

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780051168.3

[51] Int. Cl.

C07D 311/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 13 日

[11] 公开号 CN 101627023A

[22] 申请日 2007.12.12

[21] 申请号 200780051168.3

[30] 优先权

[32] 2006.12.12 [33] US [31] 60/869,605

[86] 国际申请 PCT/GB2007/004756 2007.12.12

[87] 国际公布 WO2008/071951 英 2008.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2009.8.10

[71] 申请人 拜尔坡特拉有限公司

地址 葡萄牙科罗纳杜

[72] 发明人 D·A·利尔茅斯

A·扎诺蒂-杰罗萨

G·A·格拉萨

亚历山大·别利亚夫

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 武晶晶 郑霞

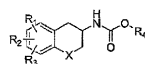
权利要求书 14 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

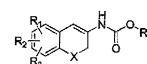
用于不对称氢化的催化方法

[57] 摘要

一种用于制备式 A 的化合物的 S 或 R 对映体的方法，该方法包括在手性催化剂和氢源存在下使式 B 的化合物经不对称氢化，其中：X 是 CH<sub>2</sub>、氧或硫；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 是相同的或不同的，并且表示氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基氨基、烷基氨基或二烷基氨基；且 R<sub>4</sub> 是烷基或芳基，其中：术语烷基意指含有一至六个碳原子的直链或支链的烃链，其任选地被芳基、烷氧基、卤素、烷氧羰基或羟基羰基取代；术语芳基意指苯基或萘基，其任选地被烷氧基、卤素或硝基取代；且术语卤素意指氟、氯、溴或碘。

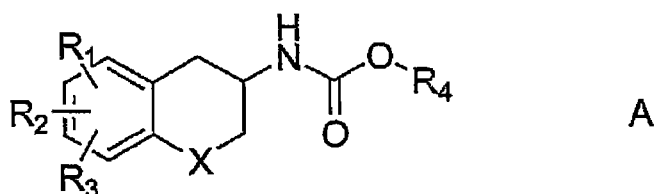


(A)

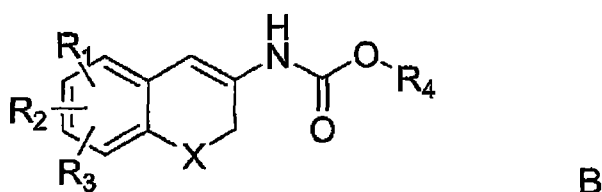


(B)

1. 一种用于制备下式 A 的化合物的 S 或 R 对映体的方法，

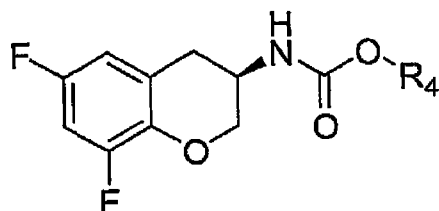


所述方法包括在手性催化剂和氢源的存在下使下式 B 的化合物经受不对称氢化，

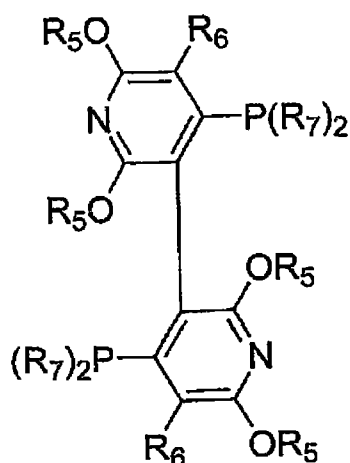


其中：X 是 CH<sub>2</sub>、氧或硫；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 是相同的或不同的，并且表示氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基氨基、烷基氨基或二烷基氨基；且 R<sub>4</sub> 是烷基或芳基，其中：术语烷基意指含有一至六个碳原子的直链或支链的烃链，其任选地被芳基、烷氧基、卤素、烷氧羰基或羟基羰基取代；术语芳基意指苯基或萘基，其任选地被烷氧基、卤素或硝基取代；且术语卤素意指氟、氯、溴或碘。

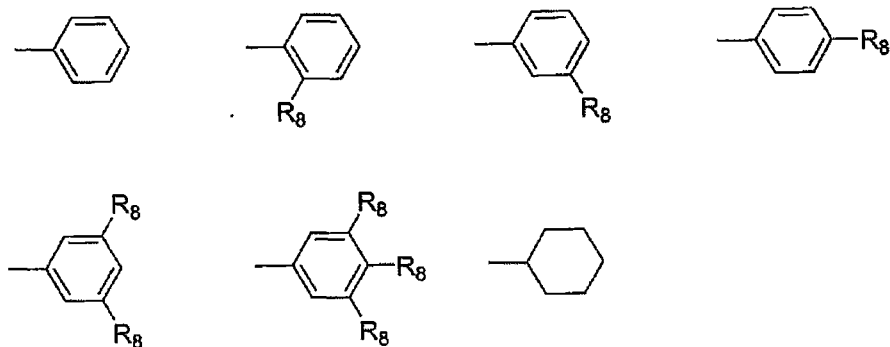
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中 X 是 O。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 中的至少一个是氟。
4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中化合物 A 具有下式：



5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中  $R_4$  是  $C_1$  至  $C_4$  烷基。
6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中  $R_4$  是甲基、乙基或  $t$ Bu。
7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中  $R_4$  是甲基。
8. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中  $R_4$  是苄基。
9. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述手性催化剂包括包含手性配体的过渡金属络合物。
10. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中所述催化剂具有式[(双膦)Ru(芳烃)X']Y、[(双膦)Ru(L)<sub>2</sub>]或[(双膦)Ru(L')<sub>2</sub>X'<sub>2</sub>], 其中所述双膦是手性的, X' 是单负性单齿配体, Y 是平衡阴离子, L 是双负性双齿配体, 且 L' 是非离子型单齿配体。
11. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中所述双膦是 BINAP 或 TolBINAP 的 R 或 S 对映体。
12. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中所述双膦是具有下式的化合物的 R 或 S 对映体



其中  $R_5$  是氢或烷基;  $R_6$  是氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、手性羟基烷基、氨基、单烷基氨基和二烷基氨基、乙烯基或烯丙基; 且  $R_7$  选自以下基团:



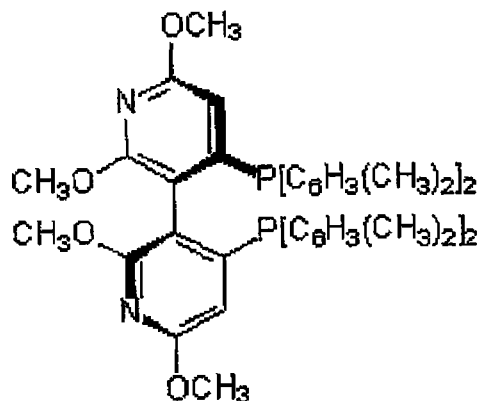
其中  $R_8$  是烷基、烷氧基或氨基，并且在存在不止一个  $R_8$  基团的情况下，每个  $R_8$  可以是相同的或彼此不同的；或者  $P(R_7)_2$  基团可形成选自以下的基团：



其中  $R_9$  是烷基。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述双膦是(S)-PPhos 或(R)-PPhos。

14. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述双膦是下式的(S)-(-)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶或(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶



15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中所述双膦是((R)-(+)-2,2',6,6'-

四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶)。

16. 根据权利要求 10 至 15 中任一项所述的方法, 其中 X'和 Y 是氯化物。

17. 根据权利要求 10 至 16 中任一项所述的方法, 其中芳烃是对伞花烃或苯。

18. 根据权利要求 10 至 15 中任一项所述的方法, 其中 L 是 acac。

19. 根据权利要求 10 至 16 中任一项所述的方法, 其中 L'是 dmf。

20. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中所述络合物具有式  $[\text{((R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶)Ru(acac)}_2]$ 。

21. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中所述络合物具有式  $[\text{((R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶)RuCl}_2(\text{dmf})_2]$ 。

22. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述氢化在酸的存在下进行。

23. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中所述酸是  $\text{HBF}_4$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOH}$  或  $\text{H}_3\text{PO}_4$ 。

24. 根据权利要求 23 所述的方法, 其中所述酸是  $\text{H}_3\text{PO}_4$ 。

25. 根据权利要求 22 至 24 中任一项所述的方法, 其中所述酸存在于溶剂中。

26. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中所述溶剂是二乙醚或水。

27. 根据权利要求 22 至 26 中任一项所述的方法, 其中所述化合物 B/酸的摩尔比的范围为从 3.5/1 至 4/1。

28. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述化合物 B/酸的摩尔比的范围为从 3.8/1 至 4/1。

29. 根据权利要求 28 所述的方法, 其中所述化合物 B/酸的摩尔比的

范围为从 3.9/1 至 4/1。

30. 根据权利要求 29 所述的方法，其中所述化合物 B/酸的摩尔比为 4/1。

31. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中所述化合物 B/催化剂的摩尔比的范围为从 100/1 至 1000/1。

32. 根据权利要求 31 所述的方法，其中所述化合物 B/催化剂的摩尔比的范围为从 250/1 至 1000/1。

33. 根据权利要求 32 所述的方法，其中所述化合物 B/催化剂的摩尔比的范围为从 500/1 至 1000/1。

34. 根据权利要求 33 所述的方法，其中所述化合物 B/催化剂的摩尔比的范围为从 750/1 至 1000/1。

35. 根据权利要求 34 所述的方法，其中所述化合物 B/催化剂的摩尔比为 1000/1。

36. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中所述氢化在溶剂的存在下进行。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，其中所述溶剂选自取代的或未取代的直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 醇、芳烃或其混合物。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其中所述溶剂选自 MeOH、EtOH、<sup>i</sup>PrOH、1-PrOH、1-BuOH、2-BuOH、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH、DCM、DCE、THF、甲苯、或 MeOH 和 DCM 的 1:1 混合物。

39. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中所述氢化在范围为从 30°C 至 70°C 的温度下进行。

40. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述氢化在范围为从 40°C 至 60°C 的温度下进行。

41. 根据权利要求 40 所述的方法，其中所述氢化在范围为从 50°C 至 60°C 的温度下进行。

42. 根据权利要求 41 所述的方法，其中所述氢化在 60°C 的温度下进

行。

43. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述氢化在范围为从 10 巴至 30 巴的压力下进行。

44. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述氢化在范围为从 20 巴至 30 巴的压力下进行。

45. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述氢化在 30 巴的压力下进行。

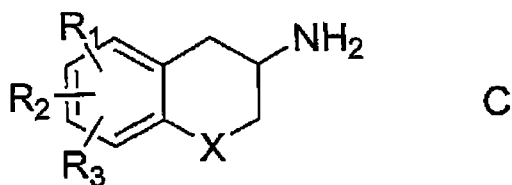
46. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其进一步包括随后重结晶所述式 A 的化合物。

47. 根据权利要求 46 所述的方法, 其中所述重结晶在 DCM/己烷中进行。

48. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中化合物 A 是以 S 对映体的形式。

49. 根据权利要求 1 至 47 中任一项所述的方法, 其中化合物 A 是以 R 对映体的形式。

50. 一种用于制备下式 C 的化合物的 R 或 S 对映体的方法,

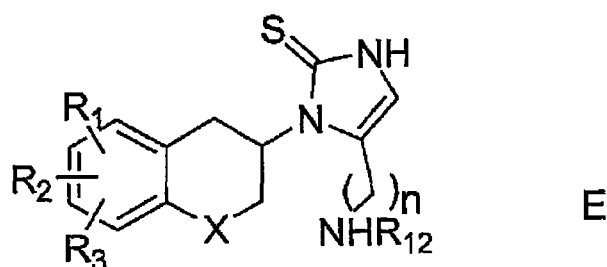


其包括通过根据任一前述权利要求所述的方法形成式 A 的化合物的 R 或 S 对映体, 然后将所述化合物 A 的 R 或 S 对映体转化为式 C 的化合物的相应的 R 或 S 对映体。

