



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98106073.0

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1098856C

[22] 申请日 1998.3.9 [21] 申请号 98106073.0

[30] 优先权

[32] 1997.3.10 [33] EP [31] 97103963.1

[32] 1998.1.23 [33] EP [31] 98101128.1

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 W·伯卡特 M·斯卡龙

R·史密德

[56] 参考文献

ORGANOMETALLIC 15, 1996, 2440 - 2449 1996 - 01 - 01

SYNLETTERS, 1995, 4, 358 - 3660 - 2449 1995 - 01 - 01

TETRAHEDRON: ASYMMETRY, 4 (11), 1993, 2279 - 2282 1993 - 01 - 01

审查员 张轶东

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

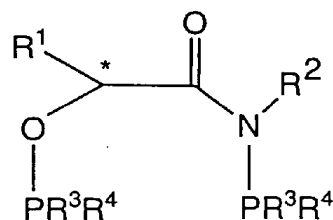
代理人 黄革生 刘金辉

权利要求书 4 页 说明书 17 页

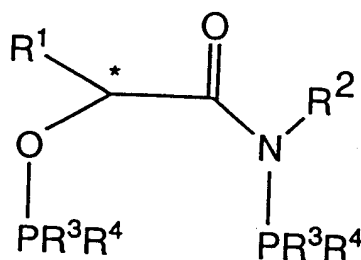
[54] 发明名称 酰氨基膦三价磷酸酯化合物

[57] 摘要

新的以(R)或(S)形式存在的以下通式的手性酰氨基膦三价磷酸酯化合物,其中R¹, R², R³和R⁴及*代表手性中心,通过通式R¹C(OH)-CONHR²(III)与通式R³R⁴PCl(IV)二取代的氯膦在溶剂中和碱的存在下反应制备。作为配体本发明酰氨基膦三价磷酸酯化合物与第VIII族过渡金属,特别是与铑,铱,钌和钐及任选其它配体形成配合物,这种配合物也是本发明的目的;它们作为对映体有择反应,特别是不对称氢化,对映体有择氢置换和烯丙位取代反应的催化剂。



1.以(R)或(S)形式存在的以下通式的手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物



其中

R^1 代表 C_{2-8} -烷基,

R^2 代表 C_{1-8} -烷基,

R^3 和 R^4 各自独立地代表 C_{3-8} -环烷基, 芳基或杂芳基或 R^3 和 R^4 分别与磷原子一起代表 9-二苯并磷杂环戊烷基, 9-磷杂双环[3.3.1]壬基或 9-磷杂双环[4.2.1]壬基及*代表手性中心。

2.根据权利要求 1 的酰氨基膦三价膦酸酯化合物, 其中 R^3 和 R^4 具有相同含义。

3.根据权利要求 1 的酰氨基膦三价膦酸酯化合物, 其中 R^1 代表叔丁基。

4.根据权利要求 1 的酰氨基膦三价膦酸酯化合物, 其中 R^2 代表甲基。

5.根据权利要求 1-4 之一的酰氨基膦三价膦酸酯化合物, 其中 R^3 和 R^4 各自独立地代表环己基, 苯基, 3, 5-二甲苯基, 3, 5-二(三氟甲基)苯基, 3, 5-二(叔丁基)苯基, 3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基或 2-呋喃

基或 R^3 和 R^4 与磷原子一起代表 9-二苯并磷杂环戊烷基。

6. 根据权利要求 1 的酰氨基磷三价磷酸酯化合物, 其选自

(R)-或(S)-N-(二苯基膦基)-2-[(二苯基膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(R)-或(S)-N-[二-(2-呋喃基)-膦基]-2-[(二-(2-呋喃基)-膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(R)-或(S)-N-(二环己基膦基)-2-[(二环己基膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(R)-或(S)-N-[二(3, 5-二甲基苯基)-膦基]-2-[(二(3, 5-二甲基苯基)-膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(R)-或(S)-N-[二(3, 5-二(叔丁基)苯基)-膦基]-2-[(二(3, 5-二(叔丁基)苯基)-膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺, 和

(R)-或(S)-N-[二(3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基)-膦基]-2-[(二(3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基)-膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

R)-或(S)-N-(5H-二苯基膦酰基)-2-[(5H-二苯基膦酰基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺和

(R)-或(S)-N-[二(3, 5-二(三氟甲基)苯基)-膦基]-2-[(二(3, 5-二(三氟甲基)苯基)-膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺。

7. 根据权利要求 1 的式 I 酰氨基磷三价磷酸酯化合物与第 VIII 族金属形成的配合物。

8. 根据权利要求 7 的配合物, 其中第 VIII 族金属是钨, 铪, 铪或钼。

9.根据权利要求 7 的配合物,其中不仅含有作为配体的式 I 酰氨基膦三价膦酸酯化合物,还含有一种或多种其它配体,特别是下列通式的光学活性的阳离子和中性铑,铱,钌和钯配合物

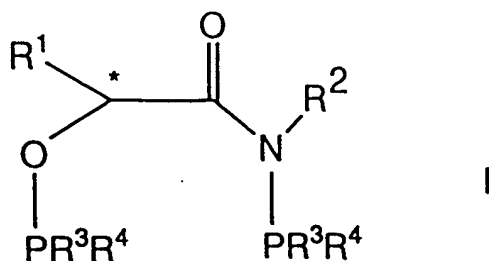
$[\text{Rh}(\text{Y})(\text{L})_n]^+\text{A}^-$	II-a
$[\text{Rh}(\text{Y})(\text{L})_n\text{B}]$	II-b
$[\text{Ir}(\text{Y})(\text{L})_n]^+\text{A}^-$	II-c
$[\text{Ir}(\text{Y})(\text{L})_n\text{B}]$	II-d
$[\text{Ir}(\text{Y})(\text{B})_4]^- \text{rM}^{\text{r}+}$	II-e
$[\text{IrH}(\text{Y})(\text{B})_2]$	II-f
$[\text{Ir}(\text{Y})(\text{B})_3]_2$	II-g
$[\text{Ir}(\text{B})_3(\text{Y})]$	II-h
$[\text{Ru}(\text{Y})]^{2+}(\text{A}^-)_2$	II-i
$[\text{Ru}(\text{Y})(\text{B})_2]$	II-j
$[\text{Ru}(\text{Y})(\text{C}^1)(\text{C}^2)_{2-m}](\text{C}^3)_m$	II-k
$[\text{Pd}(\text{Y})(\text{B})_2]$	II-l
$[\text{Pd}(\text{Y})_2]$	II-m
$[\text{Pd}(\text{Y})(\text{L})_n]^{2+}(\text{A}^-)_2$	II-n

