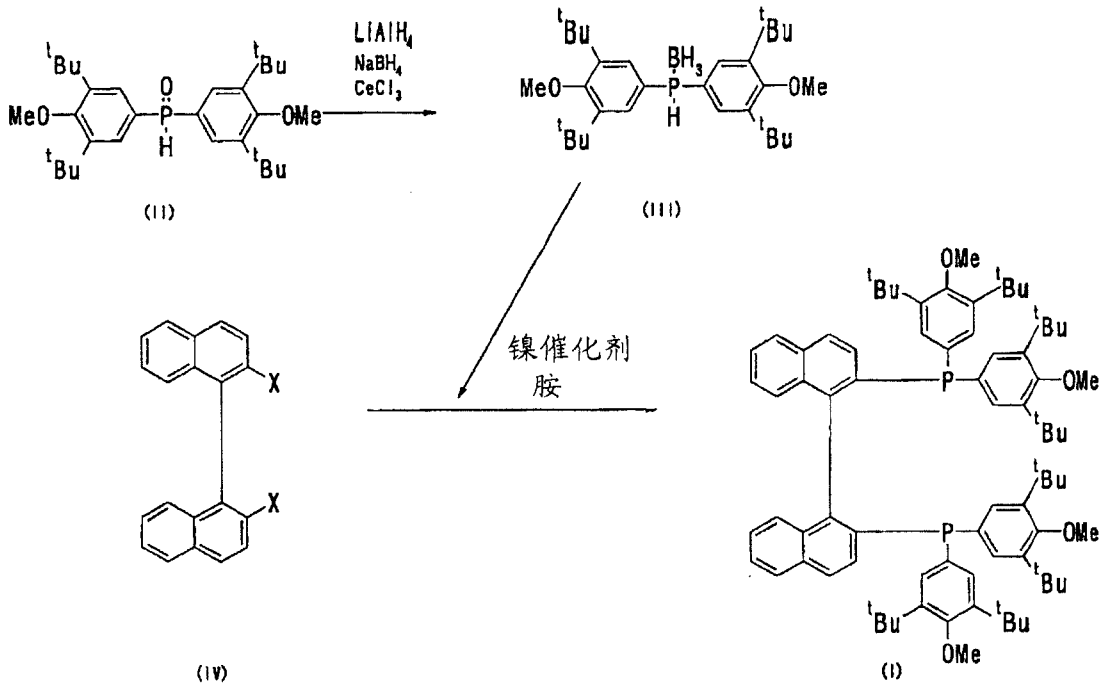
其中*表示不对称碳的位置，其它符号如下所定义，其包括下式表示的化合物或其盐：



其中 $R^3$ 表示氢原子或任选取代的烷基，与式:$R^4$-R'''表示的化合物或其盐在 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘作为配体的过渡金属络合物存在下进行反应，其中 $R^4$ 表示任选取代的苯基以及R'''表示离去基团。

化合物(I)包括(R)-型、(S)-型以及(R)-型和(S)-型的混合物(混合比没有限制)，并且旋光形式是优选的。

化合物(I)的制备方法如下所示。




其中 X 表示离去基团例如溴、碘、三氟甲磺酰氧基或甲磺酰氧基。

化合物(II)可以根据 Journal of Organic Chemistry, vol. 33, p. 3690, 1968 中所述的方法进行制备。

化合物(III)可以通过化合物(II)在氯化铈、硼氢化钠和氢化铝锂存在下进行反应而制得。

每 1mol 化合物(II)，所使用的氯化铈的量约 1-6 mol，优选约 3-5 mol。

每 1mol 化合物(II)，所使用的硼氢化钠的量约 2-10 mol，优选约 3-5 mol。

每 1mol 化合物(II)，所使用的氢化铝锂的量约 0.25-5 mol，优选约 1-3 mol。

上述反应可以在惰性有机溶剂中进行。所述的有机溶剂的例子包括烃溶剂(例如，己烷、戊烷、环己烷等)、酰胺溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、芳烃溶剂(例如甲苯、苯、氯苯等)、醚溶剂(例如二异丙醚、二乙醚、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)以及磷酰胺溶剂(例如六甲基磷酰胺)。这些溶剂可以单独使用或者作为混合溶剂使用。优选的是醚溶剂、烃溶剂和芳烃溶剂。更优选的是醚溶剂(例如二异丙醚、二乙醚、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)。

该反应的反应温度约为-20 至 50℃，优选约为-10 至 35℃。反应时间约 1-48 小时，优选为 1-20 小时。

化合物(IV)可以根据本身已知的方法进行制备，例如 Tetrahedron Letters,

vol. 58, p. 985, 1990、Journal of Organic Chemistry, vol. 58, p. 1945, 1993 等所述的方法。由此获得的化合物(IV)不需要分离就可以在与化合物(III)的反应中用作反应混合物。

化合物(I)可以由化合物(III)和化合物(IV)在胺和镍催化剂存在下在溶剂中进行反应而制得。

所使用的"胺"的例子包括 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(缩写:DABCO)、三乙胺、二异丙基乙胺、三(正丙基)胺、三(正丁基)胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯(缩写:DBU)、四甲基乙二胺、二甲基苯胺、1,4-二甲基哌嗪、1-甲基哌啶、1-甲基吡咯烷、4-二甲氨基吡啶、吡啶和二乙胺。在这些当中，优选的是叔胺例如 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、三乙胺和二异丙基乙胺。特别优选的是 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。

所使用的"镍催化剂"的例子包括 $NiCl_2$·二(二苯基)膦基 $C_{1-4}$ 烷烃、$NiBr_2$、$NiCl_2$、$NiCl_2$·二(二苯基)膦酰基二茂铁、$NiCl_2$·二(三苯基膦)、Ni·四三苯基膦、Ni·四三苯基亚磷酸酯、Ni·二羰基二(三苯基)膦、$NiBr_2$·二(三苯基膦)、Ni·二(1,5-环辛二烯)、Ni·二(环戊二烯基)、Ni·二(乙基环戊二烯基)、$NiCl_2$·二甲氧基乙烷、$Ni(BF_4)_2$ 和 $Ni(PF_3)_4$。在这些当中，$NiCl_2$·二(二苯基)膦基 $C_{1-4}$ 烷烃、$NiBr_2$、$NiCl_2$、$NiCl_2$·二(二苯基)膦酰基二茂铁、$NiCl_2$·二(三苯基膦)、Ni·四三苯基膦、Ni·四三苯基亚磷酸酯和 Ni·二羰基二(三苯基)膦是优选的。$NiCl_2$·二(二苯基)膦基 $C_{1-4}$ 烷烃是优选优选的，而 $NiCl_2$·二(二苯基)膦基乙烷是特别优选的。