51. 根据权利要求 50 所述的方法, 其中通过涉及用 H 取代-C(=O)-O-R<sub>4</sub> 基团的反应将所述化合物 A 转化为化合物 C。

52. 根据权利要求 50 或 51 所述的方法, 其中通过水解将所述化合物 A 的 R 或 S 对映体转化为所述式 C 的化合物的相应的 R 或 S 对映体。

53. 一种用于形成下式 E 的化合物的 R 或 S 对映体或其盐的方法:



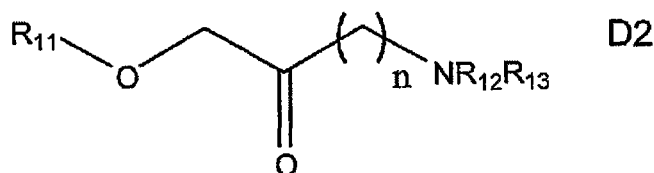
其包括根据权利要求 50、51 或 52 所述的方法形成式 C 的化合物的 R 或 S 对映体, 并且将所述式 C 的化合物的 R 或 S 对映体转化为式 E 的化合物的 R 或 S 对映体。

54. 根据权利要求 53 所述的方法, 其中通过将所述化合物 C 用作氨基组分以构成化合物 E 的取代的咪唑-2-硫酮环的 N(1) 部分, 将所述化合物 C 转化为所述化合物 E。

55. 根据权利要求 53 或 54 所述的方法, 其中, 所述化合物 C 上的氨基被转化为 5-取代的咪唑-2-硫酮基团, 并且 5-取代的基团用  $-(CH_2)_n-NHR_{12}$  基团替换, 其中  $R_{12}$  表示氢、烷基或烷基芳基。

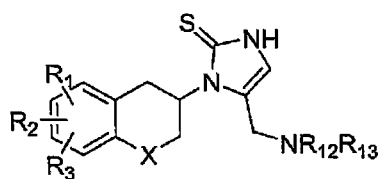
56. 根据权利要求 53 或 54 所述的方法, 其包括:

在基本上惰性的溶剂中在有机酸的存在下, 使所述式 C 的化合物的 R 或 S 对映体与下式 D2 的化合物以及水溶性硫氰酸盐反应

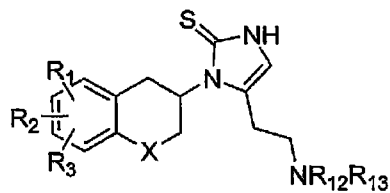


其中 n 表示 1、2 或 3; 当 n 为 1 或 2 时,  $R_{12}$  表示氢、烷基或烷基芳基;  $R_{11}$  表示羟基保护基, 而  $R_{13}$  表示氨基保护基; 当 n 表示 3 时,  $R_{11}$  表示羟基保护基, 但  $R_{12}$  和  $R_{13}$  一起代表苯二甲酰亚氨基;

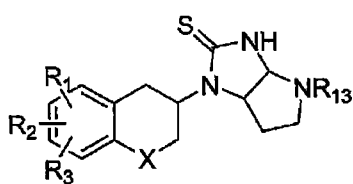
然后中间产物 F 至 I 随后脱保护基:



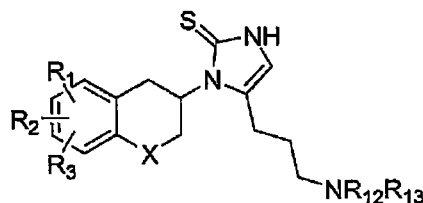
F



G



H



I

57. 根据权利要求 53 至 56 中任一项所述的方法, 其中 X 是 O。

58. 根据权利要求 53 至 57 中任一项所述的方法, 其中 n 为 2 或 3。

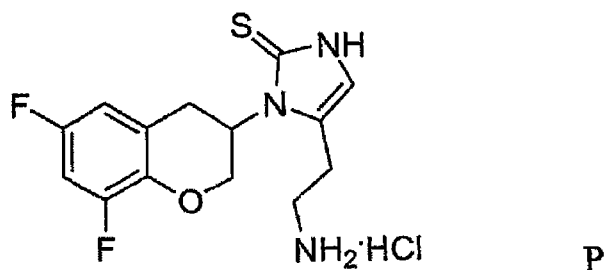
59. 根据权利要求 53 至 58 中任一项所述的方法, 其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 中的至少一个是氟。

60. 根据权利要求 53 至 56 中任一项所述的方法, 其中所述化合物 E 是 (S)-5-(2-氨基乙基)-1-(1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (S)-5-(2-氨基乙基)-1-(5,7-二氟-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(8-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(8-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(8-氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6,7-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (S)-5-(2-氨基乙基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮。

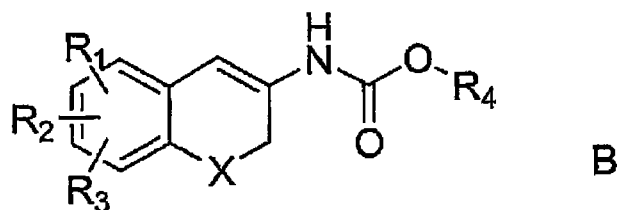
基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6,7,8-三氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-氯-8-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-甲氧基-8-氯苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-硝基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(8-硝基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-[6-(乙酰氨基)苯并二氢吡喃-3-基]-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基甲基-1-苯并二氢吡喃-3-基-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基甲基-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-羟基-7-苄基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基甲基-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(3-氨基丙基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (S)-5-(3-氨基丙基)-1-(5,7-二氟-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R,S)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-羟基硫代苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R,S)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-甲氧基硫代苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-苄基氨基乙基)-1-(6-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-苄基氨基乙基)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基乙基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基乙基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮或(R)-1-苯并二氢吡喃-3-基-5-(2-甲基氨基乙基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮, 或其盐。

61. 根据权利要求 60 所述的方法, 其中所述盐是盐酸盐。

62. 根据权利要求 53 至 56 中任一项所述的方法, 其中所述化合物 E 是下式 P 的化合物的相应的 R 或 S 对映体:



63. 手性催化剂在下式 B 的化合物的不对称氢化中的用途, 所述手性催化剂包括包含手性配体的过渡金属络合物,

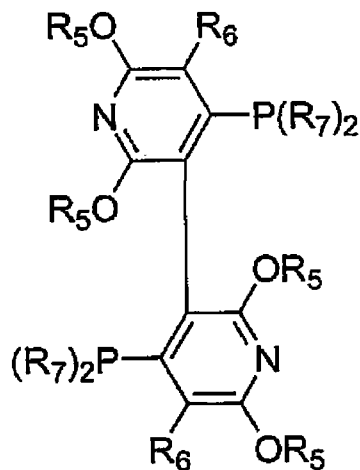


其中 X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 具有与权利要求 1 定义的相同的含义。

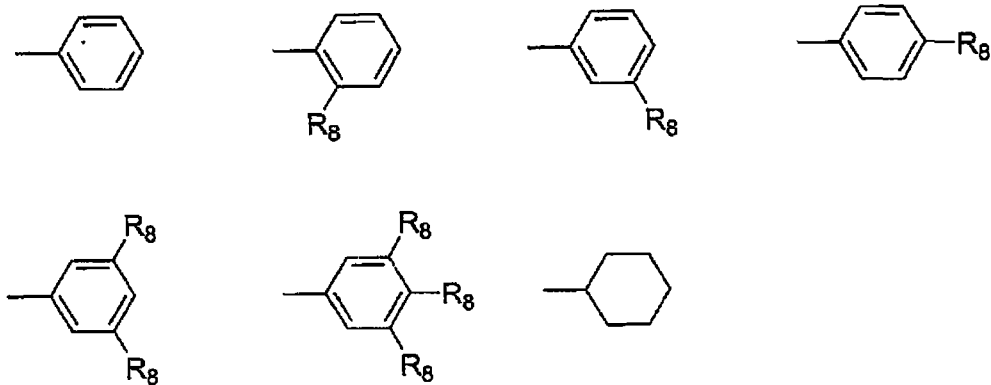
64. 根据权利要求 63 所述的用途, 其中所述催化剂具有式[(双膦)Ru(芳烃)X']Y、[(双膦)Ru(L)<sub>2</sub>]或[(双膦)Ru(L')<sub>2</sub>X'<sub>2</sub>], 其中所述双膦是手性的, X' 是单负性单齿配体, Y 是平衡阴离子, L 是双负性双齿配体, 且 L' 是非离子型单齿配体。

65. 根据权利要求 64 所述的用途, 其中所述双膦是 BINAP 或 TolBINAP 的 R 或 S 对映体。

66. 根据权利要求 64 所述的用途, 其中所述双膦是具有下式的化合物的 R 或 S 对映体



其中 R<sub>5</sub> 是氢或烷基; R<sub>6</sub> 是氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、手性羟基烷基、氨基、单烷基氨基和二烷基氨基、乙烯基或烯丙基; 且 R<sub>7</sub> 选自以下基团:



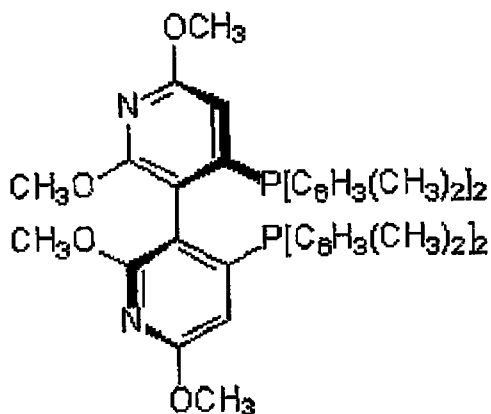
其中  $R_8$  是烷基、烷氧基或氨基, 并且在存在不止一个  $R_8$  基团的情况下, 每个  $R_8$  可以是相同的或彼此不同的; 或者  $P(R_7)_2$  基团可形成选自以下的基团:



其中  $R_9$  是烷基。

67. 根据权利要求 64 所述的用途, 其中所述双膦是(S)-PPhos 或 (R)-PPhos。

68. 根据权利要求 64 所述的用途, 其中所述双膦是下式的(S)-(-)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶或 (R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶



69. 根据权利要求 68 所述的用途, 其中所述双膦是(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶。

70. 根据权利要求 64 至 69 中任一项所述的用途, 其中 X'和 Y 是氯化物。

71. 根据权利要求 64 至 70 中任一项所述的用途, 其中芳烃是对伞花烃或苯。

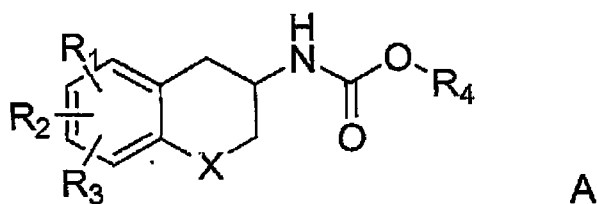
72. 根据权利要求 64 至 69 中任一项所述的用途, 其中 L 是 acac。