其中

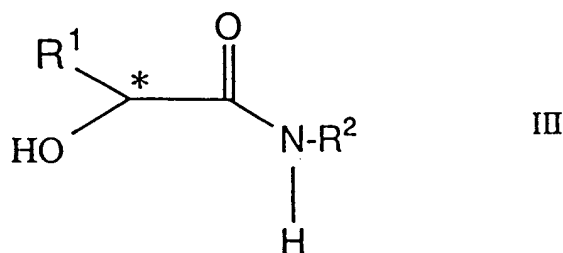
- L 代表中性配位体,
 A^- 代表含氧酸或复合酸的阴离子,
 B 代表阴离子配位的配位体,
 C^1 代表苯,对-异丙基苯甲烷,二甲苯或六甲基苯,
 C^2 代表卤素,
 C^3 代表卤素 A^- ,
 n 代表 0, 1 或 2,
 m 代表 0, 1 或 2,
 r 代表 1 或 2,
 $\text{M}^{\text{r}+}$ 代表碱金属或碱土金属离子或选自 $(\text{C}_{1-8}\text{-烷基})_4\text{N}^+$, $(\text{苯基})\text{N}^+$, $(\text{C}_{1-8}\text{-烷基})_3$, $(\text{苄基})\text{N}^+(\text{C}_{1-8}\text{-烷基})_3$ 的四-取代的铵离子 (r 分别是 1, 2 或 1), 及
 Y 代表式 I 的手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物。

10.权利要求 9 的式 II-a 至 II-k 的配合物。

11.制备以(R)或(S)形式存在的以下通式的手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物的方法



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 * 如权利要求 1 中定义,
该方法包括以下通式化合物



与以下通式的二取代的氯膦

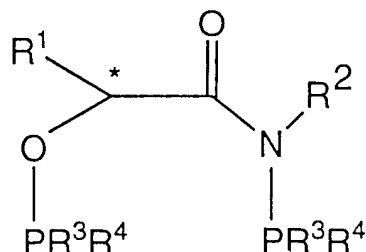


在溶剂中和碱存在下反应。

12.权利要求 11 的方法, 其中卤代脂肪烃, 脂肪或环状醚或这些溶剂的混合物用作溶剂, 仲胺或叔胺与烷基碱金属或芳基碱金属的混合物用作碱。

酰氨基膦三价膦酸酯化合物

- 5 本发明涉及通式 (I) 新的手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物, 该化合物以 (R) 或 (S) 形式存在



其中

R^1 代表 C_2-8 -烷基, C_3-8 -环烷基或芳基- C_1-4 烷基,

15 R^2 代表 C_1-8 -烷基, C_3-8 -环烷基, 芳基- C_1-4 烷基或芳基

R^3 和 R^4 各自独立地代表 C_1-8 -烷基, C_3-8 -环烷基, 芳基- C_1-4 烷基, 芳基或杂芳基或 R^3 和 R^4 分别与磷原子一起代表 9-二苯并磷杂环戊烷基, 9-磷杂双环[3.3.1]壬基或 9-磷杂双环[4.2.1]壬基及

* 代表手性中心。

本发明还涉及制备式 I 酰氨基膦三价膦酸酯化合物的方法, 这些化合物作为配位体与第 VIII 族金属及任选其它配位体形成的配合物以及这些配合物作为催化剂在对映体有择反应例如不对称氢化, 对映体有择氢置换, 烯丙位取代等反应中的应用。

25 本发明的目的是提供新的手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物, 该化合物可以上述配合物形式用于对映体有择反应, 因此得到高旋光产率。本发明目的通过式 I 新的手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物实现。

在本发明范围中, 术语“ C_1-4 烷基”, “ C_1-8 烷基”或“ C_2-8 烷基”指具有多达 4 或 8 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 己基, 叔

己基, 庚基, 异庚基, 辛基或异辛基。

术语“ C_3-8 环烷基”包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基和环辛基。

术语“芳基”, 或“芳基- C_1-4 -烷基”中的芳基部分指分别为未取代或被单或多取代的苯基或萘基。所述取代基为卤素, C_1-8 -烷基和 C_1-8 -烷氧基, 卤代 C_1-8 -烷基和 C_1-8 -烷氧基, 二(C_1-8 -烷基)氨基, 三(C_1-4 -烷基)甲硅烷基(优选三甲基甲硅烷基)和苯基, 其中存在的几个取代基可以相同或不同。对于“芳基- C_1-4 -烷基”优选指未取代的苄基。

术语“杂芳基”指具有芳香特征的 5-或 6-员杂环, 其中环中具有一个或多个选自氮, 氧和硫的杂原子。5-员杂环基的实例是吡咯基, 噻吩基和呋喃基, 吡啶基是 6-员杂环的实例。而且杂环基可以与上述芳基相同的方式被取代和/或可具有稠合的苯环。杂环基优选没有取代基。

术语“卤素”指氟, 氯, 溴或碘。

术语“ C_1-8 -烷氧基”指具有多达 8 个碳原子, 优选多达 4 个碳原子的直链或支链烷氧基。其实例是甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基和丁氧基。

术语“卤代 C_1-8 -烷基”或“卤代 C_1-8 -烷氧基”指分别被一个或多个卤原子, 特别是氯或氟取代的烷基或烷氧基。实例分别是三氟甲基, 三氯甲基和五氟甲基, 及氟代甲氧基和氯代甲氧基。

R^3 和 R^4 优选具有相同含义。

其中一个 R^1 独立地为叔丁基, R^2 代表甲基及 R^3 和 R^4 分别代表环己基, 苯基, 3, 5-二甲苯基, 3, 5-二(三氟甲基)苯基, 3, 5-二(叔丁基)苯基, 3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基-苯基或 2-呋喃基或 R^3 和 R^4 与磷原子一起代表 9-二苯并磷杂环戊烷基的式 I 酰氨基磷三价磷酯化合物是优选的。