每 1mol 化合物(IV)，所使用的化合物(III)的量约 2-5 mol，优选约 2-3 mol。

每 1mol 化合物(IV)，所使用的胺的量约 2-10 mol，优选约 2-8 mol。

每 1mol 化合物(IV)，所使用的镍催化剂的量约 0.01-10 mol，优选约 0.05-1 mol。

上述反应可以在惰性有机溶剂中进行。所述的有机溶剂的例子包括烃溶剂(例如，己烷、戊烷、环己烷等)、酰胺溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮等)、芳烃溶剂(例如甲苯、苯、氯苯等)、脂肪族酯溶剂(例如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯等)、醚溶剂(例如二异丙醚、二乙醚、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、卤代烃溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四

氯化碳等)、醇溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等)、酮溶剂(例如丙酮、乙基甲基酮等)、亚砜溶剂(例如二甲亚砜等)、腈溶剂(例如乙腈、丙腈等)以及磷酰胺溶剂(例如六甲基磷酰胺)。这些溶剂可以单独使用或者作为混合溶剂使用。优选的是酰胺溶剂、亚砜溶剂和磷酰胺溶剂。更优选的是酰胺溶剂(N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮)。

该反应的反应温度约为 30 至 180℃，优选约为 80 至 120℃。反应时间约 1-240 小时，优选为 24-168 小时。

根据常规方法可以将产物从反应混合物中分离出来，并且很容易通过分离方法例如重结晶、蒸馏或柱层析对产物进行纯化。

本发明过渡金属络合物中的"过渡金属"包括铑、钌、铱、钯、镍和铜。其中，铑和钌是优选的。

本发明的过渡金属络合物可以通过已知方法进行制备。

例如，当制备的是铑络合物时，可以通过化合物(I)与二(环辛-1,5-二烯)铑(I)四氟硼酸盐根据"4th edition Jikken Kagaku Koza(Experimental Chemistry Course)", vol. 18, Organometal Complex, p.341-344, 1991 edited by Japan Chemistry Society(Maruzen)所述的方法进行反应而制得。

当制备的是钌络合物时，可以通过在三乙胺存在下、在甲苯溶剂中根据 J. Chem. Soc., Chem. Commun., p.922, 1988 所述的方法对化合物(I)和 $[Ru(cod)Cl_2]_n$ 进行回流加热而制得。或者，可以在搅拌下在二氯甲烷和乙醇中根据 J. Chem. Soc., Chem. Commun., p.1208, 1989 所述的方法加热化合物(I)和 $[Ru(对异丙基苯甲烷)I_2]_2$ 而制得。

当制备的是铱络合物时，可以通过在搅拌下在四氢呋喃中根据 J. Organomet. Chem., vol. 428, p.213, 1992 所述的方法，将化合物(I)和 $[Ir(cod)(CH_3CN)_2]BF_4$ 进行反应而制得。

当制备的是钯络合物时，可以根据 J. Am. Chem. Soc., vol. 113, p.9887, 1991 所述的方法通过化合物(I)和 π-烯丙基氯化钯反应而制得。

当制备的是镍络合物时，可以根据"4th Jikken Kagaku Koza", vol. 18, Organometal Complex, p.376(1991)edited by Japan Chemistry Society(Maruzen) 所述的方法在溶剂存在下通过加热和搅拌化合物(I)和氯化镍而制得。

当制备的是铜络合物时，可以根据"4th Jikken Kagaku Koza", vol. 18,

Organometal Complex, p.444(1991)edited by Japan Chemistry Society(Maruzen)所述的方法通过化合物(I)和氯化亚铜(I)反应而制得。

铑络合物的具体例子包括下面的络合物(在过渡金属络合物的下式中，L表示本发明的化合物(I)，cod表示1,5-环辛二烯，Tf表示三氟甲基磺酰基，nbd表示降冰片二烯，Ph表示苯基，Ac表示乙酰基，Et表示乙基，dmf表示N,N-二甲基甲酰胺，en表示乙二胺，dpen表示1,2-二苯基乙二胺，daipen表示1,1-二(4-茴香基)-2-异丙基-1,2-乙二胺，以及n表示1或以上):

[Rh(cod)(L)]OTf, Rh(L)Cl, Rh(L)Br, Rh(L)I, $[Rh(cod)(L)]BF_4$, $[Rh(cod)(L)]ClO_4$, $[Rh(cod)(L)]PF_6$, $[Rh(cod)(L)]BPh_4$, [Rh(nbd)(L)]OTf, $[Rh(nbd)(L)]BF_4$, $[Rh(nbd)(L)]ClO_4$, $[Rh(nbd)(L)]PF_6$, $[Rh(nbd)(L)]BPh_4$, $[Rh(L)(CH_3OH)_2]OTf$, $[Rh(L)(CH_3OH)_2]BF_4$, $[Rh(L)(CH_3OH)_2]ClO_4$, $[Rh(L)(CH_3OH)_2]PF_6$, $[Rh(L)(CH_3OH)_2]BPh_4$。

钌络合物的具体例子包括下面的络合物:

$RuCl_2(L)$, $RuBr_2(L)$, $RuI_2(L)$, $Ru(OAc)_2(L)$, $Ru(O_2CCF_3)_2(L)$, $[NH_2Et_2][\{RuCl(L)\}_2(\mu\text{-}Cl)_3]$, $[Ru_2Cl_4(L)](NEt_3)$, $Ru(L)Cl_2(dmf)_n$, Ru(L)(甲基烯丙基)$_2$, [RuCl(苯)(L)]Cl, [RuCl(苯)(L)]Br, [RuCl(苯)(L)]I, [RuCl(苯)(L)]OTf, $[RuCl(苯)(L)]ClO_4$, $[RuCl(苯)(L)]PF_6$, $[RuCl(苯)(L)]BF_4$, $[RuCl(苯)(L)]BPh_4$, [RuBr(苯)(L)]Cl, [RuBr(苯)(L)]Br, [RuBr(苯)(L)]I, [RuI(苯)(L)]Cl, [RuI(苯)(L)]Br, [RuI(苯)(L)]I, [RuCl(对异丙基甲苯)(L)]Cl, [RuCl(对异丙基甲苯)(L)]Br, [RuCl(对异丙基甲苯)(L)]I, [RuBr(对异丙基甲苯)(L)]Cl, [RuBr(对异丙基甲苯)(L)]Br, [RuBr(对异丙基甲苯)(L)]I, [RuI(对异丙基甲苯)(L)]Cl, [RuI(对异丙基甲苯)(L)]Br, [RuI(对异丙基甲苯)(L)]I, $[Ru(L)](OTf)_2$, $[Ru(L)](BF_4)_2$, $[Ru(L)](ClO_4)_2$, $[Ru(L)](PF_6)_2$, $[Ru(L)](BPh_4)_2$, $[RuH(L)_2]Cl$, $[RuH(L)_2]OTf$, $[RuH(L)_2]BF_4$, $[RuH(L)_2]ClO_4$, $[RuH(L)_2]PF_6$, $[RuH(L)_2]BPh_4$, $[RuH(CH_3CN)(L)]Cl$, $[RuH(CH_3CN)(L)]OTf$, $[RuH(CH_3CN)(L)]BF_4$, $[RuH(CH_3CN)(L)]ClO_4$, $[RuH(CH_3CN)(L)]PF_6$, $[RuH(CH_3CN)(L)]BPh_4$, [Ru (L)Cl]OTf, $[Ru(L)Cl]BF_4$, $[Ru(L)Cl]ClO_4$, $[Ru(L)Cl]PF_6$, $[Ru(L)Cl]BPh_4$, [Ru (L)Br]OTf, $[Ru(L)Br]BF_4$, $[Ru(L)Br]ClO_4$, $[Ru(L)Br]PF_6$, $[Ru(L)Br]BPh_4$, [Ru (L)I]OTf, $[Ru(L)I]BF_4$, $[Ru(L)I]ClO_4$, $[Ru(L)I]PF_6$, $[Ru(L)I]BPh_4$, $RuCl_2(L)(en)$, $RuCl_2(L)(dpen)$, $RuCl_2(L)(daipen)$, $RuH(BH_4)(L)(en)$, $RuH(BH_4)(L)(dpen)$, $RuH(BH_4)(L)(daipen)$,