73. 根据权利要求 64 至 70 中任一项所述的用途, 其中 L'是 dmf。

74. 根据权利要求 63 或 64 所述的用途, 其中所述络合物具有式  $[(\text{R})-(+)\text{-}2,2',6,6'\text{-四甲氧基-}4,4'\text{-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-}3,3'\text{-联吡啶})\text{Ru}(\text{acac})_2]$ 。

75. 根据权利要求 63 或 64 所述的用途, 其中所述络合物具有式  $[(\text{R})-(+)\text{-}2,2',6,6'\text{-四甲氧基-}4,4'\text{-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-}3,3'\text{-联吡啶})\text{RuCl}_2(\text{dmf})_2]$ 。

76. 下式 A 的化合物, 所述化合物是以基本上纯的 R 对映体、基本上纯的 S 对映体或所述 R 对映体和所述 S 对映体的混合物的形式

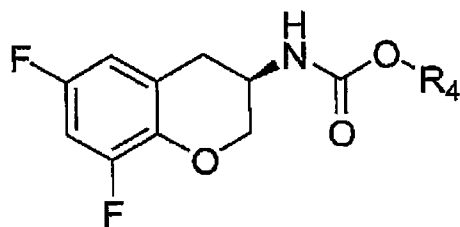


其中: X 是  $\text{CH}_2$ 、氧或硫;  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  是相同的或不同的, 并且表示氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基氨基、烷基氨基或二烷基氨基; 且  $\text{R}_4$  是烷基或芳基, 其中: 术语烷基意指含有一至六个碳原子的直链或支链的烃链, 其任选地被芳基、烷氧基、卤素、烷氧羰基或羟基羰基取代; 术语芳基意指苯基或萘基, 其任选地被烷氧基、卤素或硝基取代; 且术语卤素意指氟、氯、溴或碘。

77. 根据权利要求 76 所述的化合物, 其中 X 是 O。

78. 根据权利要求 76 或 77 所述的化合物, 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  中的至少一个是氟。

79. 根据权利要求 76 所述的化合物, 其中化合物 A 具有下式:



80. 根据权利要求 76 至 79 中任一项所述的化合物, 其中  $R_4$  是  $C_1$  至  $C_4$  烷基。

81. 根据权利要求 80 所述的化合物, 其中  $R_4$  是甲基、乙基或  $t$ Bu。

82. 根据权利要求 81 所述的化合物, 其中  $R_4$  是甲基。

83. 根据权利要求 76 至 79 中任一项所述的化合物, 其中  $R_4$  是苄基。

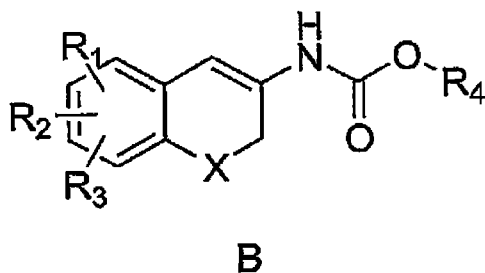
84. 根据权利要求 76 至 83 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物是以 R 对映体的形式。

85. 根据权利要求 76 至 83 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物是以 S 对映体的形式。

86. 根据权利要求 76 至 83 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物是以所述 R 对映体和所述 S 对映体的混合物的形式。

87. 根据权利要求 87 所述的化合物, 其中所述混合物是外消旋混合物。

88. 下式 B 的化合物

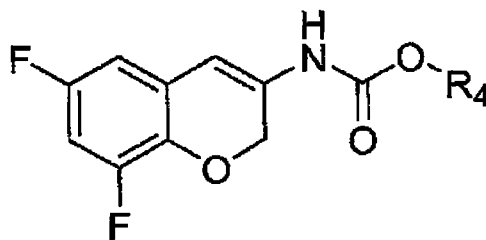


其中：X 是 CH<sub>2</sub>、氧或硫；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 是相同的或不同的，并且表示氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基氨基、烷基氨基或二烷基氨基；且 R<sub>4</sub> 是烷基或芳基，其中：术语烷基意指含有一至六个碳原子的直链或支链的烃链，其任选地被芳基、烷氧基、卤素、烷氧羰基或羟基羰基取代；术语芳基意指苯基或萘基，其任选地被烷氧基、卤素或硝基取代；且术语卤素意指氟、氯、溴或碘。

89. 根据权利要求 88 所述的化合物，其中 X 是 O。

90. 根据权利要求 88 或权利要求 89 所述的化合物，其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 中的至少一个是氟。

91. 根据权利要求 88 所述的化合物，其中化合物 B 具有下式：



其中 R<sub>4</sub> 是烷基或芳基。

92. 根据权利要求 88 至 91 中任一项所述的化合物，其中 R<sub>4</sub> 是 C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷基。

93. 根据权利要求 92 所述的化合物，其中 R<sub>4</sub> 是甲基、乙基或 <sup>t</sup>Bu。

94. 根据权利要求 93 所述的化合物，其中 R<sub>4</sub> 是甲基。

95. 根据权利要求 88 至 91 中任一项所述的化合物，其中 R<sub>4</sub> 是苄基。

96. 一种过渡金属络合物，其具有式 [((R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶)RuCl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub>]。

97. 一种方法，其基本上如本文参考实施例所述的。

98. 一种用途，其基本上如本文参考实施例所述的。

99. 一种催化剂，其基本上如本文参考实施例所述的。

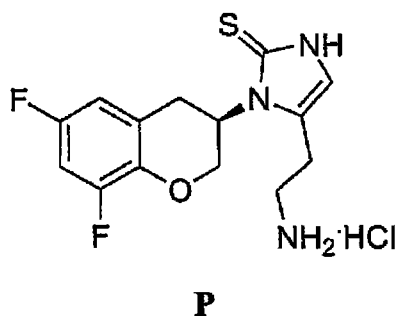
100. 化合物 A，其基本上如本文参考实施例所述的。

101. 化合物 B，其基本上如本文参考实施例所述的。

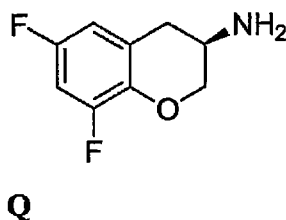
### 用于不对称氢化的催化方法

本发明涉及用于不对称氢化的改进的催化方法。特别地，本发明涉及制备用于合成多巴胺-β-羟化酶的外周选择性抑制剂的新的中间体的方法，该方法涉及不对称催化氢化。本发明还涉及用于不对称催化氢化的新的过渡金属络合物。

(R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮盐酸盐（下面的式 P 的化合物）是可用于治疗某些心血管疾病的 DBH 的有效的、无毒的和外周选择性的抑制剂。化合物 P 及其制备方法公开于 WO2004/033447。



WO2004/033447 中公开的方法涉及(R)-6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基胺盐酸盐 ((R)-6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基胺的结构如下显示为化合物 Q)、[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-氧代丁基]氨基甲酸叔丁酯和硫氰酸钾的反应。

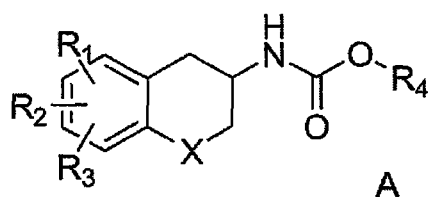


(R)-6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基胺(化合物 Q)是合成化合物 P 的关键中间体。与胺连接的碳原子的立体化学导致化合物 P 的立体化学,因此化合物 Q 以尽可能纯的形式存在是有利的。换句话说,化合物 Q 的 R 对映体应占优势,并且存在很少的 S 对映体或没有 S 对映体存在。因此制备化合物 Q 的方法将有利地产生具有尽可能高的对映体过量(enantiomeric excess, e.e)的化合物 Q。

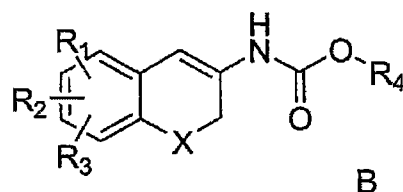
现已发现用于制备例如式 Q 的化合物的前体的有利的方法。该方法涉及相应的新的烯-氨基甲酸酯(ene-carbamate)的不对称催化氢化。该方法还可用来制备用于生产多巴胺- $\beta$ -羟化酶的其他外周选择性抑制剂的相似前体。也已发现可用在不对称催化氢化方法中的新的过渡金属络合物。该络合物特别有利,因为它在不对称氢化反应中显示高的活性和选择性。也已显示当在酸添加剂存在下进行氢化时,活性和选择性的水平被提高。

使用 Ru-BINAP 和 Ru-DuPhos 催化剂的烯-氨基甲酸酯的氢化描述于 Dupau, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tet. Asymm.* **1999**, *10*, 34671; 和 Dupau, P.; Hay, A.-E.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tet. Asymm.* **2001**, *12*, 863。使用任一系统获得的最大 e.e 可达 76 (对一个特定底物可达 92)。

根据本发明的第一方面,提供了一种用于制备下式 A 的化合物的 S 或 R 对映体的方法,



该方法包括在手性催化剂和氢源存在下使下式 B 的化合物经受不对称氢化,

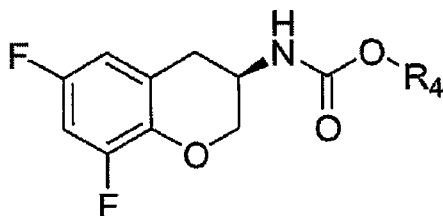


其中: X 是 CH<sub>2</sub>、氧或硫; R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 是相同的或不同的, 并且表示氢、

卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基氨基、烷基氨基或二烷基氨基；且  $R_4$  是烷基或芳基，其中：术语烷基意指含有一至六个碳原子的直链或支链的烃链，其任选地被芳基、烷氧基、卤素、烷氧羰基或羟基羰基取代；术语芳基意指苯基或萘基，其任选地被烷氧基、卤素或硝基取代；且术语卤素意指氟、氯、溴或碘。化合物 B 可称为烯-氨基甲酸酯。

整个说明书中，除非另外指明，术语“烷氧基 (alkoxy)”和“烷氧基 (alkyloxy)”是等同的。

在一个实施方案中，X 是 O。在另一个实施方案中， $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  中的至少一个是氟。适合地，化合物 A 具有下式：

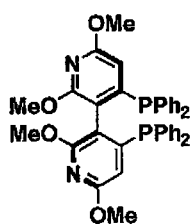


在一个实施方案中， $R_4$  是  $C_1$  至  $C_4$  烷基。任选地， $R_4$  是甲基（即甲基取代的烯-氨基甲酸酯）、乙基（即乙基取代的烯-氨基甲酸酯）或 tBu（即 tBu 取代的烯-氨基甲酸酯）。优选地， $R_4$  是甲基。在一个可选实施方案中， $R_4$  是苄基（即苄基取代的烯-氨基甲酸酯）。

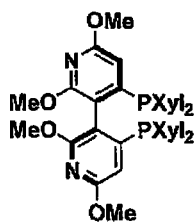
手性催化剂可包括包含手性配体的过渡金属络合物。适合地，催化剂具有式[(双膦)Ru(芳烃)X']Y、[(双膦)Ru(L)<sub>2</sub>]或[(双膦)Ru(L')<sub>2</sub>X'<sub>2</sub>]，其中双膦是手性的，X'是单负性单齿配体 (singly-negative monodentate ligand)，Y 是平衡阴离子，L 是单价负性配位配体，L'是非离子型单齿配体。