其中 R^3 和 R^4 代表 3, 5-二(叔丁基)苯基的式 I 酰氨基磷三价磷酯化合物是特别优选的。

特别优选的式 I 酰氨基磷三价磷酯化合物是:

(S)-或(R)-N-(二苯基磷基(phosphanyl))-2-[(二苯

基磷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(S)-或(R)-N-(二环己基磷基)-2-[(二环己基磷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(S)-或(R)-N-[二-(2-呋喃基)-磷基]-2-[(二-(2-呋喃基)-磷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(S)-或(R)-N-(5H-二苯基磷酰基)-2-[(5H-二苯基磷酰基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(S)-或(R)-N-[二(3, 5-二甲基苯基)-磷基]-2-[(二(3, 5-二甲基苯基)-磷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(S)-或(R)-N-[二(3, 5-二(三氟甲基)苯基)-磷基]-2-[(二(3, 5-二(三氟甲基)苯基)-磷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺,

(S)-或(R)-N-[二(3, 5-二(叔丁基)苯基)-磷基]-2-[(二(3, 5-二(叔丁基)苯基)-磷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺, 和

(S)-或(R)-N-[二(3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基)-磷基]-2-[(二(3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基)-磷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺。

本发明的式 I 酰氨基磷三价磷酸酯化合物与第 VIII 族过渡金属, 特别是铑, 铱, 钌和钐形成配合物(符合配位规则), 这种配合物也是本发明的目的; 它们被用作对映体有择反应, 特别是对称氢化, 对映体有择氢置换和烯丙位取代反应的催化剂。

本发明的式 I 化合物与第 VIII 族过渡金属形成的配合物可含有其它配位体。这种配合物(也是本发明)的实例具体是下列通式的光学活性的阳离子和中性铑, 铱, 钌和钐配合物。



	$[\text{IrH}(\text{Y})(\text{B})_2]$	II-f
	$[\text{Ir}(\text{Y})(\text{B})_3]_2$	II-g
	$[\text{Ir}(\text{B})_3(\text{Y})]$	II-h
	$[\text{Ru}(\text{Y})]^{2+}(\text{A}^-)_2$	II-i
	$[\text{Ru}(\text{Y})(\text{B})_2]$	II-j
5	$[\text{Ru}(\text{Y})(\text{C}^1)(\text{C}^2)_{2-m}](\text{C}^3)_m$	II-k
	$[\text{Pd}(\text{Y})(\text{B})_2]$	II-l
	$[\text{Pd}(\text{Y})_2]$	II-m
	$[\text{Pd}(\text{Y})(\text{L})_n]^{2+}(\text{A}^-)_2$	II-n

10 其中

L 代表中性配位体,

A^- 代表含氧酸或复合酸的阴离子,

B 代表阴离子配位的配位体

C^1 代表苯, 对-异丙基苯甲烷, 二甲苯或六甲基苯,

15 C^2 代表卤素,

C^3 代表卤素或 A^- ,

n 代表 0, 1 或 2,

m 代表 0, 1 或 2,

r 代表 1 或 2,

M^{r+} 代表碱金属或碱土金属离子或选自 $(\text{C}_1 - 8 - \text{烷基})_4\text{N}^+$, (苯基) $\text{N}^+(\text{C}_1 - 8 - \text{烷基})_3$, (苄基) $\text{N}^+(\text{C}_1 - 8 - \text{烷基})_3$ 的四-取代的铵离子(r 分别是 1, 2, 或 1), 及

Y 代表式 I 的手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物。

术语“中性配位体”(L)表示可交换的配位体, 特别是烯烃, 例如
25 乙烯, 丙烯, 环辛烯, 1, 5-己二烯, 降冰片二烯或 1, 5-环辛二烯;
芳香烃, 如苯, 六甲基苯或对异丙基苯甲烷; 腈如乙腈或苄腈; 或产生配
合物的溶剂分子。在氢化中该配位体可被交换。如果多于一种配位体存在
(n = 2), 它们可以相同或不同。

术语“含氧酸或复合酸”(阴离子 A^- 的源)表示下列酸: H_2SO_4 ,
30 HClO_4 , HBrO_4 , HIO_4 , HNO_3 , H_3PO_4 , H_3PO_3 和 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 或与元

素硼，磷，砷，锑或铋配合的卤素配合物。在这两种酸中， HClO_4 ， $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ， HPF_6 ， HBF_4 ， $\text{HB}(\text{苯基})_4$ ， $\text{HB}[3,5(\text{CF}_3)_2 - \text{C}_6\text{F}_3]_4$ ， HSbF_6 和 HAsF_6 是优选的代表。在每种情况下阴离子 A^- 是通过除去氢离子形成的；其实例是 ClO_4^- ， PF_6^- 和 BF_4^- 。

5 术语“阴离子配位的配位体”（B）包括例如卤素，羧酸残基，磺酸盐残基，如甲苯磺酸盐或甲磺酸盐，1，3-二酮酸盐，如乙酰基丙酮酸盐，任意取代的苯酚盐，羟基，硝酸盐，亚硝酸盐，氰酸盐，硫氰酸盐，氰化物，烯丙基和2-甲基烯丙基。当苯酚盐被取代时， $\text{C}_1 - 4$ -烷基和卤原子是特别优选的取代基，取代是单或多取代。

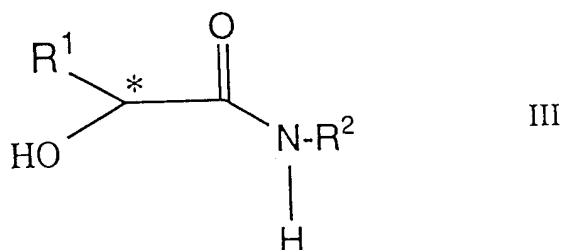
10 特别适宜的碱金属离子（ M^+ ）或碱土金属离子（ M^{2+} ）分别是钠或钾离子，钙或镁离子。

