

[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 200410003268.7

[51] Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

C07C 49/497 (2006.01)

C07C 45/61 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1269828C

[22] 申请日 1998.11.6

[21] 申请号 200410003268.7

分案原申请号 98123951.X

[30] 优先权

[32] 1997.11.6 [33] EP [31] 97119381.8

[32] 1998.9.3 [33] EP [31] 98116697.8

[71] 专利权人 DSM IP 资产公司

地址 荷兰海尔伦

[72] 发明人 伊沃·克拉梅里 库尔特·庞特纳

米切兰格洛·斯卡龙

审查员 韩 平

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 14 页

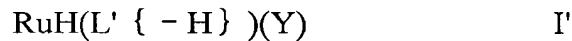
[54] 发明名称

一种氨基-酰胺-钌络合物

[57] 摘要

一种在同时用做溶剂的氢给体和一种氨基-酰胺-钌络合物，特别是式 $\text{RuH}(\text{L}\{-\text{H}\})(\text{Y})$ ，其中 Y 代表一中性配位体，L 代表一有或没有旋光活性的单磺酰化二胺配位体的存在下，左旋二酮非对映选择性转移加氢生产反式-(R,R)-放线菌醇的方法。该方法已在说明书中详细说明。另外，本发明涉及一些氨基-酰胺-钌络合物以及这些络合物相应的有卤素代替氢的前体。本发明方法的产品反式-(R,R)-放线菌醇是已知合成类胡萝卜素，如玉米黄质的重要结构单元。本方法可以生产对映体和非对映的纯度特别高的反式-(R,R)-放线菌醇。

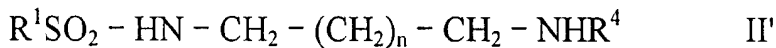
1. 通式 I' 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物



5 其中

Y 代表中性配位体,

L' 代表通式 II' 的单磺酰化二胺

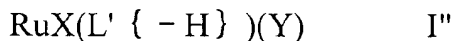
10 R^1 代表未氟化或单一或多 - 氟化的烷基, 烯基, 炔基, 环己基, 未取代或单一或多 - 取代的芳基, 杂芳基或樟脑 - 10 - 基, R^4 代表氢或烷基, 和

n 代表 0, 1, 2 或 3。

2. 权利要求 1 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物,

15 $\text{RuH}(\text{N} - (2 - \text{氨基} - \text{乙基}) - 4 - \text{甲基} - \text{苯磺酰胺} \{ -\text{H} \}) (\text{对} - \text{异丙基苯甲烷})$ 。

3. 通式 I'' 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物



其中

X 代表氯、溴或碘,

20 Y 代表中性配位体,

L' 代表通式 II' 的单磺酰化二胺

25 R^1 代表未氟化或单一或多 - 氟化烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 未取代或单一或多 - 取代的芳基, 杂芳基或樟脑 - 10 - 基, R^4 代表氢或烷基, 和

n 代表 0, 1, 2 或 3。

4. 权利要求 3 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物,

30 $\text{RuCl}(\text{N} - (2 - \text{氨基} - \text{乙基}) - 4 - \text{甲基} - \text{苯磺酰胺} \{ -\text{H} \}) (\text{对} - \text{异丙基苯甲烷})$ 。

5. 权利要求 3 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物,

 $\text{RuCl}(\text{N} - (2 - \text{氨基} - \text{乙基}) - 4 - \text{甲基} - \text{苯磺酰胺} \{ -\text{H} \}) (\text{六甲基苯})$ 。

一种氨基-酰胺-钨络合物

5

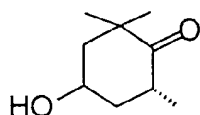
本申请为申请号为 98123951.X、申请日为 1998 年 11 月 6 日专利申请的分案申请。

本发明涉及在一种氨基-酰胺-钨络合物催化剂存在下,由非对映选择性转移加氢生产反式-(R,R)-放线菌醇的方法。

10 旋光性的放线菌醇是合成类胡萝卜素,如玉米黄质的重要结构单元[纯化学和应用化学, 51, 535-564(1979)]。在已知的方法中,放线菌醇是用三甲基环己二酮左旋二酮生产的。一种方法的基础是在低碱含量的阮内镍存在下,左旋二酮的催化加氢[Helv.Chim.Acta 59, 1832(1976)]。多相加氢的非对映选择性差,使生成的反式-和顺式-放线菌醇为 3-4:1 的混合物,而结果是复杂的精制降低了收率;此外在多相催化的反应条件下左旋二酮有外消旋的危险。另一种精制方法是用一合适的精馏塔,在欧洲专利 EP-A 0775685 曾叙述过,但收率为中等。现在和过去一样,对能得到高对映体和非对映体纯度的放线菌醇的生产方法的兴趣仍然很大。