可用于本发明的不对称氢化的双膦配体的实例显示于下文的方案 1 中。具有与方案 1 中的配体的立体化学相反的立体化学的双膦配体也可用于本发明的不对称氢化。

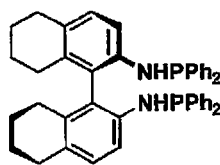
## 方案 1



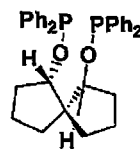
P-Phos



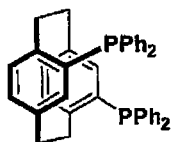
Xyl-P-Phos



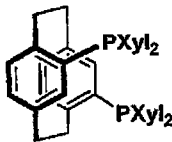
H8-BINAMP



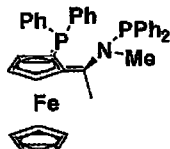
SpirOP



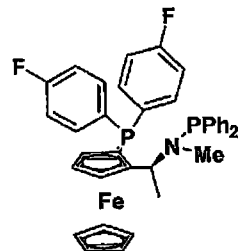
Phanephos



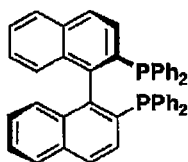
Xyl-Phanephos



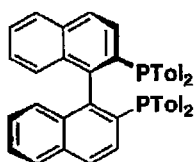
MeBoPhoz



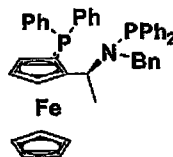
(p-FPh)MeBoPhoz



BINAP

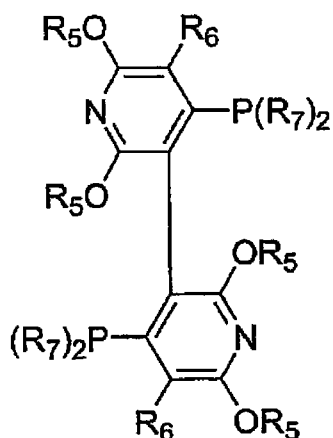


Tol-BINAP

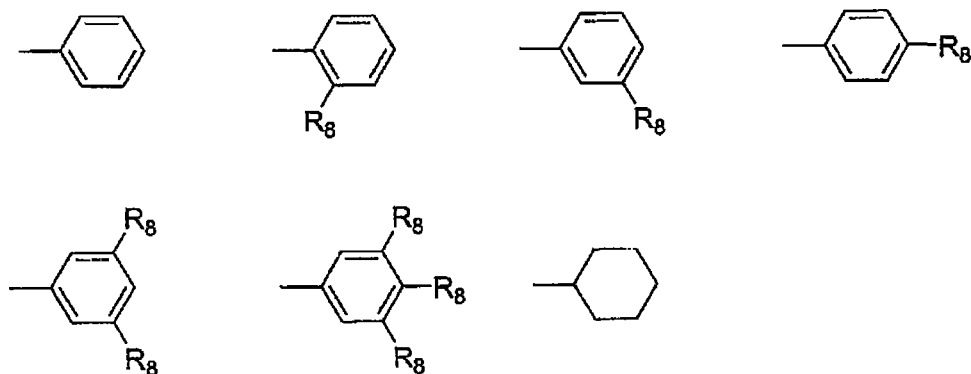


BnBoPhoz

在一个实施方案中，双膦可以是 BINAP 或 TolBINAP 的 R 或 S 对映体。可选地，双膦可以是具有下式的化合物的 R 或 S 对映体



其中  $R_5$  是氢或烷基； $R_6$  是氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、手性羟基烷基、氨基、单烷基氨基和二烷基氨基、乙烯基或烯丙基；且  $R_7$  选自下述基团：



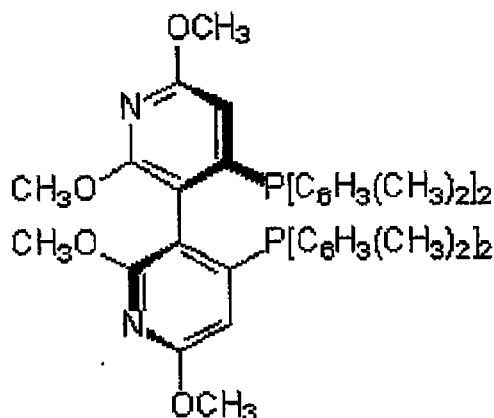
其中  $R_8$  是烷基、烷氧基或氨基, 并且在存在不止一个  $R_8$  基团的情况下, 每个  $R_8$  可以是相同的或彼此不同的; 或者  $P(R_7)_2$  基团可形成选自以下的基团:



其中  $R_9$  是烷基。

在一个实施方案中, 双膦是(S)-PPhos 或(R)-PPhos。

优选地, 双膦是下式的(S)-(-)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶或(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶



适合地，双膦是((R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶)。

在一个实施方案中，X'是氯化物。在另一个实施方案中，Y是氯化物。X'和Y都可以是氯化物。在另一个实施方案中，芳烃是对伞花烃或苯。一种感兴趣的具体的催化剂是[RuCl(R)-TolBINAP(对伞花烃)]Cl，其可由(R)-TolBINAP(CA RN 99646-28-3)和二氯-(对伞花烃)-钌(II)二聚体(CA RN 52462-29-0)形成。

优选地，L是acac。适合地，L'是dmf。配体的其他选择包括乙酰基、三氟乙酰基、四氟硼酸根以及单胺和二胺。

最优选地，络合物具有式[(((R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶)Ru(acac)<sub>2</sub>]。可选地，络合物具有式[(((R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶)RuCl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub>]。

在一个实施方案中，氢化在酸的存在下进行。任选地，酸是HBF<sub>4</sub>、HCl、HBr、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H、CH<sub>3</sub>COOH或H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>。优选地，酸是H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>。

在一个实施方案中，酸存在于溶剂中。例如，酸溶剂是二乙醚或水。

在一个实施方案中，化合物B/酸的摩尔比的范围为从3.5/1至4/1。适合地，化合物B/酸的摩尔比的范围为从3.8/1至4/1。优选地，化合物B/酸的摩尔比的范围为从3.9/1至4/1。更优选地，化合物B/酸的摩尔比为4/1。

在另一个实施方案中，化合物B/催化剂的摩尔比的范围为从100/1至1000/1。适合地，化合物B/催化剂的摩尔比的范围为从250/1至1000/1。优选地，化合物B/催化剂的摩尔比的范围为从500/1至1000/1。更优选地，化合物B/催化剂的摩尔比的范围为从750/1至1000/1。最优选地，化合物B/催化剂的摩尔比为1000/1。

氢化可在溶剂的存在下进行。例如，氢化溶剂选自取代的或未取代的直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>醇、芳烃或其混合物。任选地，溶剂选自MeOH、EtOH、<sup>i</sup>PrOH、1-PrOH、1-BuOH、2-BuOH、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH、DCM(二氯甲烷)、DCE

(二氯乙烷)、THF (四氢呋喃)、甲苯、或 MeOH 和 DCM 的 1:1 混合物。

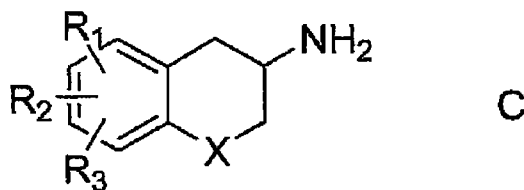
氢化可在范围为从 30℃ 至 70℃ 的温度下进行。适合地, 氢化在范围为从 40℃ 至 60℃ 的温度下进行。优选地, 氢化在范围为从 50℃ 至 60℃ 的温度下进行。更优选地, 氢化在 60℃ 的温度下进行。

氢化可在范围为从 10 巴至 30 巴的压力下进行。适合地, 氢化在范围为从 20 巴至 30 巴的压力下进行。优选地, 氢化在 30 巴的压力下进行。

在一个进一步的实施方案中, 该方法进一步包括随后重结晶式 A 的化合物。任选地, 重结晶在 DCM/己烷中进行。

在一个实施方案中, 化合物 A 是以 S 对映体的形式。在一个可选实施方案中, 化合物 A 是以 R 对映体的形式。

在一个更进一步的实施方案中, 该方法进一步包括将化合物 A 的 R 或 S 对映体转化为下式 C 的化合物的相应的 R 或 S 对映体或其盐。

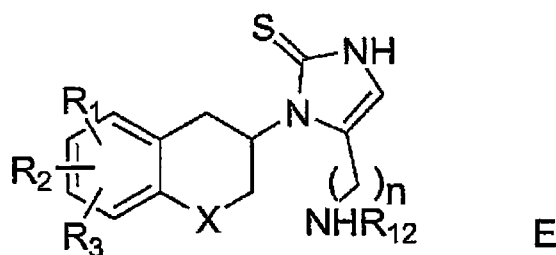


例如, 通过水解将化合物 A 的 R 或 S 对映体转化为式 C 的化合物的相应的 R 或 S 对映体。水解可使用甲醇中的 40% 的氢氧化钾来进行, 然后分离粗胺, 并用 L-酒石酸使胺结晶为盐。

取决于 R<sub>4</sub> 的性质, 将化合物 A 转化为 C 的替代方法是可能的。例如, 可使用下述方法: 温和的酸性裂解 (在例如, 三氟乙酸、HCl/EtOAc 或 HBr/AcOH 的存在下)、酸性水解 (有或没有溶剂的强酸水溶液)、催化氢解 (具有氢源的 Pd/C) 等。氨基甲酸酯及其裂解方法的综合列表可在例如, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基) / Theodora W. Green 和 Peter G. M. Wuts, 第二版, Wiley-Interscience 1991, 第 315-348 页中找到。

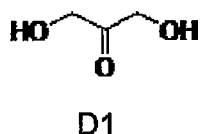
在一个更进一步的实施方案中, 该方法进一步包括使式 C 的化合物的

R 或 S 对映体或其盐反应以产生下式 E 的化合物的相应的 R 或 S 对映体或其盐。

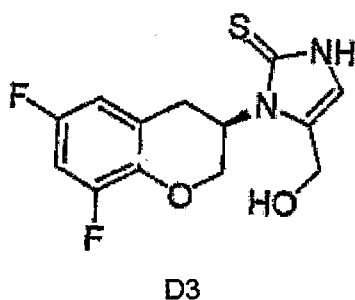


宽泛地说,通过将化合物 C 用作氨基组分以构成化合物 E 的取代的咪唑-2-硫酮环的 N(1)部分,可将化合物 C 转化为化合物 E。更具体地,化合物 C 上的氨基可转化为 5-取代的咪唑-2-硫酮环,并且在 5 位被取代的基团可转化为  $-(CH_2)_n-NHR_{12}$  基团。

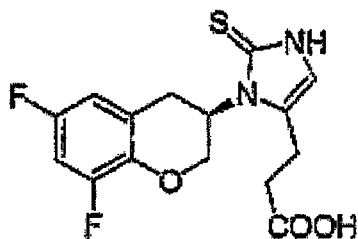
在一个实施方案中,式 C 的化合物的 R 或 S 对映体或其盐与下式 D1 的化合物反应



以形成下式 D3 的化合物,



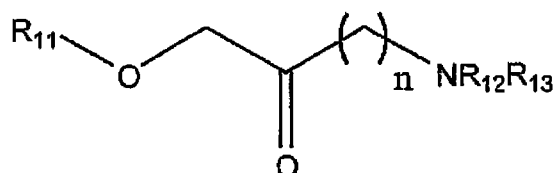
然后在溶剂的存在下, D3 与二烷基丙二酸盐和碱反应,以形成下式 D4 的化合物,