$RuH(BH_4)(L)(dpen)$。

铱络合物的具体例子包括下面的络合物:

Ir(L)Cl, Ir(L)Br, Ir(L)I, [Ir(cod)(L)]OTf, $[Ir(cod)(L)]BF_4$, $[Ir(cod)(L)]ClO_4$, $[Ir(cod)(L)]PF_6$, $[Ir(cod)(L)]BPh_4$, [Ir(nbd)(L)]OTf, $[Ir(nbd)(L)]BF_4$, $[Ir(nbd)(L)]ClO_4$, $[Ir(nbd)(L)]PF_6$, $[Ir(nbd)(L)]BPh_4$。

钯络合物的具体例子包括下面的络合物:

$PdCl_2(L)$, $PdBr_2(L)$, $PdI_2(L)$, (π-烯丙基)Pd(L), [Pd(L)]OTf, $[Pd(L)]BF_4$, $[Pd(L)]ClO_4$, $[Pd(L)]PF_6$, $[Pd(L)]BPh_4$。

镍络合物的具体例子包括下面的络合物:

$NiCl_2(L)$, $NiBr_2(L)$, $NiI_2(L)$, (π-烯丙基)Ni(L),

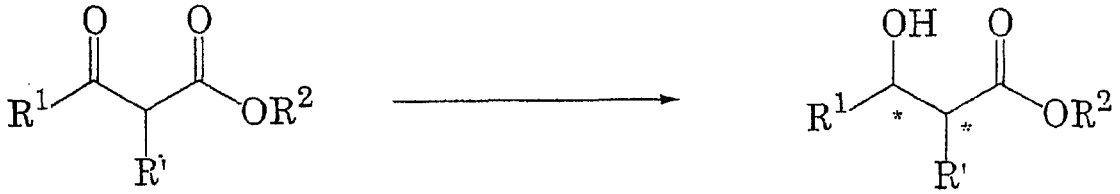
铜络合物的具体例子包括下面的络合物:

CuCl(L), CuBr(L), CuI(L), CuH(L), $Cu(BH_4)(L)$, $Cu(C_5H_5)(L)$, $Cu(C_5(CH_3)_5)(L)$。

在本发明的过渡金属络合物当中,特别优选的是$Ru(L)(AcO)_2$、$Ru(L)Cl_2$、$Ru(L)Cl_2(dmf)_n$和[Rh(L)(cod)]OTf。

在还原反应、Heck 反应等中,通过使用本发明的过渡金属络合物,有可能制得具有目的构型的化合物。下面将给出该反应的例子。

1.β-酮酯的不对称还原反应




(V) (VI)

其中 $R^1$ 表示任选取代的烃基或任选取代的杂环基,R'表示卤原子、任选取代的烷基磺酰氧基或任选取代的芳基磺酰氧基,以及 $R^2$ 表示任选取代的烃基。

在本发明的过渡金属络合物存在下,将化合物(V)进行氢化反应,可以制得旋光化合物(VI)。

由$R^1$和$R^2$表示的"任选取代的烃基"中的烃基包括烷基(例如$C_{1-6}$烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)、环烷基(例如$C_{3-8}$环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等)、芳基(例如$C_{6-10}$芳基如苯基、1-萘基、2-萘基等)以及芳烷基(例如

$C_{7-11}$芳烷基如苄基、苯乙基、苯丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等)。

由 $R^1$ 和 $R^2$ 表示的"任选取代的烃基"的取代基包括羟基、烷氧基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等)、甲酰基、烷基羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷基羰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等)、烷氧羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧羰基如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等)、羧基、N-单低级烷基氨基甲酰基(例如 N-单 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N-异丙基氨基甲酰基、N-丁基氨基甲酰基、N-异丁基氨基甲酰基、N-叔丁基氨基甲酰基等)、N,N-二低级烷基氨基甲酰基(例如 N,N-$C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基如 N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N,N-二丙基氨基甲酰基、N,N-二异丙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基等)以及卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子)。所述的任选取代的烃基在可取代位置可以具有 1-3 个选自上述的取代基。

由 $R^1$ 表示的"任选取代的杂环基"中的杂环基包括除碳原子外还含有 1-4 个或两种选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的 5-至 14-元杂环基(例如,芳香族杂环基如 2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、吡嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、3-吡咯基、2-咪唑基、3-哒嗪基、3-异噻唑基、3-异噁唑基、1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等;非芳香族杂环基如 2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、3-吡唑烷基、4-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-哌嗪基等)。

由 $R^1$ 表示的"任选取代的杂环基"的取代基包括羟基、烷氧基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等)、甲酰基、烷基羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷基羰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等)、烷氧羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧羰基如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等)、

羧基、N-单低级烷基氨基甲酰基(例如 N-单 $C_{1-6}$烷基氨基甲酰基如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N-异丙基氨基甲酰基、N-丁基氨基甲酰基、N-异丁基氨基甲酰基、N-叔丁基氨基甲酰基等)、N,N-二低级烷基氨基甲酰基(例如 N,N-$C_{1-6}$烷基氨基甲酰基如 N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N,N-二丙基氨基甲酰基、N,N-二异丙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基等)以及卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子)。所述的任选取代的杂环基在可取代位置可以具有 1-3 个选自上述的取代基。

$R^1$优选是芳基，以及更优选是苯基。

$R^2$优选是烷基，以及更优选是乙基。

由 R'表示的"卤原子"包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

由 R'表示的"任选取代的烷基磺酰氧基"的"烷基磺酰氧基"包括 $C_{1-4}$烷基磺酰氧基如甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、异丙基磺酰氧基、丁基磺酰氧基、异丁基磺酰氧基、仲丁基磺酰氧基、叔丁基磺酰氧基等等。

由 R'表示的"任选取代的烷基磺酰氧基"的取代基包括卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子)等等。

由R'表示的"任选取代的芳基磺酰氧基"的"芳基磺酰氧基"包括$C_{6-10}$芳基磺酰氧基如苯基磺酰氧基、1-萘基磺酰氧基、2-萘基磺酰氧基等等。

由 R'表示的"任选取代的芳基磺酰氧基"的取代基包括卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子)、烷基(例如 $C_{1-6}$烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)，任选具有卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子)等等。