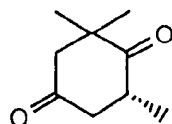
20 令人惊奇地,已经发现(R)-左旋二酮可以在一种氨基-酰胺-钨络合物的存在下,转移加氢而转化成(R,R)-放线菌醇,化学收率和光学收率都很高。

因而本发明涉及一种生产反式-(R,R)-放线菌醇(1)的方法:



1

25 这是用左旋二酮的非对映选择性转移加氢方法,该方法包括在一种同时用做溶剂的氢给体和一种氨基-酰胺-钨络合物的存在下将(R)-左旋二酮(2)加氢。

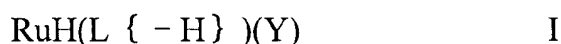


2

酮通过转移加氢生产醇的方法是已知的。如, R.Noyori 等人 [Acc.Chem.Res.30, 97 - 102(1997)]研究了芳基烷基酮的不对称转移加氢, 如苯乙酮可以在一种氢给体, 如异丙醇/氢氧化钾或醋酸/三乙胺, 和一种钌的络合物的存在下, 加氢而得到高光学和化学收率。但是, 当二烷基酮用

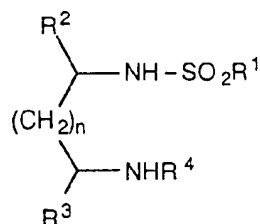
做作用物时, 不仅化学收率而且光学收率都显著降低了。

本发明的方法优选采用一种如下通式的氨基-酰胺-钌络合物。



其中

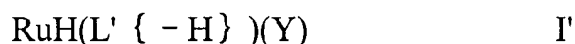
- 10 Y 代表中性配位体,
L 代表有或没有旋光活性的单磺酰化二胺, 通式如下



II

- R^1 代表未氟化或单一或多-氟化的烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 未取代或单一或多-取代的芳基, 杂芳基或樟脑-10-基,
- 15 R^2 和 R^3 每一个独立地代表氢, 烷基, 环烷基或未取代或单一或多-取代的芳基, 或 R^2 和 R^3 与缔合基团 $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}$ 一起生成一个含 4 至 8 个碳原子的碳环,
- R^4 代表氢或烷基, 和
- n 代表 0, 1, 2 或 3。
- 20 单磺酰化二胺在络合物中以一种单阴离子存在, 在式 I 中用 “L { - H }” 表示。

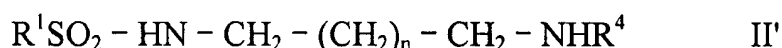
本发明还涉及通式为 I' 的氨基-酰胺-钌络合物



其中

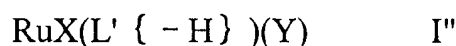
- 25 Y, R^1 , R^4 , n 的定义和以上相同;

L' 代表通式 II' 的单磺酰化二胺



该氨基 - 酰胺 - 钌络合物, 优选为 $RuH(Ts - en \{ - H \})$ (对 - 异丙基苯甲烷)。

5 本发明还涉及通式为 I'' 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物



其中

Y, L', R¹, R⁴, n 的定义和以上相同;

该氨基 - 酰胺 - 钌络合物, 优选为 $RuCl(Ts - en \{ - H \})(p - Cym)$, 和
10 $RuCl(Ts - en \{ - H \})(六甲基苯)$ 。

在本发明的范围内, “烷基” 包括直链或枝链含 1 至 8 个碳原子, 优选 1 至 5 个碳原子的任意的手性烷基。甲基, 乙基, 丙基, 正 - 丁基, 异丁基, 叔丁基, 正戊基, 异戊基是这些烷基的例子。三氟甲基, 2, 2, 2 - 三氟乙基
15 和五氟乙基是单一或多 - 氟化烷基的例子。

“烯基” 包括含 3 至 8 个碳原子的直链或枝链的烯基, 如, 烯丙基, 2 - 丁烯基和 3 - 丁烯基。

“炔基” 代表直链或枝链含一个三键和 3 至 8 个碳原子的炔基, 如丙炔基和丁炔基。

20 “环烷基” 代表 3 - 至 7 - 元的脂环基, 即环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基或环庚基, 优选环戊基和环己基。