D4

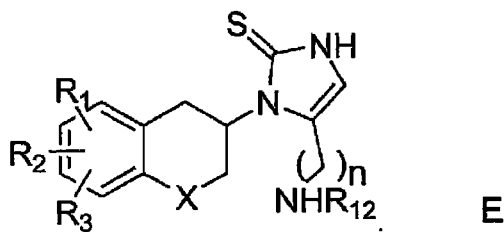
然后在溶剂的存在下, D4 与适合的叠氮化物反应, 并且随后与盐酸反应以形成式 E 的化合物。

在一个进一步的实施方案中, 在基本上惰性的溶剂中在有机酸的存在下, 式 C 的化合物的 R 或 S 对映体与下式 D2 的化合物以及水溶性硫氰酸盐反应,



D2

然后中间产物 F 至 I 随后脱保护基以产生下式 E 的化合物的相应的 R 或 S 对映体或其盐



E

其中 n 表示 1、2 或 3;  $R_{12}$  表示氢、烷基或烷基芳基,  $R_{11}$  表示羟基保护基, 且  $R_{13}$  表示氨基保护基, 或者  $R_{11}$  如上文定义, 但  $R_{12}$  和  $R_{13}$  一起代表苯二甲酰亚氨基;

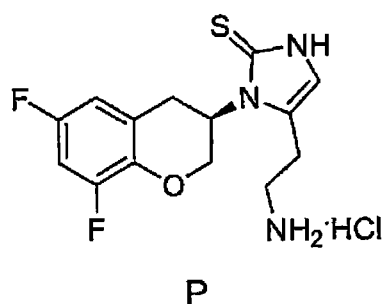


基)-1-(6,7,8-三氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6-氯-8-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6-甲氧基-8-氯苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6-硝基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(8-硝基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-[6-(乙酰氨基)苯并二氢吡喃-3-基]-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基-1-苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6-羟基-7-苄基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(3-氨基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (S)-5-(3-氨基)-1-(5,7-二氟-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R,S)-5-(2-氨基)-1-(6-羟基硫代苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R,S)-5-(2-氨基)-1-(6-甲氧基硫代苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-苄基氨基)-1-(6-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-苄基氨基)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮或(R)-1-苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮。

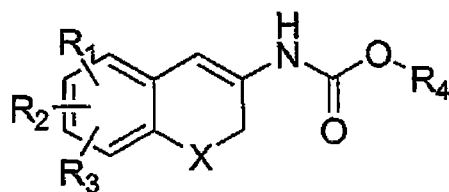
式 C 的化合物的 R 或 S 对映体和式 D 的化合物的反应产物也可以是以下的盐: (S)-5-(2-氨基)-1-(1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (S)-5-(2-氨基)-1-(5,7-二氟-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(8-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(8-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6-氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(8-氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-1-(6,7-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基)-

基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (S)-5-(2-氨基乙基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6,7,8-三氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-氯-8-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-甲氧基-8-氯苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-硝基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(8-硝基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-[6-(乙酰氨基)苯并二氢吡喃-3-基]-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基甲基-1-苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基甲基-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-羟基-7-苄基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-氨基甲基-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(3-氨基丙基)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (S)-5-(3-氨基丙基)-1-(5,7-二氟-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R,S)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-羟基硫代苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R,S)-5-(2-氨基乙基)-1-(6-甲氧基硫代苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-苄基氨基乙基)-1-(6-甲氧基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-5-(2-苄基氨基乙基)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-1-(6-羟基苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基乙基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮; (R)-1-(6,8-二氟苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基乙基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮或(R)-1-苯并二氢吡喃-3-基)-5-(2-甲基氨基乙基)-1,3-二氢咪唑-2-硫酮。优选地, 所述盐为盐酸盐。

可选地, 式 C 的化合物的 R 或 S 对映体和式 D 的化合物的反应产物是下式 P 的化合物的相应的 R 或 S 对映体。

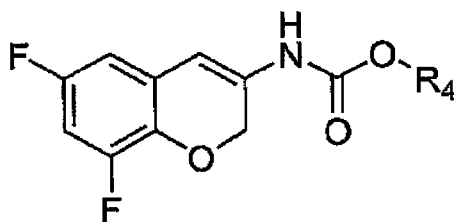


根据本发明的第二方面, 提供了下式 B 的化合物

**B**

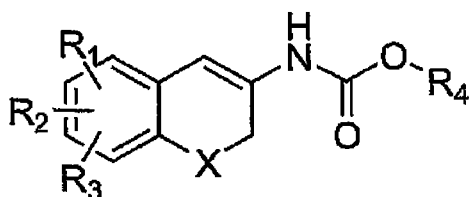
其中：X 是 CH<sub>2</sub>、氧或硫；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 是相同的或不同的，并且表示氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基氨基、烷基氨基或二烷基氨基；且 R<sub>4</sub> 是烷基或芳基，其中：术语烷基意指含有一至六个碳原子的直链或支链的烃链，其任选地被芳基、烷氧基、卤素、烷氧羰基或羟基羰基取代；术语芳基意指苯基或萘基，其任选地被烷氧基、卤素或硝基取代；且术语卤素意指氟、氯、溴或碘。

在一个实施方案中，X 是 O。在另一个实施方案中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 中的至少一个是氟。适合地，化合物 B 具有下式：



在一个实施方案中，R<sub>4</sub> 是 C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷基。任选地，R<sub>4</sub> 是甲基（即甲基取代的烯-氨基甲酸酯）、乙基（即乙基取代的烯-氨基甲酸酯）或 tBu（即 tBu 取代的烯-氨基甲酸酯）。优选地，R<sub>4</sub> 是甲基。在一个可选实施方案中，R<sub>4</sub> 是苄基（即苄基取代的烯-氨基甲酸酯）。

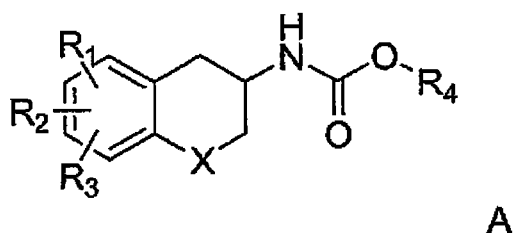
根据本发明的另一方面，提供了包括包含手性配体的过渡金属络合物的手性催化剂在下式 B 的化合物的不对称氢化中的用途，

**B**

其中化合物 B 如上文所述。

催化剂可具有如上文所述的式[(双膦)Ru(芳烃)X']Y、[(双膦)Ru(L)<sub>2</sub>]或[(双膦)Ru(L')<sub>2</sub>X'<sub>2</sub>]。

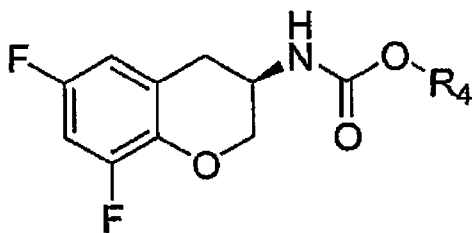
根据本发明的进一步的方面，提供了下式 A 的化合物，该化合物是以基本上纯的 R 对映体、基本上纯的 S 对映体、或 R 对映体和 S 对映体的混合物的形式



其中 X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 具有与上文定义的相同的含义。

如本文所用，术语“基本上纯的”指至少 95%、优选地至少 98%、更优选地至少 99%、最优选地 100% 的百分比纯度。基本上纯的可定义为 ≥95% 纯的。

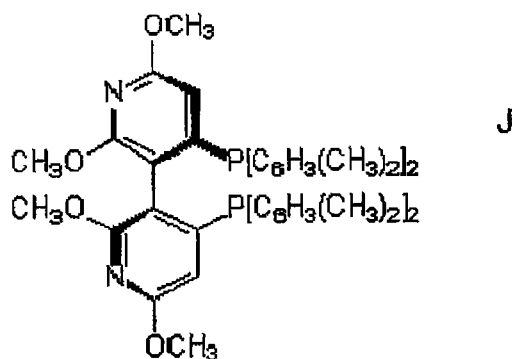
在一个实施方案中，X 是 O。在另一个实施方案中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 中的至少一个是氟。任选地，化合物 A 具有下式：



在一个实施方案中，R<sub>4</sub> 是 C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷基。任选地，R<sub>4</sub> 是甲基、乙基或 <sup>t</sup>Bu。优选地，R<sub>4</sub> 是甲基。在一个可选实施方案中，R<sub>4</sub> 是苄基。

在一个实施方案中，化合物 A 是以 R 对映体的形式。在一个可选实施方案中，化合物 A 是以 S 对映体的形式。在一个进一步的实施方案中，化合物 A 是以 R 对映体和 S 对映体的混合物的形式。任选地，混合物是外消旋混合物。

根据本发明的进一步的方面，提供了一种过渡金属络合物，其包含配体(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶（化合物J）：



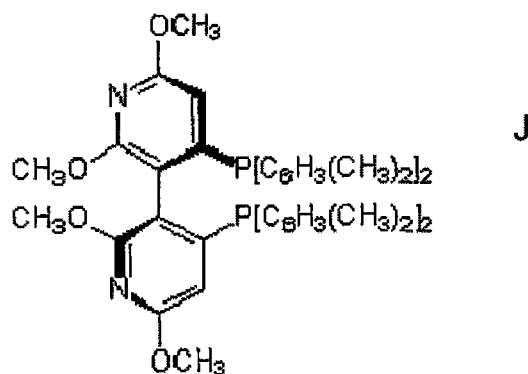
在一个实施方案，络合物具有式 $[(R)-(+)-2,2',6,6'-\text{四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶}Ru(\text{芳烃})X']Y$ 、 $[(R)-(+)-2,2',6,6'-\text{四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶}Ru(L)_2]$ 或 $[(R)-(+)-2,2',6,6'-\text{四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶}Ru(L')_2X'_2]$ ，其中  $X'$  是单负性单齿配体， $Y$  是平衡阴离子， $L$  是双负性双齿配体以及  $L'$  是非离子型单齿配体。

在一个实施方案中， $X'$  是氯化物。在另一个实施方案中， $Y$  是氯化物。 $X'$  和  $Y$  都可以是氯化物。在另一个实施方案中，芳烃是对伞花烃或苯。在一个进一步的实施方案中， $L$  是 acac。任选地， $L'$  是 dmf。配体的其他选择包括乙酰基、三氟乙酰基、四氟硼酸根以及单胺和二胺。

在一个进一步的实施方案中，络合物具有式 $[(R)-(+)-2,2',6,6'-\text{四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶}RuCl_2(dmf)_2]$ 。

在一个实施方案中，络合物适合用作催化剂。

根据本发明的进一步的方面，提供了(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-甲苄基)膦基)-3,3'-联吡啶（化合物J）：



Ru 催化的氢化研究已显示出在基于 Ru(Xyl-P-Phos)的催化剂的存在下, 使用甲基取代的烯-氨基甲酸酯和乙基取代的烯-氨基甲酸酯获得了完全的转化和可达 90% 的 e.e.