R'优选是氯原子、溴原子或碘原子，以及更优选是氯原子。

在化合物(V)的不对称还原反应中，相对于每 1mol 化合物(V)，所使用的本发明的过渡金属络合物的量约为 0.01mmol-约 1mol，优选为约 1mmol-约 10mol。

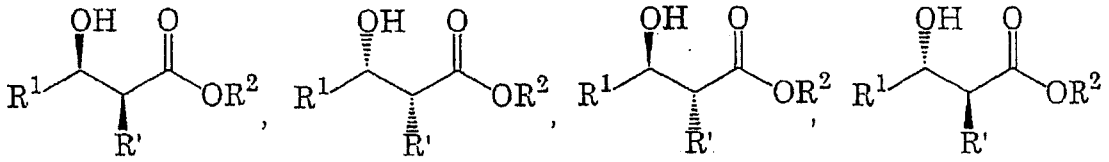
在化合物(V)的不对称还原反应中，氢气用作氢源。反应的氢气压约为 0.1MPa-10MPa，优选约为 0.8MPa-5MPa。

化合物(V)的不对称还原反应在溶剂中进行。所使用的溶剂的例子包括醇溶剂(例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等)、烃溶剂(例如，己烷、苯、甲苯、二甲苯等)、醚溶剂(例如二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲醚、二噁烷、四

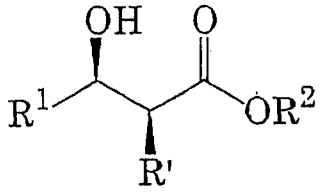
氢呋喃等)、酯溶剂(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮溶剂(例如丙酮、甲基乙基酮等)、腈溶剂(例如乙腈、丙腈等)、亚砜溶剂(例如二甲亚砜等)、酰胺溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺等)、以及这些溶剂的两种或多种的混合溶剂。其中，醇溶剂(例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等)是优选的，以及乙醇是特别优选的。

化合物(V)的不对称还原反应的反应温度约为0℃-约180℃，优选约20℃-约100℃。

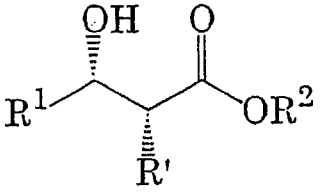
由化合物(V)的不对称还原反应得到的旋光化合物(VI)具有四种立体结构式:



其中各个符号如上所定义。具有下面的立体结构式:



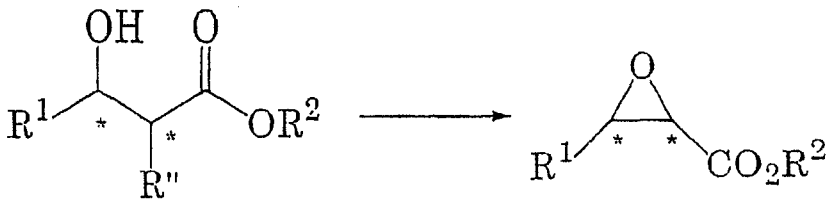
其中各个符号如上所定义，或具有下面的立体结构式:



其中各个符号如上所定义，的化合物(顺式)是能优选获得的。

或者，可以使用通常所用的过渡金属络合物而不是本发明的过渡金属络合物在相同的条件下进行化合物(V)的不对称还原反应。本发明外的过渡金属络合物的例子包括过渡金属为铑、钌、镍或钴的过渡金属络合物。

化合物(VI)中，其中R'是氯原子、溴原子、碘原子、任选取代的烷基磺酰基或任选取代的芳基磺酰基的化合物(VI')可以进行环化反应，获得用作制药中间体的化合物(VII)。



(VI') (VII)

其中 R"是氯原子、溴原子、碘原子、任选取代的烷基磺酰基或任选取代的芳基磺酰基，以及其它各个符号如上所定义。

化合物(VI')的环化反应在无机碱存在下在溶剂中进行。

在化合物(VI')的环化反应中所使用的无机碱的例子包括碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)、碱土金属碳酸盐(例如碳酸镁、碳酸钙等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾等)、碱金属磷酸盐(例如磷酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)等等。其中，碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)是优选的。

在化合物(VI')的环化反应中，相对于每 mol 的化合物(VI')，所使用的无机碱的量约为 1mol-约 10mol，优选为约 2mol-约 4mol。

在化合物(VI')的环化反应中所使用的溶剂的例子包括醇溶剂(例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等)、烃溶剂(例如，己烷、苯、甲苯、二甲苯等)、卤代烃溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、醚溶剂(例如二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯溶剂(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮溶剂(例如丙酮、甲基乙基酮等)、腈溶剂(例如乙腈、丙腈等)、亚砜溶剂(例如二甲亚砜等)、水以及酰胺溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺等)、以及这些溶剂的两种或多种的混合溶剂。其中，亚砜溶剂(例如二甲亚砜等)和酰胺溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺等)是优选的。

化合物(VI')的环化反应的反应温度约为-50℃至约 180℃，优选约为 0℃至约 100℃。

2. Heck 反应

(VIII) (IX) (X)

其中 $R^3$ 表示氢原子或任选取代的烷基，$R^4$ 表示任选取代的苯基，以及

R'''表示离去基团。

通过化合物(VIII)与化合物(IX)在本发明的过渡金属络合物存在下的反应，可以获得用作制药中间体的旋光化合物(X)。

由 $R^3$ 表示的"任选取代的烷基"包括 $C_{1-6}$ 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)，其任选在可取代位置具有 1-3 个选自羟基、烷氧基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基等)、甲酰基、烷基羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷基羰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等)、烷氧羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧羰基如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等)、羧基、N-单低级烷基氨基甲酰基(例如 N-单 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N-异丙基氨基甲酰基、N-丁基氨基甲酰基、N-异丁基氨基甲酰基、N-叔丁基氨基甲酰基等)、N,N-二低级烷基氨基甲酰基(例如 N,N-$C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基如 N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N,N-二丙基氨基甲酰基、N,N-二异丙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基等)等等的取代基。

$R^3$ 优选是氢原子。

由 $R^4$ 表示的"任选取代的苯基"的取代基包括羟基、烷氧基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等)、甲酰基、烷基羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷基羰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等)、烷氧羰基(例如 $C_{1-6}$ 烷氧羰基如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等)、羧基、N-单低级烷基氨基甲酰基(例如 N-单 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N-异丙基氨基甲酰基、N-丁基氨基甲酰基、N-异丁基氨基甲酰基、N-叔丁基氨基甲酰基等)、N,N-二低级烷基氨基甲酰基(例如 N,N-$C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基如 N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N,N-二丙基氨基甲酰基、N,N-二异丙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基等)、卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子)以及氰基。取代基的数目是 1-3 个。