术语“四取代的铵离子”（ M^+ ）表示由氮原子和四个相同或不同的选自 $\text{C}_1 - 8$ -烷基，苯基和苄基的取代基组成，例如阴离子 $(\text{C}_1 - 8 - \text{烷基})_4\text{N}^+$ ， $(\text{苯基})\text{N}^+(\text{C}_1 - 8 - \text{烷基})_3$ 和 $(\text{苄基})\text{N}^+(\text{C}_1 - 8 - \text{烷基})_3$ 。

15 术语“卤素”（B， C^2 或 C^3 ）包括氟，氯，溴和碘。对于其中B代表卤素的式II-e配合物，卤素可从相应的碱金属，碱土金属或四取代的铵盐衍生。

本发明式I化合物优选的配合物是式II-a至II-k的光学活性的阳离子和中性铈，铕和钆配合物。

制备本发明新的手性式I化合物的方法包括以下通式化合物



25

其中 R^1 和 R^2 定义如上，

与以下通式的二取代的氯膦（phosphane）



30 其中 R^3 和 R^4 定义如上，在溶剂中和碱存在下反应。

式 III 化合物适宜溶解在溶剂中, 优选在惰性气氛下, 如氮气或氩气下, 将碱 (第一种) 加入, 该反应通常在室温下进行。然后小心冷却溶液, 适宜地至约 -80°C , 随后向其中加入第二种碱, 接着慢慢加入适当溶解在溶剂中的氯膦。该反应甚至可以在低温下开始。然后将温度逐渐升高至室温, 之后分离这样得到的产物 (式 I 化合物) 并根据本身已知的方法纯化。

在本发明方法中, 适于“第一碱”规则的碱是仲或叔胺, 特别是二烷基胺类或三烷基胺类, 例如二甲胺, 二乙胺, 二丙胺, 二异丙胺, 三甲胺, 三乙胺和三丙胺, 适于“第二碱”规则的碱是烷基碱金属或芳基碱金属, 例如丙基锂, 丁基锂, 苯基锂, 丁基钠和丁基钾, 即仲或叔胺 (第一碱) 与烷基碱金属或芳基碱金属 (第二碱) 的混合物。二异丙胺和丁基锂是特别优选的碱。

适宜的溶剂是脂肪烃, 优选卤代脂肪烃, 例如二氯甲烷和氯仿; 和脂肪和环状醚, 例如乙醚, 叔丁基甲基醚和 1, 2 - 二甲氧基乙烷, 及二噁烷和四氢呋喃; 或这些溶剂的混合物。乙醚或四氢呋喃是制备酰氨基膦三价膦酸酯化合物的优选溶剂。

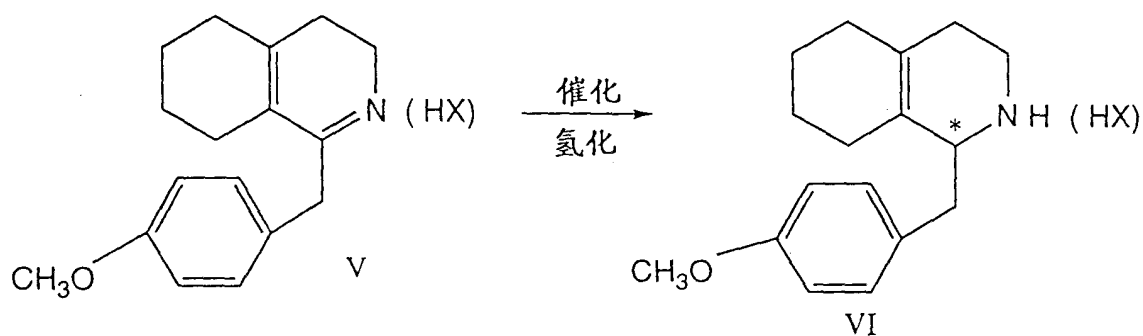
为了分离和纯化产物, 通常将混合物蒸发, 将剩余物溶解在适宜的溶剂中, 特别是低级脂肪醚, 例如乙醚, 及过滤除去剩余固体成分后, 蒸发滤液至干。将这样得到的手性式 I 化合物进一步通过结晶, 特别是从低级脂肪烃如戊烷中结晶进行纯化。

对映异构体纯的 (R) - 或 (S) - 式 III 化合物可以通过相应的 α - 酮酰胺 $\text{R}^1\text{COCONHR}^2$ 用对映异构体纯的氢化催化剂以本身已知的方法进行不对称氢化制备 [H. Takaya 等人, “不对称氢化” (Asymmetric Hydrogenation), 第 1 - 39 页, 催化不对称合成, Ed. Iwao Ojima, VCH Publishers, Inc., New York/Weinheim/Cambridge (1993) 以及在该文章结尾引用的参考文献]。

我们惊喜地发现式 II-a 至 II-n 的配合物 (不仅以由本发明配位体 Y (式 I 手性酰氨基膦三价膦酸酯化合物), 第 VIII 族金属和任选其它配位体组成的单个配合物形式存在, 而且以单个组分形式存在) 可作为对映体有择反应如不对称氢化的催化剂。式 II-a 至 II-n 的配合物本身可从这些组分以本身已知的方法制备, 参见例如 J.A.C.S. 93, 3089-3091 (1971); 化学会志

(J.Chem.Soc.), 化学通讯 (Chem.Comm.), 1990, 869 - 871; Tetr.: Asymm. 7(11), 3059-3062(1996); 出处同上, 6(1), 11-14(1995); F.R. Hartley, 铂和钯化学 (The Chemistry of Platinum and Palladium), Applied Science Publishers Ltd., London 1973; 化学会志 (J.Chem.Soc.), 化学通讯 (Chem.Comm.), 1986, 1338-1339; 无机化学 (Inorg. Chem.) 30, 125-130(1991); 有机金属化合物 (Organometallics) 12, 1406-1415(1993); 以及出处同上 15, 2440-2449(1996).