已发现, 在烯氨基甲酸酯底物的不对称氢化中反应性和对映选择性以 OBn<O<sup>t</sup>Bu<OEt<OMe 的顺序变化。

甲基取代的烯-氨基甲酸酯表现出与乙基取代的烯-氨基甲酸酯相似的转化率和 e.e., 尽管发现甲基取代的烯-氨基甲酸酯比乙基取代的烯-氨基甲酸酯的反应性略强。此外, 氢化产物重结晶时, 发现由甲基取代的烯-氨基甲酸酯氢化产生的产物具有比由乙基取代的烯-氨基甲酸酯氢化产生的产物更高的对映体纯度 (enantiopurity) 提高。因此, 由于结合了良好的活性、选择性和容易通过重结晶提高对映体纯度, 甲基取代的烯-氨基甲酸酯可能优于乙基取代的烯-氨基甲酸酯。

也还研究了使用基于铑的催化剂的不对称氢化。具体地, 已研究了 [Rh-(双膦)(L)]X<sup>+</sup> 阳离子络合物 (其中 L = 环辛二烯, 且 X<sup>+</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、OTf<sup>-</sup>)。Rh-双膦催化的氢化显示中等的到高的活性, 以及对烯-氨基甲酸酯底物的低对映选择性。

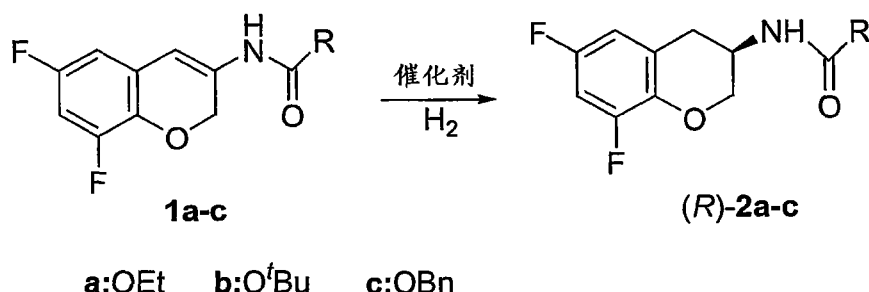
现将参考下述实施例来描述本发明。

## 实验实施例

使用基于钌-双膦的催化剂 (表 1 至表 4) 和基于铑-双膦的催化剂 (表 5) 来进行催化剂对前手性的烯-氨基甲酸酯 1a-c 的对映选择性氢化的影响

的研究（如下文方案 2 中所示）。最初的测试在 MeOH 中、以底物与催化剂的摩尔比（S/C）为 100/1、在 30 巴 H<sub>2</sub> 压力下进行。反应在 8 孔平行压力氢化器（parallel pressure hydrogenator）Argonaut Endeavour 中运行。

## 方案 2



其中相应地，R = a、b 或 c。

## 钌-双膦催化

就 RuCl<sub>2</sub>(Ar-P-Phos)(dmf)<sub>2</sub> 催化剂来说，活性是底物依赖性的，并且如下变化：OEt ≈ tBu > OBn（表 1，条目 1；表 2，条目 1 和表 3，条目 1）。观察到对映选择性是底物依赖性的，且乙基取代的烯-氨基甲酸酯 1a 产生最高的 e.e（表 1，条目 4；表 2，条目 4 和表 3，条目 3）。

一般而言，发现带有氯化物阴离子配体的钌-芳烃-P-Phos 催化剂的选择性最高（表 1，条目 1；表 2，条目 4 和表 3，条目 3）。

当采用乙基烯氨基甲酸酯 1a 时，一种具体的催化剂 Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 产生完全的转化率和 90% 的 e.e。

在某些实例中，没有测定底物 1b 的 HPLC 转化率和对映选择性，因为底物 1b 和 R-氨基甲酸酯重叠。尝试优化 HPLC 的方法没有引起 (1b+(R)-2b) 对 (S)-2b 的面积比的改变。就这种底物来说，当前精确的对映选择性的测定只有当反应达到完全转化时（例如表 2，条目 1 和 4，当 254 nm 和 210 nm 处的对映选择性值一致时）才是可能的。

在某些实例中，观察到在大约 3 分钟时洗脱的副产物。尽管这种副产物仍未被鉴定，但它可能是溶液中的这些烯-氨基甲酸酯在延长的反应时间下差的稳定性或与其与醇溶剂反应的结果。

Ru(COD)(双甲代烯丙基)<sub>2</sub> 和 Ru(COD)(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>（COD = η-1,5-环辛

二烯)的前体与双膦配体的组合已在底物 1a 的氢化中被测试。一般而言,发现由这些钌前体产生的催化剂的活性和选择性是低的(表 4)。

**表 1.** 使用基于 Ru-双膦的催化剂的 **1a** 的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | 催化剂                                                      | 转化率 (%)<br>( <sup>1</sup> HNMR) <sup>c</sup> | 转化率 (%)<br>(HPLC,<br>254 nm) | 转化率 (%)<br>(HPLC,<br>210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup><br>(210 nm) |
|----|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 1  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub>         | >99                                          | 90                           | 98                           | 81(R)                             |
| 2  | RuCl <sub>2</sub> -(S)-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub>         | 49                                           | 10                           | 31                           | 36(S)                             |
| 3  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-MeBoPhoz-(dmf) <sub>2</sub>       | 12                                           | 10                           | 15                           | 83(R)                             |
| 4  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-Xyl-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub>     | 99                                           | >99                          | >99                          | 88(R)                             |
| 5  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-Xyl-Phane-Phos-(dmf) <sub>2</sub> | NA                                           | 21                           | 48                           | 13(S)                             |
| 6  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-Phane-Phos-(dmf) <sub>2</sub>     | NA                                           | 8                            | 26                           | <5                                |
| 7  | [RuCl(S)-P-Phos<br>(对伞花烃)]Cl                             | 33                                           | 7                            | 16                           | 73(S)                             |
| 8  | [RuCl(S)-P-Phos<br>(苯)]Cl                                | 92                                           | 60                           | 86                           | 71(S)                             |
| 9  | [RuCl(R)-Xyl-P-Phos(对伞花烃)]Cl                             | 38                                           | 8                            | 20                           | 74(R)                             |
| 10 | [RuCl(R)-TolBINAP<br>(对伞花烃)]Cl                           | 80                                           | 33                           | 66                           | 85(R)                             |
| 11 | [RuCl(S)-BINAP<br>(对伞花烃)]Cl                              | 77                                           | 28                           | 63                           | 84(S)                             |
| 12 | RuCl(R)-Xyl-P-Phos-(acac) <sub>2</sub>                   | >99                                          | >99                          | >99                          | 90(R)                             |
| 13 | RuCl(S)-P-Phos-(acac) <sub>2</sub>                       | 82                                           | 31                           | 67                           | 83(S)                             |

a) 反应条件: 0.3 mmol 1a, 0.003 mmol 催化剂 (S/C=100/1), 3 mL MeOH, 60°C, 30 巴 H<sub>2</sub>, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。c) NA=无法获得

**表 2.** 使用基于 Ru-双膦的催化剂的 **1b** 的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | 催化剂 | 转化率 (%)<br>( <sup>1</sup> HNMR) | e.e. (%) <sup>b,c</sup> |
|----|-----|---------------------------------|-------------------------|
|----|-----|---------------------------------|-------------------------|

|    |                                               |     |       |
|----|-----------------------------------------------|-----|-------|
| 1  | $\text{RuCl}_2\text{-(R)-P-Phos-(dmf)}_2$     | >99 | 81(R) |
| 2  | $\text{RuCl}_2\text{-(S)-P-Phos-(dmf)}_2$     | 47  | ND    |
| 3  | $\text{RuCl}_2\text{-(R)-MeBoPhoz-(dmf)}_2$   | 58  | ND    |
| 4  | $\text{RuCl}_2\text{-(S)-Xyl-P-Phos-(dmf)}_2$ | >99 | 80(S) |
| 5  | $[\text{RuCl(S)-P-Phos(对伞花烃)}]\text{Cl}$      | 41  | ND    |
| 6  | $[\text{RuCl(S)-P-Phos(苯)}]\text{Cl}$         | 92  | ND    |
| 7  | $[\text{RuCl(R)-Xyl-P-Phos(对伞花烃)}]\text{Cl}$  | 73  | ND    |
| 8  | $[\text{RuCl(R)-TolBINAP(对伞花烃)}]\text{Cl}$    | 94  | ND    |
| 9  | $[\text{RuCl(S)-BINAP(对伞花烃)}]\text{Cl}$       | 90  | ND    |
| 10 | $\text{RuCl(R)-Xyl-P-Phos(acac)}_2$           | <5  | ND    |

a) 反应条件: 0.3 mmol 底物, 0.003 mmol 催化剂 (S/C=100/1), 3 mL MeOH, 60℃, 30 巴  $\text{H}_2$ , 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。c) ND=未测定。

表 3. 使用基于 Ru-双膦的催化剂的 **1c** 的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | 催化剂                                           | 转化率 (%)<br>( $^1\text{H}$ NMR) | 转化率 (%)<br>(HPLC,<br>254 nm) | 转化率 (%)<br>(HPLC,<br>210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup><br>(210 nm) |
|----|-----------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 1  | $\text{RuCl}_2\text{-(S)-P-Phos-(dmf)}_2$     | NA <sup>c</sup>                | <10                          | 38                           | 46(S)                             |
| 2  | $\text{RuCl}_2\text{-(S)-MeBoPhoz-(dmf)}_2$   | <5                             | 5                            | 5                            | 0                                 |
| 3  | $\text{RuCl}_2\text{-(R)-Xyl-P-Phos-(dmf)}_2$ | 93                             | 36                           | 73                           | 73(R)                             |

a) 反应条件: 0.3 mmol 底物, 0.003 mmol 催化剂 (S/C=100/1), 3 mL MeOH, 60℃, 30 巴  $\text{H}_2$ , 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。c) NA=无法获得。

表 4. 使用原位基于 Ru-双膦的催化剂的 **1a** 的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | Ru 前体/配体                                             | 转化率 (%)<br>(HPLC,<br>254 nm) | 转化率 (%)<br>(HPLC,<br>210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup><br>(210 nm) |
|----|------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 1  | $\text{Ru(COD)(双甲代烯丙基)}_2\text{-(R)-Xyl-P-Phos}$     | 12                           | 41                           | 34(R)                             |
| 2  | $\text{Ru(COD)(双甲代烯丙基)}_2\text{-(R)-MeBoPhoz}$       | <5                           | <5                           | -                                 |
| 3  | $\text{Ru(COD)(双甲代烯丙基)}_2\text{-(R)-Xyl-Phane-Phos}$ | 24                           | 59                           | 9(S)                              |
| 4  | $\text{Ru(COD)(CF}_3\text{COO)}_2\text{-(R)-}$       | 6                            | 20                           | <5                                |

|   |                                                                        |    |    |    |
|---|------------------------------------------------------------------------|----|----|----|
|   | MeBoPhoz                                                               |    |    |    |
| 5 | Ru(COD)(CF <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> /( <i>R</i> )-Xyl-Phane-Phos | 10 | 37 | <5 |

a) 反应条件: 0.3 mmol **1a**、0.003 mmol 催化剂钌前体、0.0036 mmol 配体在 1 mL MeOH 中于 60℃ 搅拌 0.5 小时 (S/C=100/1), 3 mL MeOH, 60℃, 30 巴 H<sub>2</sub>, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。

### 铑-双膦催化

使用通式为[Rh(双膦)(COD)]X (X = BF<sub>4</sub>、OTf) 的催化剂的烯-氨基甲酸酯 **1a-c** 于甲醇中 S/C 100、60℃、30 巴 H<sub>2</sub> 的氢化导致低的选择性, 通式中双膦是 Xyl-P-Phos、P-Phos、Xyl-PhanePhos、PhanePhos、MeBophoz、Spiro-P、H8-BINAM-P (表 5)。