$R^4$优选是未取代的苯基。

由 R'"表示的"离去基团"包括卤原子、任选取代的烷基磺酰氧基、任选取代的芳基磺酰氧基等等。"卤原子"、"任选取代的烷基磺酰氧基"、"任选取代的芳基磺酰氧基"的例子与由 R'表示的"卤原子"、"任选取代的烷基磺酰氧基"、"任选取代的芳基磺酰氧基"的那些相同。其中，任选具有卤原子的烷基磺酰氧基是优选的，三氟甲基磺酰氧基是特别优选的。

化合物(VIII)和化合物(IX)的 Heck 反应通常在溶剂中进行。所使用的溶剂的例子包括醇溶剂(例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等)、烃溶剂(例如，己烷、苯、甲苯、二甲苯等)、卤代烃溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、醚溶剂(例如二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲醚、二噁烷、四氢呋喃等)、酯溶剂(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮溶剂(例如丙酮、甲基乙基酮等)、腈溶剂(例如乙腈、丙腈等)、亚砜溶剂(例如二甲亚砜等)以及酰胺溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺等)、以及这些溶剂的两种或多种的混合溶剂。其中，烃溶剂(例如，己烷、苯、甲苯、二甲苯等)、醚溶剂(例如二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲醚、二噁烷、四氢呋喃等)以及酰胺溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺等)是优选的。更优选是醚溶剂(例如二乙醚、二异丙醚、叔丁基甲醚、二噁烷、四氢呋喃等)。

相对于每 mol 的化合物(IX)，在化合物(VIII)和化合物(IX)的 Heck 反应中所使用的本发明的过渡金属络合物的量约为 0.01mmol-约 1mol，优选为约 0.01mol-约 0.1mol。

相对于每 mol 的化合物(IX)，在化合物(VIII)和化合物(IX)的 Heck 反应中所使用的化合物(VIII)的量约为 1mol-约 10mol，优选为约 3mol-约 5mol。

化合物(VIII)和化合物(IX)的 Heck 反应的反应温度约为 0℃-约 180℃，优选为约 30℃-约 110℃。

除上述反应外，本发明的过渡金属络合物可以在α,β-不饱和酯的不对称氢化反应(例如下述实施例 1)、烯烃或酮等的不对称氢化反应中使用，由此可以制备用作制药中间体的旋光化合物。

通过下面的实施例和参考实施例，将对本发明进一步详细说明，但是本发明并不受这些实施例和参考实施例的限制。在此，室温表示 10℃-35℃。为了测定实施例中的各个物理性质，使用以下仪器。$^1$H 核磁共振光谱($^1$H-NMR): DPX300(由 Brucker 公司制造)，内标物：四甲硅烷；$^{13}$C 核磁共

振光谱($^{13}$C-NMR): DPX300(由 Brucker 公司制造), 内标物: $CDCl_3$; $^{31}$P 核磁共振光谱($^{31}$P-NMR): DPX300(由 Brucker 公司制造), 内标物: 85%的 $H_3PO_4$ 水溶液; 质谱: JMS-700T(由 JEOL.Ltd.制造); 熔点: 530(由 Buchi 公司制造)。

实施例

参考实施例 1

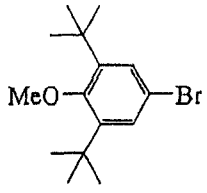
(S)-2,2'-二(三氟甲磺酰氧基)-1,1'-联萘

在室温下，向(S)-1,1'-二-2-萘酚(26.2 g，91 mmol)在乙腈(130 mL)中的溶液中加入吡啶(19.5 g，2.7 当量)。然后，在 5℃下加入三氟甲磺酸酐(64.2 g，2.5 当量)，混合物在 5℃-10℃的温度范围内搅拌 2 小时。在 3℃加入水(100 mL)，然后加入乙酸乙酯(130 mL)后，混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液分层。有机层用水(50 mL)洗涤，然后在减压下进行浓缩。向残余物中加入二异丙醚(150 mL)和活性碳(0.25 g)，接着将混合物在 60℃下搅拌 30 分钟。过滤除去活性碳，滤液在减压下进行浓缩。残余物用庚烷重结晶，得到标题化合物(48.9 g，白色晶体)。收率 97%。

$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ: 7.33 (d, 2H, J = 8.14 Hz), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, J = 9.09 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.23 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 9.08 Hz).

参考实施例 2

4-溴-2,6-二-叔丁基茴香醚



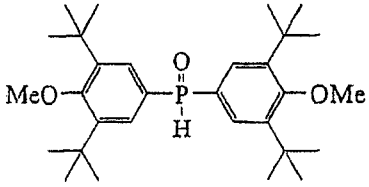

在 22℃，在氩气氛中，向 4-溴-2,6-二-叔丁基苯酚(50 g，0.175 mol)和碳酸钾(96.7 g，4.0 当量)在丙酮(750 mL)中的溶液中加入硫酸二甲酯(38.6 g，1.75 当量)。混合物在回流下搅拌 13 小时。滤掉不溶物，在减压下蒸馏除去溶剂。向残余物中加入乙酸乙酯(150 mL)和水(100 mL)，将反应混合物分层。有机层依次用水(100 mL)、5%$NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)和 5%NaCl 水溶液(100

mL)洗涤，在无水硫酸镁中干燥后自然过滤。在减压下浓缩滤液，得到标题化合物(56.1 g，棕色油)。收率 95.2%。

$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ: 1.41 (s, 18H), 3.68 (s, 3H), 7.33 (s, 2H).

参考实施例 3

二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)氧化膦




在氩气氛下，将镁(4.0 g，0.95 当量)和少量碘在 THF(50 mL)中的溶液在室温下搅拌 1 小时。在 46℃-53℃的温度范围内，向其中加入在参考实施例 2 中合成的 4-溴-2,6-二-叔丁基茴香醚(52 g，0.175 mol)后，将混合物在 5℃搅拌 1 小时。然后，加入亚磷酸二甲酯(11.4 g，0.52 当量)，混合物在 5℃搅拌 1 小时。在 3℃加入水(50 mL)后，接着加入甲苯(50 mL)和 6M HCl(20 mL)，混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液分层。有机层依次用水(20 mL)、5%$NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)和 5%NaCl 水溶液(20 mL)洗涤，在无水硫酸镁中干燥后自然过滤。在减压下浓缩滤液。残余物用庚烷重结晶，得到标题化合物(11.6 g，浅黄白色晶体)。收率 20.5%，mp. 166.1℃。

$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ: 1.38 (s, 36H), 3.68 (s, 6H) 7.49 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 8.01 (d, 1H, J = 474.4 Hz).

$^{31}$P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, 85%$H_3PO_4$) δ: 23.57(dquint, J=474.1 Hz, 14.0 Hz).