本发明式 I 化合物与第 VIII 族金属形成的配合物, 特别是上述式 II-a 至 II-k 配合物适于, 例如催化式 V 化合物至式 VI 化合物的不对称氢化,

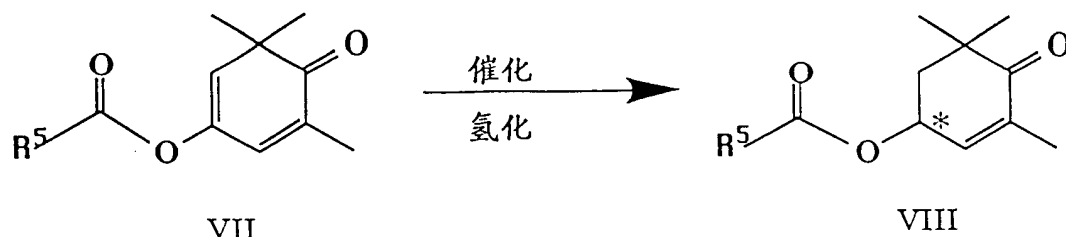


其中 HX 代表选自 HBF_4 , H_2SO_4 , HPF_6 , HCl , HBr , HI , H_3PO_4 , HSbF_6 , HClO_4 和 NaH_2PO_4 的无机酸, 或选自 $\text{C}_1 - 8$ - 烷基 SO_3H , 苦味酸, 甲酸, 低级烷基 - 和芳基羧酸, 例如乙酸, 丙酸, 和苯甲酸, 二羧酸, 例如草酸, 琥珀酸, 马来酸和邻苯二甲酸的强有机酸, 和 * 代表手性中心。

要氢化的式 V 化合物与用作催化剂的式 II-a 至 II-k 之一的金属配合物的摩尔比 (反应物: 催化剂, 一般用 “S/C” 表示) 一般在约 20 至约 80 000 之间, 优选约 500 至 30 000。氢化通常在温度约 $0^\circ\text{C} - 150^\circ\text{C}$, 优选 $10^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$, 压力约 1 - 约 200 巴 (约 $0.1\text{MPa} - 20\text{MPa}$), 优选 10 - 80 巴 ($1\text{MPa} - 8\text{MPa}$) 下进行。

式 VI 化合物的游离碱是已知的并且是可药用产物, 例如镇咳药右美沙芬和镇痛药左啡诺的有价值的中间体。

本发明配合物也适于, 例如作式 VII 化合物至式 VIII 化合物的不对称氢化的催化剂,



- 5 其中 R^5 代表 C_{1-8} -烷基, C_{1-8} -烷氧基, 苯基, 苄基或基团 $N(R^6)_2$, 及 R^6 代表氢, C_{1-8} -烷基, 苯基或苄基, *代表手性中心。

式 II-a 阳离子铈配合物是该不对称氢化的优选催化剂。

- 10 铈和本发明配体(式 I 手性酰氨基膦三价磷酸酯化合物)比例为每摩尔配体约 0.05 至约 5 摩尔, 优选 0.5 至 2 摩尔。要氢化的式 VII 化合物和式 II-a 配合物中的铈的摩尔比, 即反应物: 催化剂 (S/C) 一般约为 20 至约 100 000, 特别是约 500 至约 50 000。用式 II-a 配合物进行的式 VII 化合物的对映体有择氢化可在温度约 10°C 至约 120°C , 优选约 10°C 至约 60°C 之间进行。该氢化通常在约 1 至约 150 巴 (约 0.1 至 15MPa), 优选 5 至 60 巴 (0.5 至 6MPa) 压力下进行。

- 15 式 VIII 化合物是合成用于治疗 and 预防皮肤病, 例如痤疮和牛皮癣的类视色素的有价值的中间体[参见, 例如 Pure & Appl. Chem. 57,741(1985)以及欧洲专利公开 0 802 181 A1]。而且, 式 VIII 化合物 (通过水解可被转化为 phorenol, 并且在进一步反应步骤中被转化为光学活性的 actinol) 是生产 3-羟基-胡萝卜素, 特别是生产玉米黄素的重要中间体[参见 Pure & Appl. Chem. 51,535-564(1979)和 Helv.Chim. Acta 63,1451-1455(1980)]。

下列实施例用于说明本发明但不以任何方式限制本发明。在实施例中缩写具有以下含义:

GC	气相色谱
HPLC	高压液相色谱
ee	对映异构体过量
RT	室温
m.p.	熔点
HV	高真空
Ac	乙酰基

OV/p-Di- 溶解在非手性相 OV (Ohio Valley Chemicals 的产品,

Me- β -CD Marietta, OH,USA) 中的 2, 6-二甲氧基-3-戊氧基- β -

环糊精

COD 1, 5 - 环辛二烯

BIPHEMP(6, 6'-二甲基联苯-2, 2'-二基)双(二苯基膦)

实施例 1

(R) - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺 (式 III 化合物) 的制
备

5 催化剂溶液如下制备: 在一个手套箱中 (O_2 含量 <1 ppm) 将 385mg
(0.5mmol) $[Ru(OAc)_2((R)-BIPHEMP)]$ 溶解在 40ml 0.025 摩尔甲醇的盐
酸溶液和 40ml 二氯甲烷中, 随后在 20 $^{\circ}C$ 搅拌 1.5 小时, 然后转移至密闭
的催化剂供应容器中。在 2 l 不锈钢高压釜中装入 71.6g(0.5mol)2 - 酮基 -
3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺和 310ml 甲醇并密封。用氢气置换空气后,
10 允许催化剂溶液从催化剂供应容器中流入略微加压的高压釜中,并在搅拌,
60 $^{\circ}C$ 和压力 60 巴(6MPa)下进行氢化。20 小时后终止氢化并将反应混合物
蒸发。在室温首先从剩余物的 250ml 二异丙基醚的溶液中分离出 1.2g 结晶
产物, $ee = 3\%$, 熔点为 135 - 137 $^{\circ}C$ 。通过加入 275ml 环己烷并在冰浴
中搅拌混合物 3 小时分离, 得到 43.9g (60.5 %) 的 (R) - 2 - 羟基 -
3, 3, N - 三甲基丁酰胺; $m.p. 69 - 71\ ^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{20} = - 61.0^{\circ}$ ($c = 1$,
CHCl₃), $ee=98.7\%$ (通过在 OV - 61/p - DiMe- β -CD 手性柱上 GC 测
定)。

实施例 2

(S) - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺 (式 III 化合物) 的制
备

20 用类似实施例 1 的方法进行实验。将 55.0g (0.384mol) 2 - 酮基 -
3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺的 270ml 甲醇和 30ml 二氯甲烷在催化剂(由
296mg(0.384mmol) $[Ru(OAc)_2((S)-BIPHEMP)]$ 和 31ml 0.025 摩尔甲醇的盐
酸溶液制备)存在下进行不对称氢化, 结晶后, 得到 34.4g (62 %) 的 (S)
25 - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺; $m.p. = 60 - 62\ ^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{20} =$

+59.9° (c = 1, CHCl₃), ee=99.2%.