“未取代或单一或多 - 取代芳基” 包括苯基或萘基, 它们可以是未被取代的, 单一取代或多取代的。可以考虑的取代基有苯基, 卤素, 直链和枝链带 1 至 5 个碳原子的烷基和烷氧基, 而多 - 取代苯基或萘基可以有相同或不同的取代基。在烷基和烷氧基中, 分别优选甲基和甲氧基。取代
25 或未取代的芳基有苯基, 氯 -, 溴 - 和氟苯基, 甲苯基, 甲氧苯基, 2 - 4 - 二甲基苯基以及萘基。

“杂芳基” 包括含 O, S 或 N 的 5 - 或 6 - 元杂环基, 如呋喃基, 噻吩基, 苯并呋喃基, 二苯并呋喃基, 吨基, 吡咯基和吡啶基。特别优选含
30 氧的杂环基。

“中性配位体” 在本发明的范围内有芳烃, 特别是苯、萘或四氢化萘,

其中苯可以是被直链或枝链含 1 至 5 个碳原子的烷基和/或烷氧基, 优选甲基或甲氧基和/或环烷基的单一或多-取代的。这类配位体有苯, 对-甲基异丙基苯, 甲苯, 苯甲醚, 二甲苯, 1,3,5-三甲基苯, 对-二环己基苯, 萘, 四氢化萘。

- 5 用于本发明方法中的初始原料的(R)-左旋二酮可以用发酵的方法制得或购得。

用于本发明方法的一类特殊的氨基-酰胺-钨络合物由包括式 II 的配位体的式 I 的化合物组成, 其中 R^2 和 R^3 每个独立地代表氢, 烷基, 环烷基或未取代或单一或多-取代的芳基, 或 R^2 和 R^3 与缔合基团 $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n$
10 $-\text{CH}-$ 一起代表 4-6 个碳原子的碳环, n 代表 0 或 1, R^1 和 R^4 的含意和以上的相同。

优选的单磺酰化二胺配位体 L 是具有式 II 的结构, 其中 R^2 和 R^3 的含意相同, 代表氢或苯基。优选的配位体 L 是 R^2 和 R^3 与缔合基团 $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n$
15 $-\text{CH}-$ 基一起代表含 4-8 碳原子的碳环。在两种情况下 R^4 均优选地代表氢。在这些优选的配位体 L 中特别优选的是其中 n 代表零的那些。

特别优选的配位体 L 是具有式 II 结构的有旋光活性的, 其中 R^2 和 R^3 不代表氢的单磺酰化二胺配位体。

不论单磺酰二胺配位体 L 是否具有旋光活性, 优选的式 II 的配位体 L 中 R^1 代表甲基, 苯甲醚基或萘基。

- 20 特别优选的单磺酰二胺配位体 L 的例子是:

(1S, 2S)-N-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺,
(1R, 2R)-N-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺,
(1RS, 2RS)-N-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺(外消旋),

- 25 (1S, 2S)-N-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-4-甲氧基-苯磺酰胺,
萘-1-磺酸[(1S, 2S)-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-酰胺],

(1R, 2R)-N-(2-氨基-环己基)-4-甲基-苯磺酰胺,
(1RS, 2RS)-N-(2-氨基-环己基)-4-甲基-苯磺酰胺(外消旋),

- 30 N-(2-氨基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺和
N-(3-氨基-丙基)-4-甲基-苯磺酰胺。

前七个化合物是手性的，第八和第九个化合物是非手性的。

本发明的方法(转移加氢)可以方便地在同时做为氢给体的溶剂中进行，也可以在一种氢给体及一种合适的惰性溶剂的混合物中进行。同时是氢给体又是溶剂的有醇，特别是仲醇，如异丙醇。做为氢给体和惰性溶剂混合物可以使用醇和一种惰性溶剂的混合物，优选醇与低级脂族卤化烃，如二氯甲烷和氯化乙烯的混合物。其它适用的氢给体/溶剂混合物有甲酸或其盐与惰性溶剂如三乙胺的混合物。异丙醇是特别优选的氢给体/溶剂。在这种情况下就生成了丙酮，如果需要，可以将其连续地自反应系统中取出。当甲酸或其盐在惰性溶剂中用做还原剂时，通常采用相当于(R)-左旋二酮化学计量的甲酸或其盐。