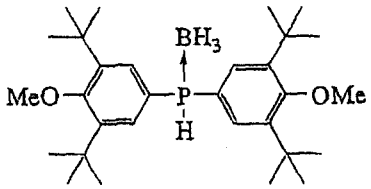
$C_{30}H_{47}O_3P$ 的元素分析

计算值；C:74.04，H:9.73，P:6.36

实测值；C:74.13，H:9.93，P:6.20。

参考实施例 4

二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦-硼烷络合物



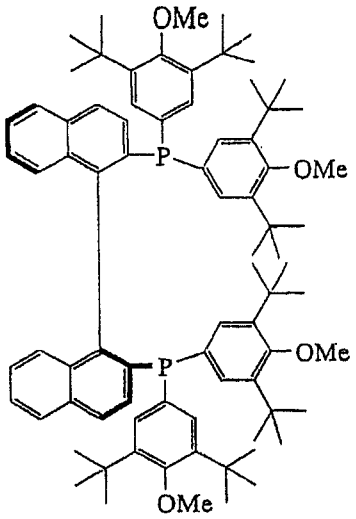

在氩气氛中，将氯化铈(4.55 g，3.0 当量)在 THF(25 mL)中的溶液在室温下搅拌 30 分钟。加入硼氢化钠(0.72 g，3.1 当量)后，混合物在室温下搅拌 1 小时。然后，在 5℃下，依次加入在参考实施例 3 中合成的二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)氧化膦(3.0 g，6.16 mmol)和氢化铝锂(0.28 g，1.2 当量)，混合物在室温下搅拌 18 小时。在 3℃加入水(10 mL)后，接着加入甲苯(30 mL)和 6M HCl(20 mL)，混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液分层。用甲苯(30 mL)萃取水层。合并有机层，用 5%NaCl 水溶液(20 mL)洗涤，在无水硫酸镁中干燥后自然过滤。在减压下浓缩滤液。残余物通过柱色谱(氧化铝 25 g，正己烷)提纯。残余物用庚烷重结晶，得到标题化合物(1.18 g，白色晶体)。收率 39.6%，mp.134.7℃。

$^{1}$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ: 0.37-1.08 (m, 3H), 1.39 (s, 36H), 3.69 (s, 6H), 6.23 (dq, 1H, J = 376.2 Hz, 6.78 Hz), 7.50 (d, 4H, J = 12.18 Hz).

$^{31}$P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, 85%$H_3PO_4$) δ: -3.33- -1.46 (m), -0.13-1.80(m).

参考实施例 5

(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘




在氩气氛中，在室温下向[1,2-二(二苯基膦基)-乙烷]二氯化镍(48 mg，0.1等量)、在参考实施例 1 中合成的(S)-2,2'-二(三氟甲磺酰氧基)-1,1'-联萘(507 mg，0.91 mmol)和 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(620 mg，6.0 当量)在 DMF 中的溶液中加入在参考实施例 4 中合成的二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦-硼烷络合物(1.03 g，2.3 等量)。混合物在室温搅拌 30 分钟，然后在 110℃搅拌 153 小时。减压蒸去 DMF。向残余物中加入甲醇，得到标题化合物(737 mg，浅黄白色晶体)。收率 69%，mp. 129.5℃，旋光度: [α]D=-232°C (25°C, c=1.0, $CHCl_3$)

$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ: 1.21 (s, 36H), 1.24 (s, 36H), 3.58 (s, 6H), 3.64 (s, 6H), 6.64 (d, 2H, J=7.60 Hz), 6.77 (d, 2H, J=7.10 Hz), 6.92-7.00 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.77 (d, 2H, J=6.91 Hz), 7.86 (d, 2H, J=8.02 Hz).

$^{13}$C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3$) δ: 33.34, 33.49, 36.96, 37.19, 65.44, 65.53, 126.64, 127.23, 128.76, 128.80, 128.92, 131.84, 132.95, 134.51, 144.02, 160.37, 161.31.

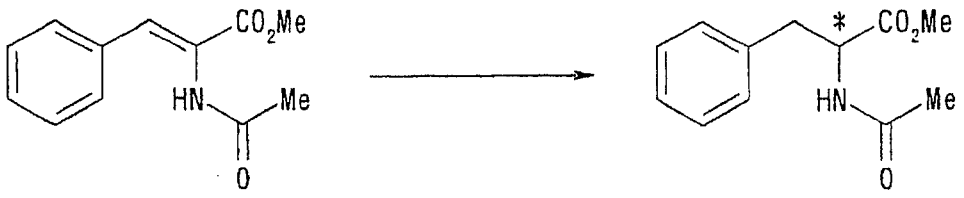
$^{31}$P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, 85%$H_3PO_4$) δ: -15.02 (s).

质谱(ESI-HR)；计算值；1189.7332

实测值；1189.7350(M-H)。

实施例 1

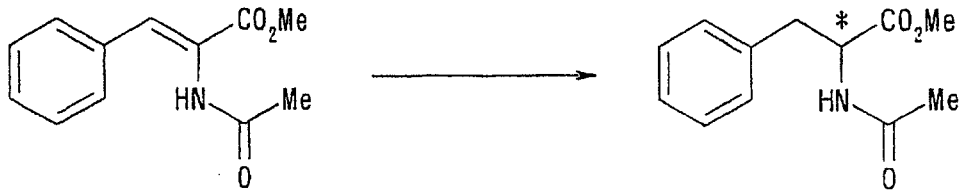
(Z)-α-乙酰胺基肉桂酸甲酯的不对称氢化



向 $Rh(cod)_2OTf$(4.27 mg，0.0091 mmol)在甲醇(1 mL)中的溶液中加入在参考实施例 5 中合成的(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘(12.65 mg，0.011 mmol)，混合物在室温下(25℃)搅拌 30 分钟。测定反应混合物的 $^{31}P$-NMR($^{31}P$-NMR(121 MHz，$CD_3OD$,85%$H_3PO_4$) δ: 27.9(s)，29.1(s))。将由此制得的 Rh 络合物溶液加入到(Z)-α-乙酰胺基肉桂酸甲酯(0.10 g，0.456 mmol)在甲醇(4 mL)中的溶液中，然后将所述的混合物在 25℃在 1.0MPa 的氢压下氢化 24 小时。由 GC(柱子:CHIRASILVAL，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%，光学纯度为 91.43%ee(R)。

比较实施例 1

(Z)- α-乙酰胺基肉桂酸甲酯的不对称氢化



向 $Rh(cod)_2OTf$(4.27 mg，0.0091 mmol)在甲醇(1 mL)中的溶液中加入(S)-2,2'-二(二苯基膦基膦基)-1,1'-联萘(6.79 mg，0.011 mmol)，混合物在室温下(25℃)搅拌 30 分钟。将由此制得的 Rh 络合物溶液加入到(Z)- α-乙酰胺基肉桂酸甲酯(0.10 g，0.456 mmol)在甲醇(4 mL)中的溶液中，然后将所述的混合物在 25℃在 1.0MPa 的氢压下氢化 24 小时。由 GC(柱子:CHIRASILVAL，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%，光学纯度为 15.33%ee(R)。

实施例 2

二乙酸根(diacetato){(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘}钌(II)