实施例 3

(R) - N - (二苯基膦基 - 2 - [(二苯基膦基) 氧] - 3 , 3 , N - 三甲基丁酰胺的制备

5 在 500ml 具有氩气气化侧插阀, 搅拌棒和橡胶塞的烧瓶中将 3.88g (26.7mmol) (R) - 2 - 羟基 - 3 , 3 , N - 三甲基丁酰胺在 RT 下溶解在无水四氢呋喃中, 用注射器加入 0.5ml 二异丙胺。搅拌 30 分钟后, 将无色溶液冷却至 - 78 °C 并在 10 分钟内用注射器加入 28.5ml (53.5mmol) 丁基锂。在 - 78 °C 搅拌 1 小时后, 在 30 分钟内滴加 11.8g (53.5mmol) 氯二苯基膦 (phosphane) 的 30ml 四氢呋喃溶液来处理淡黄色悬浮液, 在 - 78 °C 60 分钟后淡黄色澄清溶液逐渐形成。然后除去冷却浴, 在 RT 下蒸发溶剂并在 HV 下将剩余的泡沫状黄色油状物干燥 5 小时。加入 200ml 乙醚后, 形成有氯化锂沉淀的无色悬浮液。在 Alox (I, 碱性, 色谱用氧化铝, 活性级别 I, CAMAG, CH - 4123 Muttenez, 15 Switzerland) 上用乙醚在保护性气体吸滤器中过滤黄色上清液。在 Schlenk 管中在 HV 下完全蒸发合并的滤液并将剩余物在 HV 下干燥 12 小时。用液氮在约 - 180 °C 固化剩余的黄色油状物并迅速用 50ml 戊烷处理。超声处理 5 分钟后形成无色结晶。在约 5 °C 放置 24 小时后分离上清液, 将白色结晶在 0 °C 用戊烷洗涤两次, 每次用 20ml, 总量 40ml, 并在 HV 下干燥 2 小时。产量; 8.41g (61 %) (R) - N - (二苯基膦基) - 2 - [(二苯基膦基) 氧] - 3 , 3 , N - 三甲基丁酰胺[(R)-tLANOP]为无色结晶, m.p. 95 - 96 °C, $[\alpha]_D^{20} = +37.5^\circ$ (c = 1, CHCl₃), ³¹P - NMR (δ, ppm) : 52.5(P-N), 115.7(P-O)。

实施例 4

25 (S) - N - (二苯基膦基) - 2 - [(二苯基膦基) 氧] - 3 , 3 , N - 三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 4.47g (30.7mmol) (S) - 2 - 羟基 - 3 , 3 , N - 三甲基 - 丁酰胺, 0.65ml 二异丙胺和 32.7ml (61.6mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在约 - 78 °C 用 13.6g(61.6mmol) 氯二苯基膦处理。如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 10.6g 30

(20.6mmol, 67 %) (S) - N - (二苯基膦基) - 2 - [(二苯基膦基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺[(S)-tLANOP]为无色结晶, m.p. 95 - 96 °C, $[\alpha]_D^{20} = -37.7^\circ$ (c = 1, CHCl₃), 纯度: 99 % (NMR). ³¹P - NMR (δ , ppm) : 52.5(P-N),115.7(P-O).

5 实施例 5

(R) - N - [二 - (2 - 呋喃基) - 膦基] - 2 - [(二 - (2 - 呋喃基) 膦基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 1.78g (12.3mmol) (R) - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺, 0.1ml 二异丙胺和 13.0ml (61.6mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 - 78 °C 用 4.93g(24.6mmol) 氯 - 二 (2 - 呋喃基) - 膦处理. 如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 2.77g (48 %) (R) - N - [二 - (2 - 呋喃基) - 膦基] - 2 - [(二 - (2 - 呋喃基) 膦基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺[(R)-(2-呋喃基)-tLANOP]为无色水解敏感性粉末, 纯度: $\geq 95\%$ (NMR). ³¹P - NMR (δ , ppm) : 0.8(P-N),64.9(P-O).

实施例 6

(R) - N - (二环己基膦基) - 2 - [(二环己基膦基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 3.16g (22.3mmol) (R) - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺, 0.5ml 二异丙胺和 27.8ml (44.5mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 - 78 °C 用 10.4g(44.5mmol) 氯二环己基膦处理. 如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 8.20g (69 %) (R) - N - (二环己基膦基) - 2 - [(二环己基膦基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺[(R)-Cy - tLANOP]为无色固体, 纯度: 98 % (NMR). ³¹P - NMR (δ , ppm) : 65.4(P-N),139.3(P-O).

实施例 7

(S) - N - (二环己基膦基) - 2 - [(二环己基膦基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 1.69g (11.9mmol) (S) - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺, 0.25ml 二异丙胺和 14.8ml (23.7mmol)

丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 - 78 °C 用 5.52g(23.7mmol) 氯二环己基磷处理。如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 4.20g (66 %) (S) - N - (二环己基磷基) - 2 - [(二环己基磷基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺[(S)-Cy - tLANOP]为无色水解敏感性粉末(用刮勺压碎后), 纯度: 98 % (NMR)。 ^{31}P - NMR (δ , ppm): 65.4(P-N), 139.3(P-O)。

实施例 8

(R) - N - [双 (3, 5 - 二甲基苯基) - 磷基] - 2 - [(双 (3, 5 - 二甲基苯基) - 磷基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 0.66g (4.56mmol) (R) - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺, 0.05ml 二异丙胺和 5.70ml (30.3mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 - 78 °C 用 6.63g(30.3mmol) 氯双 (3, 5 - 二甲基苯基) 磷处理。如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 2.23g (73 %) (R) - N - [双 (3, 5 - 二甲基苯基) - 磷基] - 2 - [(双 (3, 5 - 二甲基苯基) - 磷基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺[(R)-3, 5 - Xyl - tLANOP]为无色水解敏感性粉末, 纯度: 约 90 - 95 % (NMR)。 ^{31}P - NMR (δ , ppm): 53.3(P-N), 117.7(P-O)。