当用氢给体和惰性溶剂混合物时，原则上所有的混合比例都适用。

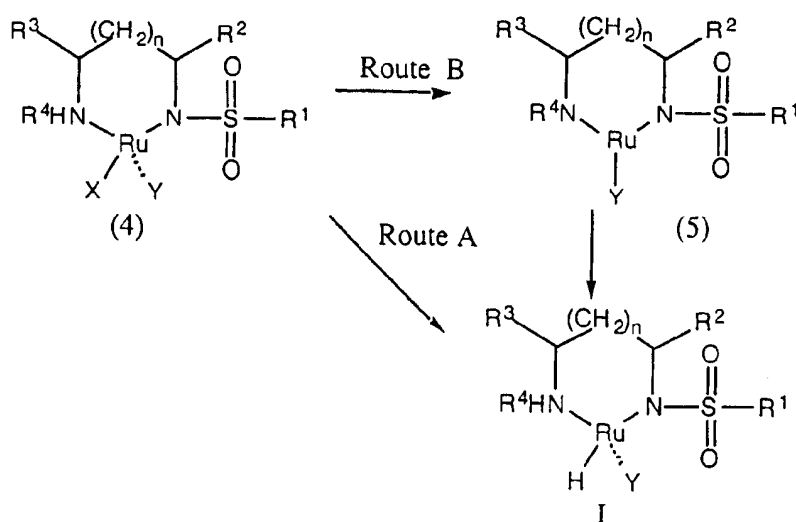
催化剂(氨基-酰胺-钌络合物)对(R)-左旋二酮的比例通常约 1: 20 至约 1: 10000mol: mol，优选约 1: 200 至约 1: 2000。

本发明的非对映选择性转移加氢可以在约 0℃至约 100℃，优选约 20℃至约 50℃，如果需要，在保护气体，优选氩下进行。另外，一般在常压或轻度减压下(为了易于将异丙醇生成的丙酮除去)进行。

有机化学中的常用技术，如精馏和结晶，可用于分离和提纯所生成的反式-(R,R)-放线菌醇。

本发明非对映选择性转移加氢的式 I 的催化剂氨基-酰胺-钌络合物不必这样使用。已发现可以在以下所述的生产过程的反应系统中当场生成这种催化剂。

本发明所用的式 I 的催化剂氨基-酰胺-钌络合物可按方案 I 生产方案 I



在方案 I 中, X 以外的其它符号具有以上叙述过的含意; X 代表氯、溴或碘, 特别是氯。

- 按方案 I 中的路线 A, 式 I 的钌催化剂是使 4 型的钌 - 卤素络合物和一种氢化物给体, 例如甲醇钠或甲酸钠在溶剂(如低级醇)或特别是在两相系统二氯甲烷/水中反应生成的。该反应可以方便地在室温下进行。络合物的生成一般在 30 分钟内完成。这是一种把 Ru(II) - 卤素络合物转化成为 Ru(II) - 氢化物络合物的方法[见有机过渡金属化学的原理和应用, J.P.Collman 等人., University Science Books(1987)和 Organometallics 4, 1202 及以下(1985)]。
- 当场制备式 I 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物是特别方便的。

- 式 I 的钌催化剂也可以把 4 型的钌 - 卤素 - 络合物和一种碱, 如氢氧化钠或乙醇铯转化成 5 型的钌 - 二酰胺 - 络合物, 然后再把该络合物和同时起溶剂作用的醇(如异丙醇)反应而得到。可以使用醇和/或水与一种惰性溶剂(如二氯甲烷)的混合物做溶剂。在这种情况下, 反应可以方便地在室温下进行, 通常络合物的生成在 30 分钟内完成。

- 有关这些已知方法的更多的参考资料有 R.Noyori 等人, J.Am. Them. Soc. 118, 2521(1996)和 R. Noyori 等人, Angew Chencie 109(3), 297(1997)。在这些和其它的参考资料, 如 PCT 专利公开 WO 97/20789 中描述了式 I 的一些氨基 - 酰胺 - 钌络合物, 其中 R^2 和 R^3 代表除氢以外的其它基团(因而它们有手性中心), 以及按以上方法制备它们。这种类型的新络合物可用类似的方法制备。

以下方案 II 给出另一种制备本发明所用的式 I 催化剂氨基 - 酰胺 - 钌

络合物的方法:

方案 II: 路线 C

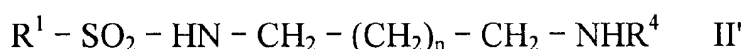


- 在此方案中 X 代表氯、溴或碘。Y 的含意与以前相同, II 代表上述式
5 II 有或没有旋光活性的单磺酰二胺(配位体 L)。该反应条件(溶剂, 反应温度
和反应时间)和路线 A 和 B 相应。

在上述络合物中的配位体 L(式 II)部分是已知的化合物[见 J.A.C.S.62,
2811 - 2812(1940)], 它们中的一些可自市场购得。非市售的旋光活性的二
胺可用拆分相应的外消旋二胺而制得。其余(新的)配位体 L 可按和已知配位
10 体 L 相似的方法制备。