在氩气氛中，将 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)加入到二($\eta^6$-苯)-四-μ-氯二钌(II)(100.0 mg，0.200 mmol)和在参考实施例 5 中合成的(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘(453.1 mg，0.380 mmol)中，混合物在 100℃搅拌 10 分钟。蒸除反应溶液的溶剂。向残余物中加入乙酸钠(640.4 mg，7.80 mmol)在甲醇(6 mL)中的溶液，接着混合物在超声波辐射下反应 20 分钟。向其中加入甲苯(3 mL)和水(6 mL)，将反应溶液分层。向水层中加入甲苯(3 mL)，然后将其进行分层。向合并的有机层中加入水(6 mL)，然后将所得混合物进行分层。蒸除有机层中的溶剂。向残余物中加入甲苯(1 mL)和甲醇(6 mL)。混合物在室温下放置 15 小时后，然后在 4℃下放置 5 天，过滤不溶物。从滤液中得到标题化合物(450 mg，褐色粉末)。收率 80%。

$^1$H-NMR (300 MHz, $CD_2Cl_2$, TMS) δ: 1.0 (s, 36H), 1.3 (s, 36H), 1.5 (s, 6H), 3.2 (s, 6H), 3.7 (s, 6H), 6.0 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.9 (t, 4H, J=5.6 Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.5 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.6 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.8-7.9 (m, 2H).

$^{31}$P-NMR (121 MHz, $CD_2Cl_2$, 85%$H_3PO_4$) δ: 67.5 (s).

实施例 3

{[(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘]二氯化钌(II)}(N,N-二甲基甲酰胺)$_n$的合成

在氩气氛中，将 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)加入到二($\eta^6$-苯)-四-μ-氯二钌(II)(101.7 mg，0.203 mmol)和在参考实施例 5 中合成的(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘(454.8 mg，0.382 mmol)中，混合物在 100℃搅拌 60 分钟。蒸除反应溶液的溶剂，得到标题化合物(469 mg，微红褐色粉末)。收率 80%。$^{31}$P-NMR($^{31}$P-NMR(121 MHz，$CD_3OD$, 85%$H_3PO_4$) δ: 56.8(s)，70.1(s)。

实施例 4

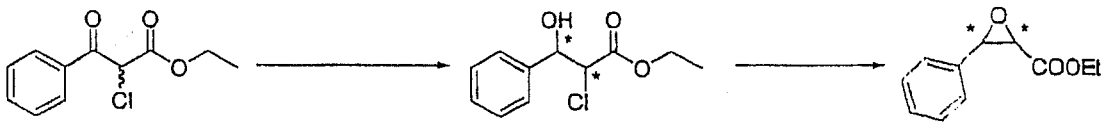
{(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘}二氯化钌(II)的合成

在氩气氛中，将 5%的盐酸-甲醇(0.3 mL)加入到在实施例 2 中合成的二乙酸根{(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘}钌(II)(237 mg，0.168 mmol)在二氯甲烷(4 mL)中的溶液中，混合物在室温下搅拌 93 小时。蒸除反应溶液的溶剂，得到标题化合物(22 mg，褐色粉末)。收率 96%。

$^{31}$P-NMR ($^{31}$P-NMR (121 MHz，$CD_3OD$, 85% $H_3PO_4$) δ: 62.2(s)。

实施例 5

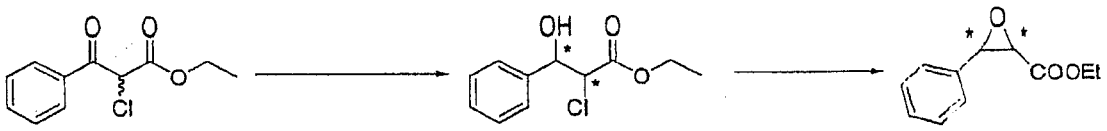
2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化




将在实施例 2 中合成的二乙酸根{(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘}钌(II)(30.1 mg，0.021 mmol)和 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(0.966 g，4.261 mmol)在乙醇(9 mL)中的溶液在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 17.5 小时。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，18 mL)和碳酸钾(1.79 g，13.0 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 77.5%ee(2R,3R)和 82.7%de(顺)。

比较实施例 2

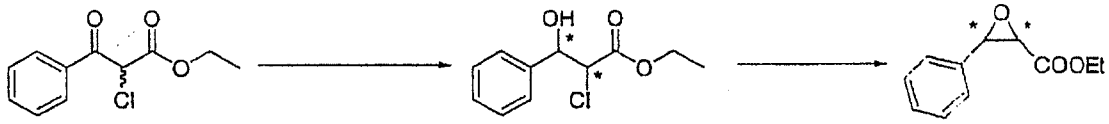
2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化



将二乙酸根{(R)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘}钌(II)(30.6 mg，0.036 mmol)和 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(1.62 g, 7.17 mmol)在乙醇(15 mL)中的溶液在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 17.5 小时。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，30 mL)和碳酸钾(2.98 g，21.56 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 3.9%ee (2R, 3R)和 85.7%de (顺)。

实施例 6

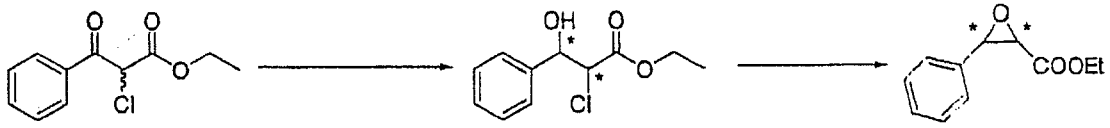
2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化



将 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(1.57 g, 6.928 mmol)在乙醇中的溶液(10 mL)加入到实施例 3 中合成的{[(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘]二氯化钌(II)}(N,N-二甲基甲酰胺)$_n$(50.5 mg，0.036 mmol)在乙醇中的溶液(5 mL)中。混合物在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 16.5 小时。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，30 mL)和碳酸钾(2.90 g，20.9 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 79.4%ee(2R,3R)和 82.4%de(顺)。

比较实施例 3

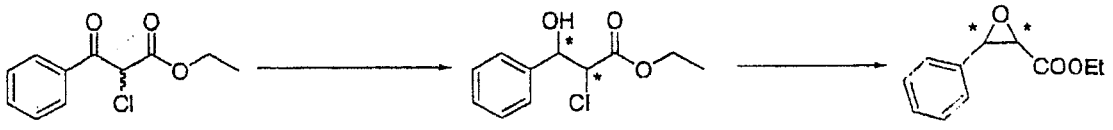
2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化




将{[(R)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘]二氯化钌(II)}(N,N-二甲基甲酰胺)$_n$(27.8 mg，0.033 mmol)和 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(1.586 g，6.998 mmol)在乙醇(15 mL)中的溶液在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 16.5 小时。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，30 mL)和碳酸钾(2.95 g，21.3 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 4.5%ee(2R,3R)和 87.7%de(顺)。