表 5. 使用基于 Rh-双膦的催化剂的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | Rh 前体/配体                                                | 底物        | 转化率 (%)<br>(HPLC, 254 nm) | 转化率 (%)<br>(HPLC, 210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup><br>(210 nm) |
|----|---------------------------------------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 1  | [Rh(COD)( <i>R</i> -BINAM-P)]BF <sub>4</sub>            | <b>1a</b> | 9                         | 35                        | <5                                |
| 2  | [Rh(COD)( <i>R</i> -BINAM-P)]BF <sub>4</sub>            | <b>1b</b> | ND                        | ND                        | ND                                |
| 3  | [Rh(COD)( <i>R</i> -BINAM-P)]BF <sub>4</sub>            | <b>1c</b> | 37                        | 77                        | <5                                |
| 4  | [Rh(COD)( <i>R</i> -Spiro-P)]BF <sub>4</sub>            | <b>1a</b> | 95                        | 98                        | <5                                |
| 5  | [Rh(COD)( <i>R</i> -Spiro-P)]BF <sub>4</sub>            | <b>1b</b> | >99                       | >99                       | <5                                |
| 6  | [Rh(COD)( <i>R</i> -Spiro-P)]BF <sub>4</sub>            | <b>1c</b> | >99                       | >99                       | <5                                |
| 7  | [Rh(COD)( <i>R</i> -Phane-Phos)]BF <sub>4</sub>         | <b>1a</b> | >99                       | >99                       | <5                                |
| 8  | [Rh(COD)( <i>R</i> -Phane-Phos)]BF <sub>4</sub>         | <b>1c</b> | >99                       | >99                       | <5                                |
| 9  | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]OTf/( <i>R</i> )-MeBoPhoz        | <b>1a</b> | 17                        | 49                        | 40( <i>S</i> )                    |
| 10 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]OTf/4-F-Ph-( <i>R</i> )-MeBoPhoz | <b>1a</b> | <5                        | <5                        | <5                                |
| 11 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]OTf/( <i>R</i> )-BnBoPhoz        | <b>1a</b> | 10                        | 33                        | 25( <i>S</i> )                    |
| 12 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]OTf/( <i>R</i> )-Spiro-P         | <b>1a</b> | <5                        | <5                        | <5                                |
| 13 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]OTf/( <i>R</i> )-H8-BINAM-P      | <b>1a</b> | 30                        | 64                        | <5                                |
| 14 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]OTf/( <i>S</i> )-PhanePhos       | <b>1a</b> | >99                       | >99                       | <5                                |
| 15 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]OTf/( <i>R</i> )-Xyl-PhanePhos   | <b>1a</b> | >99                       | >99                       | <5                                |

a) 反应条件: 0.3 mmol 底物, 0.003 mmol 催化剂 (或 0.003 mmol 铑前体)、0.0036

mmol 配体在 1 mL MeOH 中于室温搅拌 0.5 小时 (S/C=100/1), 3 mL MeOH, 60°C, 30 巴 H<sub>2</sub>, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。

### 溶剂、温度和压力优化

研究方案 3 中所示的反应, 以便确定溶剂、温度和压力在 Ru(R)-Xyl-P-Phos(acac)<sub>2</sub> 催化的 1a 的不对称氢化中的影响。

研究显示, 在 S/C 100 时 (表 6), MeOH 是优先选择的溶剂, 产生最高的对映选择性 (表 6, 条目 1-11)。此外, 在 MeOH 中的温度和压力实验显示, 活性既是温度依赖性的 (表 6, 条目 1、12 和 15), 还是在低温下压力依赖性的 (表 6, 条目 15 和 16 (低 T) 对比条目 1 和 17 (较高 T))。明显地, 反应的对映选择性既不是温度依赖性的, 也不是压力依赖性的 (表 6, 条目 1、15 和 17)。

### 方案 3

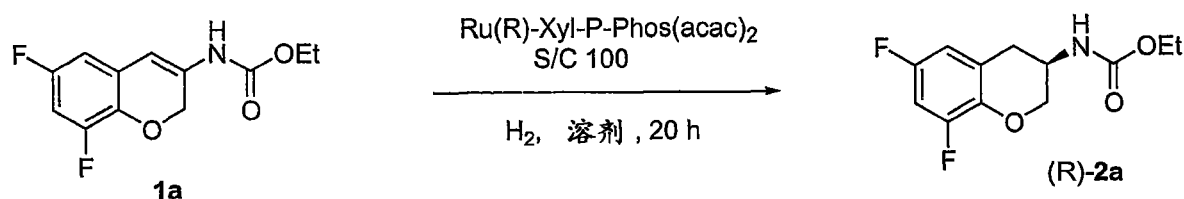


表 6. 溶剂、温度和压力在 Ru(R)-Xyl-P-Phos(acac)<sub>2</sub> 催化的 1a 的不对称氢化中的影响。<sup>a</sup>

| 条目 | 溶剂                                 | T (°C) | P (巴) | 转化率 (%)<br>(254 nm) | 转化率 (%)<br>(210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup><br>(210 nm) |
|----|------------------------------------|--------|-------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1  | MeOH                               | 60     | 30    | >99                 | >99                 | 90(R)                             |
| 2  | EtOH                               | 60     | 30    | 88                  | 97                  | 82(R)                             |
| 3  | <sup>i</sup> PrOH                  | 60     | 30    | 21                  | 70                  | 78(R)                             |
| 4  | 1-PrOH                             | 60     | 30    | 50                  | 90                  | 76(R)                             |
| 5  | 1-BuOH                             | 60     | 30    | 32                  | 70                  | 71(R)                             |
| 6  | 2-BuOH                             | 60     | 30    | 20                  | 47                  | 66(R)                             |
| 7  | CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH | 60     | 30    | >99                 | >99                 | 56(R)                             |
| 8  | DCM                                | 60     | 30    | >99                 | >99                 | 71(R)                             |
| 9  | DCE                                | 60     | 30    | 65                  | 88                  | 64(R)                             |
| 10 | THF                                | 60     | 30    | <5                  | <10                 | -                                 |
| 11 | Tol                                | 60     | 30    | >99                 | >99                 | 76(R)                             |

|    |                 |    |    |     |     |       |
|----|-----------------|----|----|-----|-----|-------|
| 12 | MeOH            | 30 | 30 | <5  | <10 | -     |
| 13 | DCM             | 30 | 30 | 17  | 54  | 72(R) |
| 14 | MeOH/DCM<br>1/1 | 30 | 30 | 11  | 40  | 88(R) |
| 15 | MeOH            | 40 | 30 | 71  | 92  | 90(R) |
| 16 | MeOH            | 40 | 10 | <5  | 13  | -     |
| 17 | MeOH            | 60 | 10 | >99 | >99 | 90(R) |

a) 反应条件: 0.3 mmol 1a, 0.003 mmol 催化剂 (S/C=100/1), 3 mL 溶剂, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD-H 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。

### 浓度优化

Ru 催化的不对称氢化中的浓度优化实验 (参见下文方案 4) 以底物对催化剂的比例为 500/1 来进行。如表 7 中所示, 以 S/C 500 和 0.5 M 的底物浓度, 并且在 Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> (条目 1) 的存在下, 获得了中等的转化率。

### 方案 4

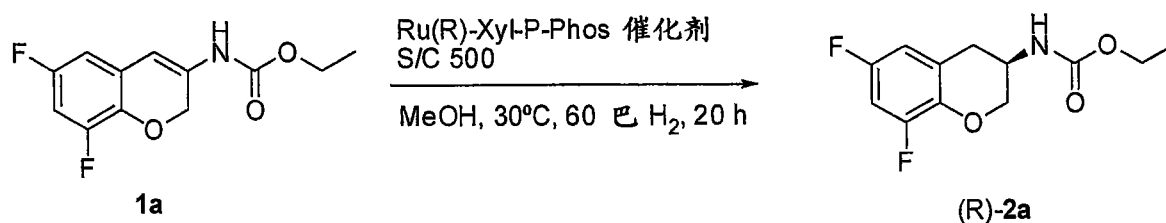


表 7. 在 Ru 催化的 1a 的不对称氢化中的浓度优化。<sup>a</sup>

| 条目 | 催化剂                                                  | [S]<br>(mmol/mL) | 转化率 (%)<br>(254 nm) | 转化率 (%)<br>(210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup><br>(210 nm) |
|----|------------------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1  | Ru(R)-Xyl-P-Phos(acac) <sub>2</sub>                  | 0.5              | 21                  | 60                  | 92(R)                             |
| 2  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-Xyl-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub> | 0.5              | 13                  | 42                  | 92(R)                             |
| 3  | Ru(R)-Xyl-P-Phos(acac) <sub>2</sub>                  | 1                | 9                   | 36                  | 91(R)                             |
| 4  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-Xyl-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub> | 1                | 10                  | 17                  | 88(R)                             |

a) 反应条件: 0.3 mmol 1a, S/C=500/1, MeOH, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使

用 Diacel ChiralPak AD-H 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min.

### 底物纯度

在使用一系列基于 Ru-双膦的催化剂的不对称氢化中, 测试比在[(双膦)RuLX<sub>2</sub>]催化实验(参见表 1)中使用的底物 1a 更高纯度的底物 1a (表 8)。

一般而言, 就钌-dmf 加合物来说, 观察到与前面的批次相似的性能(表 8, 条目 1 和 3 对比表 1, 条目 1 和 4)。就 Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 来说, 观察到略微较高的 e.e (表 8, 条目 8 和 9 对比表 1, 条目 12)。当使用更纯的材料时, 基于 Ru-芳烃的催化剂的活性更高(表 8, 条目 5 对比表 3, 条目 7; 表 8, 条目 6 对比表 1, 条目 9)。[RuCl(*R*-Tol-BINAP)(对伞花烃)]Cl 不仅显示增加的活性, 还显示改进的对映选择性(表 8, 条目 7 对比表 1, 条目 10), 而 Ru(*S*-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 催化剂没有导致向氢化产物的转化(表 8, 条目 10 对比表 1, 条目 13)。

表 8. 使用基于 Ru-双膦的催化剂的 1a 的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | 催化剂                                                           | 转化率 (%)<br>(254 nm) | 转化率 (%)<br>(210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup> |
|----|---------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 1  | RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub>     | 91                  | 98                  | 79( <i>R</i> )        |
| 2  | RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-MeBoPhoz-(dmf) <sub>2</sub>   | <5                  | <5                  | -                     |
| 3  | RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-Xyl-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub> | >99                 | >99                 | 84( <i>R</i> )        |
| 4  | [RuCl( <i>S</i> )-P-Phos(苯)]Cl                                | 61                  | 89                  | 79( <i>S</i> )        |
| 5  | [RuCl( <i>R</i> )-P-Phos(对伞花烃)]Cl                             | 40                  | 80                  | 79( <i>R</i> )        |
| 6  | [RuCl( <i>R</i> )-Xyl-P-Phos(对伞花烃)]Cl                         | 98                  | 99                  | 89( <i>R</i> )        |
| 7  | [RuCl( <i>R</i> )-TolBINAP(对伞花烃)]Cl                           | 96                  | 99                  | 92( <i>R</i> )        |
| 8  | Ru( <i>R</i> )-Xyl-P-Phos(acac) <sub>2</sub>                  | 93                  | 99                  | 92( <i>R</i> )        |
| 9  | Ru( <i>R</i> )-Xyl-P-Phos(acac) <sub>2</sub>                  | 97                  | 99                  | 92( <i>R</i> )        |
| 10 | Ru( <i>S</i> )-P-Phos(acac) <sub>2</sub>                      | <5                  | <5                  | -                     |

a) 反应条件: 0.3 mmol 1a, 0.003 mmol 催化剂 (S/C=100/1), 3 mL MeOH, 60°C, 30 巴 H<sub>2</sub>, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD-H 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min.