实施例 9

(S) - N - [双 (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯基) - 磷基] - 2 - [(双 (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯基) - 磷基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 0.76g (5.26mmol) (S) - 2 - 羟基 - 3, 3, N - 三甲基 - 丁酰胺, 0.05ml 二异丙胺和 6.56ml (10.5mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 - 78 °C 用 6.63g(10.5mmol) 氯双 (3, 5 - 二 (三氟甲基) - 苯基) 磷处理。如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 3.55g (64 %) (S) - N - [双 (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯基) - 磷基] - 2 - [(双 (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯基) - 磷基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺[(S)-3, 5 - CF₃ - tLANOP]为淡棕色水解敏感性油状物, 纯度: 约 90 % (NMR)。 ^{31}P - NMR (δ , ppm): 50.8(P-N), 112.9(P-O)。

实施例 10

(R)-N-[双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基]-2-[(双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基)氧]-3,3,N-三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 0.68g (4.74mmol) (R)-2-羟基-3,3,N-三甲基-丁酰胺, 0.05ml 二异丙胺和 5.93ml (9.48mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 -78 °C 用 4.22g(9.48mmol) 氯双(3,5-二(叔丁基)-苯基)膦处理。如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 3.78g (83 %) (R)-N-[双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基]-2-[(双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基)氧]-3,3,N-三甲基丁酰胺[(R)-3,5-tBu-tLANOP]用刮勺压碎后为无色粉末, 纯度: 约 95 % (NMR)。³¹P-NMR (δ, ppm): 56.4(P-N),112.4(P-O)。

实施例 11

(S)-N-[双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基]-2-[(双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基)氧]-3,3,N-三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 0.93g (6.4mmol) (S)-2-羟基-3,3,N-三甲基-丁酰胺, 0.05ml 二异丙胺和 8.00ml (12.8mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 -78 °C 用 5.99g(12.8mmol) 氯双(3,5-二(叔丁基)-苯基)膦处理。如实施例 3 所述方法处理, 纯化和结晶得到 3.41g (3.54mmol, 55 %) (S)-N-[双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基]-2-[(双(3,5-二(叔丁基)苯基)-膦基)氧]-3,3,N-三甲基丁酰胺[(S)-3,5-tBu-tLANOP]为无色粉末。纯度: 约 97 % (NMR)。³¹P-NMR (δ, ppm): 56.4(P-N),112.4(P-O)。

实施例 12

(S)-N-[双(3,5-二(叔丁基)4-甲氧基苯基)-膦基]-2-[(双(3,5-二(叔丁基)4-甲氧基苯基)-膦基)氧]-3,3,N-三甲基丁酰胺的制备

类似实施例 3 的合成, 将由 0.59g (4.07mmol) (S)-2-羟基-3,3,N-三甲基-丁酰胺, 0.05ml 二异丙胺和 5.08ml (8.14mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 -78 °C 用 4.11g(8.14mmol) 氯双

(3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基)膦处理。如实施例3所述方法处理, 纯化和结晶得到 2.63g (60%) (S)-N-[双(3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基)-膦基]-2-[(双(3, 5-二(叔丁基)-4-甲氧基苯基)-膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺[(S)-3, 5-tBu, 4-MeO-tLANOP]为无色氧化敏感性粉末。纯度: 约 95% (NMR)。³¹P-NMR (δ, ppm): 54.2(P-N), 110.8(P-O)。

实施例 13

(S)-N-(5H-二苯并磷杂环戊烷基)-2-[(5H-二苯并磷杂环戊烷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺的制备

类似实施例3的合成, 将由 2.20g (15.2mmol) (S)-2-羟基-3, 3, N-三甲基-丁酰胺, 0.3ml 二异丙胺和 19.0ml (30.3mmol) 丁基锂的四氢呋喃溶液组成的混合物在 -78 °C 用 6.63g (30.3mmol) 5-氯-5H-二苯并磷酯(dibenzophosphol)处理。如实施例3所述方法处理, 纯化和结晶得到 4.74g (62%) (S)-N-(5H-二苯并磷杂环戊烷基)-2-[(5H-二苯并磷杂环戊烷基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺[(S)-Diphol-tLANOP]为无色粉末。纯度: ≥90% (NMR)。³¹P-NMR (δ, ppm): 40.4(P-N), 112.2(P-O)。

实施例 14

[(R)-2-(1-二甲氨基-乙基)-苯基-C, N]-[(S)-N-(二苯基膦基)-2-[(二苯基膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺]-Pd (II) 四氟硼酸盐的制备

该配合物适于所提到的式 I 化合物的表征。

称取 105mg (0.250mmol) 双-(乙腈)-[(R)-2-(1-二甲氨基-乙基)-苯基]-Pd-(II)四氟硼酸盐和 129mg (0.250mmol) (S)-N-(二苯基膦基)-2-[(二苯基膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺置于在手套箱中的 50ml 具有搅拌棒和橡胶塞的 Schlenk 管中并溶解在 10ml 二氯甲烷中。在 RT 下搅拌 10 分钟后, 在 RT 和 HV 下蒸发无色澄清溶液至干。用 10ml 乙醚洗涤无色剩余物并在 HV 下干燥 2 小时。产量: 211mg (98%) [(R)-2-(1-二甲氨基-乙基)-苯基-C, N]-[(S)-N-(二苯基膦基)-2-[(二苯基膦基)氧]-3, 3, N-三

甲基丁酰胺]-Pd (II) 四氟硼酸盐。纯度: 约 98 % ($^1\text{H-NMR}$)。

微量分析:

	C	H	N
计算值	57.60	5.54	3.28
实测值	57.42	5.54	3.08

实施例 15

[(环辛-1, 5-二烯)-[(R)-N-(二苯基膦基)-2-[(二苯基膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺]-Rh (I) 四氟硼酸盐的制备