实施例 7

2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化

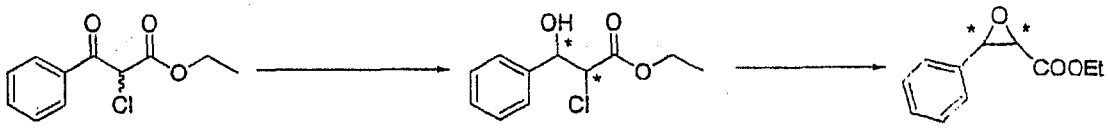



在氩气氛中，将三乙胺(0.3 mL)加入到二氯($\eta^2$,$\eta^2$-1,5-环辛二烯)钌(II)(100.9 mg，0.396 mmo)和在参考实施例 5 中合成的(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘(467.0 mg，0.392 mmol)在甲苯(6 mL)中的溶液中。混合物在 135℃搅拌回流 3 小时。蒸除反应溶液中的溶剂，得到一褐色粉末(440 mg)。将由此获得的褐色粉末(50.0 mg，0.035 mmol)和 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(1.61 g，7.12 mmol)在乙醇(15 mL)中的溶液在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 15 小时。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)

测得的反应混合物的转化率为 86.5%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，30 mL)和碳酸钾(2.93 g，21.2 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 85.1%ee(2R,3R)和 87.8%de(顺)。

比较实施例 4

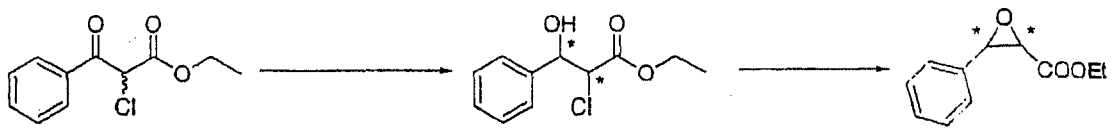
2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化




以类似于实施例 7 的方式合成的钌-[(R)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘]络合物(33.6 mg，0.040 mmol)和 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(1.61 g，7.12 mmol)在乙醇(15 mL)中的溶液在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 15 小时。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，30 mL)和碳酸钾(3.02 g，21.9 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子:α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 3.1%ee(2R,3R)和 86.6%de(顺)。

实施例 8

2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化

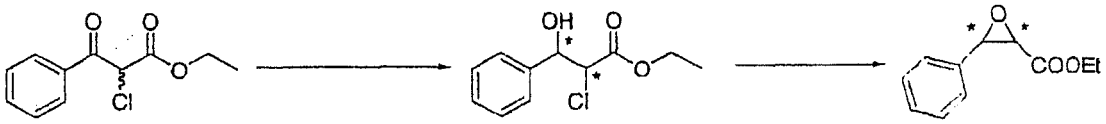



将在参考实施例 5 中合成的(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)

膦基]-1,1'-联萘(54.7 mg, 0.046 mmol)、($\eta^2$,$\eta^2$-1,5-环辛二烯)二-(2-甲基烯丙基)钌(II)(12.8 mg, 0.040 mmo)和 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(1.71 g, 7.53 mmol)在乙醇(15 mL)中的溶液在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 14 小时。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率为 4.6%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，18 mL)和碳酸钾(3.15 g，22.8 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 67.6%ee(2R,3R)和 69.1%de(顺)。

比较实施例 5

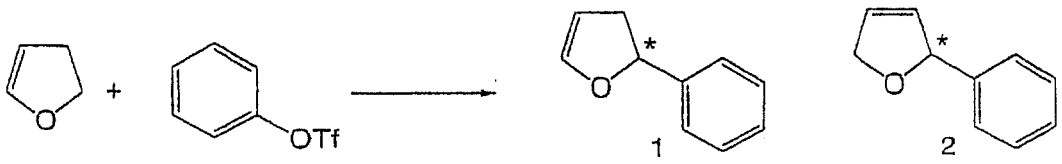
2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯的不对称氢化




将(R)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(30.3 mg，0.049 mmol)、($\eta^2$,$\eta^2$-1,5-环辛二烯)二-(2-甲基烯丙基)钌(II)(13.6 mg，0.042 mmo)和 2-氯-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(1.71 g，7.543 mmol)在乙醇(15 mL)中的溶液在 80℃在 1MPa 的氢压下氢化 14 小时。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%。然后，蒸除反应混合物的溶剂。向残余物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(水含量:1.8%，18 mL)和碳酸钾(3.18 g，23.0 mmol)，接着将混合物搅拌 6 小时。加入异丙基醚(30 mL)和水(30 mL)，对混合物进行萃取并将其分层。向水层中加入异丙基醚(30 mL)进行再次萃取。合并的有机层依次用 1N 盐酸(30 mL)、水(30 mL)和水(30 mL)洗涤。由 GC(柱子: α-DEX 120，0.25 mm x 30 m)测得的所得有机层的光学纯度为 1.1%ee(2S,3S)和 84.9%de(顺)。

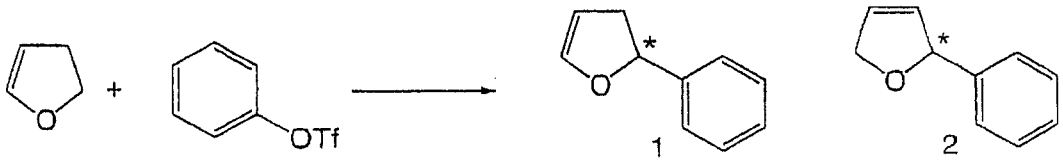
实施例 9

不对称 Heck 反应




向乙酸钯(II)(2.2 mg，0.0099 mmol)在 1,4-二噁烷(2.5 mL)中的溶液中加入二异丙基乙胺(0.25 mL，11.46 mmol)和在参考实施例 5 中合成的(S)-2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘(35.6 mg，0.030 mmol)，混合物在 60℃搅拌 1 小时。测定反应混合物的 $^{31}$P-NMR($^{31}$P-NMR(121 MHz，$CD_3OD$,85%$H_3PO_4$) δ: 29.24-29.54(m))。向反应混合物中依次加入 2,3-二氢呋喃(0.19 mL，2.50 mmol)和三氟甲磺酸苯酯(0.079 mL，0.488 mmol)，混合物在 105℃反应 24 小时。由 GC(柱子:CP-Chirasil-DEX CB，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%，光学纯度为 64.9%ee(S)，产物比例(1/2)为 33:1。

比较实施例 6




向乙酸钯(II)(2.2 mg，0.0099 mmol)在 1,4-二噁烷(2.5 mL)中的溶液中加入二异丙基乙胺(0.25 mL，11.46 mmol)和(S)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(18.6 mg，0.030 mmol)，混合物在 60℃搅拌 1 小时。向反应混合物中依次加入 2,3-二氢呋喃(0.19 mL，2.50 mmol)和三氟甲磺酸苯酯(0.079 mL，0.488 mmol)，混合物在 105℃反应 24 小时。由 GC(柱子:CP-Chirasil-DEX CB，0.25 mm x 30 m)测得的反应混合物的转化率大于 99.9%，光学纯度为 48.8%ee(S)，产物比例(1/2)为 6:1。

工业实用性

在不对称反应(特别是不对称还原反应)中，通过使用本发明的 2,2'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-联萘作为配体的过渡金属络合物，可以有效地获得具有目的绝对构型(absolute configuration)的化合物。