### 甲基取代的烯-氨基甲酸酯

在相似的 Ru-双膦催化剂筛选中研究甲基取代的烯-氨基甲酸酯 1d。外消旋物 2d 通过 Pd/C 催化的 1d 的氢化来获得(下文的方案 5)。

## 方案 5

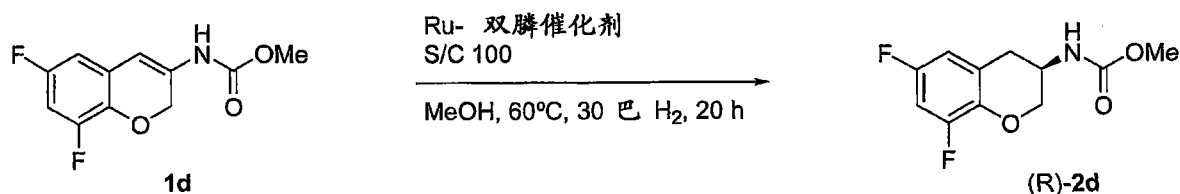


表 9 中的结果显示底物 1d 表现出与底物 1a 相似的活性和对映选择性。Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 没有显示活性(表 9, 条目 9)。不希望受理论所限, 催化剂的性能可能强烈地依赖于材料中存在的杂质的类型和水平。

表 9. 使用基于 Ru-双膦的催化剂的 1d 的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | 催化剂                                                  | 转化率 (%)<br>(254 nm) | 转化率 (%)<br>(210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup> |
|----|------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 1  | 10% Pd/C                                             | 98                  | >99                 | 外消旋                   |
| 2  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub>     | 87                  | 97                  | 80(R)                 |
| 3  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-MeBoPhoz-(dmf) <sub>2</sub>   | <5                  | <5                  | -                     |
| 4  | RuCl <sub>2</sub> -(R)-Xyl-P-Phos-(dmf) <sub>2</sub> | >99                 | >99                 | 85(R)                 |
| 5  | [RuCl(S)-P-Phos(苯)]Cl                                | 83                  | 97                  | 79(S)                 |
| 6  | [RuCl(R)-P-Phos(对伞花烃)]Cl                             | 19                  | 54                  | 83(R)                 |
| 7  | [RuCl(R)-Xyl-P-Phos(对伞花烃)]Cl                         | 99                  | 99                  | 84(R)                 |
| 8  | [RuCl(R)-TolBINAP(对伞花烃)]Cl                           | 95                  | 99                  | 92(R)                 |
| 9  | Ru(R)-Xyl-P-Phos(acac) <sub>2</sub>                  | <5                  | <5                  | -                     |
| 10 | Ru(S)-P-Phos(acac) <sub>2</sub>                      | <5                  | <5                  | -                     |

a) 反应条件: 0.3 mmol 1d, 0.003 mmol 催化剂 (S/C=100/1), 3 mL MeOH, 60°C, 30 巴 H<sub>2</sub>, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD-H 柱测定 e.e.和转化率, 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。

保留时间: 1d, 10.6 分钟 (在 254 nm 处 99.3%的化学纯度, 在 210 nm 处 96.3%的化学纯度); (R)-2d, 8.5 分钟; (S)-2d, 9.8 分钟。

### 酸添加剂对 Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 催化的 1a 和 1d 的氢化的影响

研究了酸对 Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 催化的氢化的影响。观察到 (表 10) 在 Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 催化剂和不同酸的存在下, 获得完全氢化的产物 2d。因为测试反应在高催化剂负载下运行, 因此在活性方面没有区别, 而对映选择性并不高度依赖于所用的酸的类型。

**表 10.** 使用  $\text{Ru}(\text{R-Xyl-P-Phos})(\text{acac})_2$  和酸添加剂的 **1a** 和 **1d** 的不对称氢化。<sup>a</sup>

| 条目 | 酸                                  | 底物        | T (°C) | 转化率 (%)<br>(254 nm) | 转化率 (%)<br>(210 nm) | e.e.<br>(%) <sup>b</sup> |
|----|------------------------------------|-----------|--------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 1  | -                                  | <b>1a</b> | 60     | 97                  | 99                  | 92(R)                    |
| 2  | $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ | <b>1a</b> | 60     | >99                 | >99                 | 93(R)                    |
| 3  | HCl, 1M 于 $\text{Et}_2\text{O}$ 中  | <b>1a</b> | 60     | >99                 | >99                 | 92(R)                    |
| 4  | $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$    | <b>1a</b> | 60     | 85                  | 96 <sup>c</sup>     | 86(R)                    |
| 5  | $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}$    | <b>1a</b> | 60     | 80                  | 94 <sup>d</sup>     | 87(R)                    |
| 6  | $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$   | <b>1a</b> | 60     | >99                 | >99                 | 93(R)                    |
| 7  | $\text{CH}_3\text{COOH}$           | <b>1a</b> | 60     | >99                 | >99                 | 92(R)                    |
| 8  | $\text{H}_3\text{PO}_4$            | <b>1a</b> | 60     | >99                 | >99                 | 93(R)                    |
| 9  | -                                  | <b>1d</b> | 60     | <5                  | <5                  | -                        |
| 10 | $\text{H}_3\text{PO}_4$            | <b>1d</b> | 60     | >99                 | >99                 | 93(R)                    |
| 11 | $\text{H}_3\text{PO}_4$            | <b>1d</b> | 50     | >99                 | >99                 | 92(R)                    |
| 12 | $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ | <b>1d</b> | 50     | >99                 | >99                 | 92(R)                    |
| 13 | HCl, 1M 于 $\text{Et}_2\text{O}$ 中  | <b>1d</b> | 50     | 93                  | 98                  | 87(R)                    |
| 14 | $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$   | <b>1d</b> | 50     | >99                 | >99                 | 92(R)                    |
| 15 | $\text{CH}_3\text{COOH}$           | <b>1d</b> | 50     | 90                  | 98                  | 91(R)                    |

a) 反应条件: 0.3 mmol 底物, 0.003 mmol 催化剂, 0.03 mmol 酸 (S/酸/C=100/25/1), 3 mL MeOH, 30 巴  $\text{H}_2$ , 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD-H 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。c) 48% 副产物。d) 52% 副产物

### 温度的影响

在  $\text{Ru}(\text{R-Xyl-P-Phos})(\text{acac})_2$  催化剂和作为添加剂的  $\text{H}_3\text{PO}_4$  的存在下 **1a** 的氢化可在较低的温度下进行 (表 11) 并且温度与对映选择性无关的事实表明, 较低的催化剂负载是可实现的。选择  $\text{H}_3\text{PO}_4$  来进行催化剂负载的优化, 并且底物与酸的比例固定在 4 比 1。

在底物与催化剂的比例为 1000/1 时, 两种底物的不对称氢化以高转化率进行 (表 12)。如表 12 中所见, 底物 **1d** 比 **1a** 的反应性略高。不希望受理论所限, 认为在这些实验中观察到的略微较低的对映选择性可能是由于增加的酸与催化剂的比例。

**表 11.** 温度对 **1a** 的不对称氢化的影响。<sup>a</sup>

| 条目 | T (°C) | 转化率 (%)<br>(254 nm) | 转化率 (%)<br>(210 nm) | e.e. (%) <sup>b</sup> |
|----|--------|---------------------|---------------------|-----------------------|
|----|--------|---------------------|---------------------|-----------------------|

|   |    |     |     |       |
|---|----|-----|-----|-------|
| 1 | 60 | >99 | >99 | 93(R) |
| 3 | 50 | >99 | >99 | 93(R) |
| 4 | 40 | >99 | >99 | 93(R) |
| 5 | 30 | >99 | >99 | 93(R) |

a) 反应条件: 0.3 mmol 底物 1a, 0.003 mmol 催化剂, 0.03 mmol 酸 (S/酸/C= 100/25/1), 3 mL MeOH, 30 巴 H<sub>2</sub>, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD-H 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。

表 12. 使用 Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 的 1a 和 1d 不对称氢化的反应条件的优化。<sup>a</sup>

| 条目 | 底物 | S/C  | H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /C | T<br>(°C) | [S]<br>mmol/mL | 转化率 (%)<br>(254 nm) | 转化率 (%)<br>(210 nm) | e.e. (%)<br><sup>b</sup> |
|----|----|------|-----------------------------------|-----------|----------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 1  | 1a | 100  | 25/1                              | 60        | 0.1            | >99                 | >99                 | 93(R)                    |
| 2  | 1a | 750  | 190/1                             | 60        | 0.33           | 82                  | 95                  | 89(R)                    |
| 3  | 1a | 1000 | 250/1                             | 60        | 0.5            | >99                 | >99                 | 90(R)                    |
| 4  | 1a | 1000 | 250/1                             | 70        | 0.5            | 91                  | 98                  | 89(R)                    |
| 5  | 1d | 100  | 25/1                              | 60        | 0.1            | >99                 | >99                 | 93(R)                    |
| 6  | 1d | 250  | 63/1                              | 60        | 0.1            | >99                 | >99                 | 92(R)                    |
| 7  | 1d | 500  | 125/1                             | 60        | 0.2            | >99                 | >99                 | 89(R)                    |
| 8  | 1d | 750  | 190/1                             | 60        | 0.33           | >99                 | >99                 | 90(R)                    |
| 9  | 1d | 1000 | 250/1                             | 60        | 0.5            | >99                 | >99                 | 90(R)                    |
| 10 | 1d | 1000 | 250/1                             | 70        | 0.5            | >99                 | >99                 | 90(R)                    |

a) 反应条件: 底物, 催化剂, (S/酸=4/1), 3 mL MeOH, 30 巴 H<sub>2</sub>, 未优化的反应时间 20 小时。b) 使用 Diacel ChiralPak AD-H 柱测定 e.e., 70% MeOH:30% IPA, 0.5 mL/min。

### 对映体纯度的提高

产物的对映体纯度可通过重结晶来进一步改进。

例如, 将达到>98%转化率和>90% e.e.的反应混合物组合, 并通过重结晶来测试对映体纯度的提高。由一次重结晶实验发现, DCM/己烷可使产物(R)-2d 的对映体纯度从 91% e.e 提高至 98.7% e.e。该重结晶实验的收率为 70%。蒸发产物 2a (大约 91% e.e) 的 MeOH 溶液产生结晶残留物, 其用 DCM/己烷= 1/25 的混合物洗涤。得到的产物以 75%的收率和 93%的 e.e 回收, 表明产物 2a 的对映体纯度的提高。

优选的反应条件可如下所述: 底物 1d (甲基取代的烯-氨基甲酸酯)

在下述条件下以>99%的转化率和 90%的 e.e.还原成期望的产物：在 Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)<sub>2</sub> 和 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 的存在下，底物/酸/催化剂的比例为 1000/250/1，0.5 M 的于甲醇中的底物浓度，60℃和 30 巴 H<sub>2</sub> 压力。重要地，产生于催化步骤的产物的对映体纯度可通过 DCM/己烷的未优化的重结晶提高至 98.7% e.e.。

#### 合成[(*R*)-Xyl-P-Phos RuCl<sub>2</sub> (dmf)<sub>2</sub>]的实验程序

将[Ru(苯)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.147 mmol, 75 mg) 和(*R*)-Xyl-P-Phos (0.32 mmol, 242 mg) 装入 25 mL Schlenk 管中，并通过对管执行真空/N<sub>2</sub> 循环将管抽空。注射 2 mL DMF，并在 N<sub>2</sub> 下于 105℃搅拌得到的混合物 2 小时。在高真空下去除溶剂，并将得到的棕色固体用于催化，而没有进一步纯化。

应理解，本发明可在所附权利要求的范围内变化。