在搅拌, RT下和2分钟内, 将189mg (0.368mmol) (R) - N - (二苯基膦基) - 2 - [(二苯基膦基)氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺的 10ml 四氢呋喃溶液滴加到 100ml Schlenk 管中的 144mg (0.355mmol) 双 - (环辛-1, 5-二烯) - Rh(I)四氟硼酸盐的四氢呋喃悬浮液中。这时橙-棕色悬浮液立即变成澄清的黄-橙色溶液, 搅拌 15 分钟后, 在 HV 和室温下蒸发。在 HV 下干燥 2 小时后, 将剩余的橙色油状物悬浮在 10ml 乙醚中, 在 RT 下放置 12 小时后分离上清液并将黄色精细结晶固体在 HV 下干燥 12 小时。产量: 278mg (97 %) [(环辛-1, 5-二烯)-[(R)-N-(二苯基膦基)-2-[(二苯基膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺]-Rh (I) 四氟硼酸盐。纯度: $\geq 99\%$ ($^1\text{H-NMR}$)。

微量分析:

	C	H	N	P
计算值	57.73	5.59	1.73	7.63
实测值	57.51	5.59	1.46	7.41

实施例 16

[(环辛-1, 5-二烯)-[(S)-N-(二苯基膦基)-2-[(二苯基膦基)氧]-3, 3, N-三甲基丁酰胺]-Ir (I) 四氟硼酸盐的制备

类似实施例 15 所述合成, 将由 96mg (0.195mmol) 双 - (环辛-1, 5-二烯) - Ir(I)四氟硼酸盐和 100mg (0.195mmol) (S) - N - (二苯基膦基) - 2 - [(二苯基膦基)氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺的 20ml 四氢呋喃溶液组成的混合物在 RT 下搅拌 30 分钟。如实施例 15 所述方法处理和结晶得到 139mg (80 %) [(环辛-1, 5-二烯)-[(S)-N

- (二苯基膦基) - 2 - [(二苯基膦基) 氧] - 3, 3, N - 三甲基丁酰胺]-Ir (I) 四氟硼酸盐为红色晶体。纯度: $\geq 99\%$ (NMR)。

微量分析:

	C	H	N	P
计算值	52.00	5.04	1.56	6.88
实测值	51.93	4.95	1.51	6.43

实施例 17

5 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 六氢异喹啉四氟硼酸盐的催化氢化

将 13.4mg (0.020mmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和作为手性配体的 57.7mg (0.060mmol) (R) - 3,5-tBu - tLANOP 溶解在手套箱 (O_2 含量 $< 1\text{ppm}$) 中的 35ml 具有玻璃附件的高压釜中的 4ml 甲苯中。加入 59.1mg (0.16mmol) 四丁基碘化铵 ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) 并搅拌 30 分钟后, 将 0.343g(1.0mmol) 1 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 六氢异喹啉四氟硼酸盐和 4ml 甲醇加到该催化剂溶液中。然后将高压釜密封并在搅拌, 25°C 和氢气压力 100 巴(10MPa)下氢化 44 小时。在 $40^\circ\text{C}/20$ 毫巴(2kPa) 的旋转蒸发器上蒸发黄色氢化溶液。根据 HPLC[柱: ChiralPAK AD(Daicel Chem. Ind. Ltd.; catalogue No. 7407-00), 洗脱剂: 10 % 乙醇和 0.2 % 三乙胺的己烷]和 GC[(-)-樟脑酸酰胺, 柱: OV-240OH(Ohio Valley Chemicals, Marietta, OH, USA; catalogue No. 091785)15m] 分析, 完全转化的剩余物含有 48 % (S) - 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 八氢异喹啉, 其中 ee 为 72 %。

20 实施例 17.1-17.7

用表 1 中所列手性配体以类似实施例 17 的方式氢化 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 六氢异喹啉 HX 盐。用 $\text{HX} = \text{HBF}_4$ 和 HPF_6 的实验在甲苯(4ml)/甲醇(4ml)中进行, 用 $\text{HX} = \text{H}_2\text{SO}_4$ 的实验在四氢呋喃(8ml)/水(0.2ml)中进行。

25 表 1

实施例号	HX	手性配体	% 选择性	% ee
17.1 ^a	HBF ₄	(R)-3,5-tBu-tLANOP	55	67 (R)
17.2 ^b	HBF ₄	"	80	65 (R)
17.3	HBF ₄	(S)-3,5-tBu,4-MeO-tLANOP	55	78 (S)
17.4	H ₂ SO ₄	(S)-3,5-tBu-tLANOP	46	86 (S)
17.5 ^a	H ₂ SO ₄	(R)-3,5-tBu-tLANOP	36	73 (R)
17.6 ^c	H ₂ SO ₄	(R)-3,5-tBu-tLANOP	66	70 (R)
17.7	HPF ₆	(S)-3,5-tBu,4-MeO-tLANOP	52	78 (S)

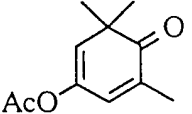
a)加入 0.026mmolBiI₃ 代替 Bu₄N⁺I⁻; b)加入 0.08mmol 邻苯二甲酰亚胺代替 Bu₄N⁺I⁻; c)温度 = 80 °C, S/C: 5000;

实施例 18.1 和 18.2

4 - 乙酰氧基 - 2, 6, 6 - 三甲基环己 - 2, 4 - 二烯 - 1 - 酮的催化氢化

用表 2 所列手性配体以类似实施例 17 的方式将 4 - 乙酰氧基 - 2, 6, 6 - 三甲基环己 - 2, 4 - 二烯 - 1 - 酮氢化为 4 - 乙酰氧基 - 2, 6, 6 - 三甲基环己 - 2 - 烯 - 1 - 酮。

表 2

实施例号	反应物	手性配体	催化剂 a)	% ee
18.1		(S)-tLANOP	Rh(BF ₄)	71 (R)
18.2		(S)-Cy-tLANOP	"	71 (R)

a)Rh(BF₄):由[Rh(COD)₂]BF₄ 和手性配体现场制备的配合物; 条件: S/Rh 100,乙酸乙酯, RT, 10 巴(1Mpa)氢气。