特别优选的式 I 氨基 - 酰胺 - 钌络合物是其中配位体 L 是 N - (2 - 氨基
- 乙基) - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺, N - (3 - 氨基 - 丙基) - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺,
N - (2 - 氨基 - 1,2 - 二苯基 - 乙基) - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺或 N - (2 - 氨基 -
环己基) - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺。

- 15 式 I 的氨基 - 酰胺 - 钌络合物其中 L 代表通式 II' 的单磺酰二胺



- (即式 II 中 R^2 和 R^3 都是氢), 其中的 R^1 , R^4 和 n 的含意和以上相同, 是
新的化合物, 也是本发明的一个目的。因为分别连接 $\text{NH} - \text{SO}_2\text{R}^1$ 基和 NHR^4
基的两个碳原子是非手性的, 式 II' 的二胺配位体和在这些位置上有取代基
20 (R^2 和 R^3) 每一个都是氢以外的基团) 的式 II 的二胺配位体是不同的。

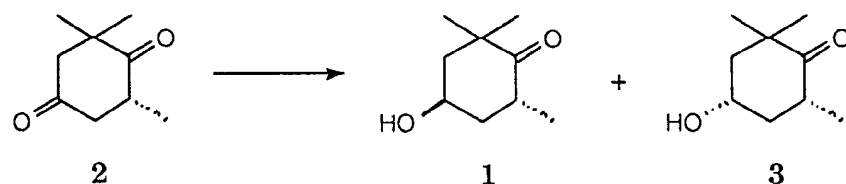
式 $\text{RuX}(\text{L}'\{\text{H}\})(\text{Y})$ (其中 X 代表氯、溴或碘, L' 代表式 II' 的单磺酰二
胺而 Y 代表一中性配位体) 的相应的氨基 - 酰胺 - 钌络合物也是新的, 因而
也是本发明的一个方面。

- 25 以下的实例是对本发明的说明而不是对本发明的任何限制。在这些实
例中的缩略语的含意为:

- | | |
|---------------------|--|
| Ts - DPEN | N - (2 - 氨基 - 1,2 - 二苯基 - 乙基)
- 4 - 甲基 - 苯磺酰胺 |
| (1 - 萘基 S)DPEN | 萘 - 1 - 磺酸(2 - 氨基 - 1,2 - 二苯
基 - 乙基) - 酰胺 |
| 30 (p - AnS) - DPEN | N - (2 - 氨基 - 1,2 - 二苯基 - 乙基)
- 4 - 甲氧基苯磺酰胺 |

Ts - 1, 2 - DACA	N - (2 - 氨基 - 环己基) - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺
Ts - en	N - (2 - 氨基 - 乙基) - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺
Ts - pn	N - (3 - 氨基 - 丙基) - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺
5 p - Cym	对异丙基苯甲烷
Me	甲基
Et	乙基
TLC	薄层色谱
GC	毛细管气体色谱
10 ee	对映体的过量
de	非对映体的过量
RT	室温

实施例 1



- 15 5.0g(32.4mmol)(R) - 左旋二酮, 57ml 异丙醇和 19.5mg(0.0304mmol)[Ru((S, S) - Ts - DPEN { - 2H })(p - Cym)]加入在手套箱内(O_2 含量 < 1ppm)的 185ml 钢容器中。关闭容器, 在搅拌和 20°C 下进行转移加氢反应。加氢反应在 24 小时内结束(> 99% 转化率)。加氢溶液在 $40^\circ\text{C}/50\text{mbar}(5\text{kPa})$ 下蒸发残余物, 在 $110^\circ\text{C}/0.2\text{mbar}(20\text{Pa})$ 下在一球管炉内蒸馏。得到了 4.9g 94%/5% (R, R) - 放线菌醇(1)/(S, R) - 放线菌醇(3)的混合物。
- 20 (R, R) - 放线菌醇的 ee 值为 99.4%。转化率, ee 值和 de 值的测定是在气体色谱手相(BGB - 176: 2,3 - 二甲基 - 6 - 叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷基化的 - β - 环糊精)上进行。

实施例 2

- 25 100.0g(0.648mol)(R) - 左旋二酮, 1.15l 异丙醇和 0.389g(0.648mmol)[Ru(1S, S) - Ts - DPEN { - 2H })(p - Cym)]加至 2 升的四颈圆烧瓶中, 在搅拌和 35°C 下开始转移加氢反应。向反应溶液通入氩气, 连续分离出加氢反应生成的丙酮。8 小时后转化率为 > 99%。按实施例 1 中

相似的方法进行后处理，得到 98g 94 % / 6 % (R, R) - 反式 - 放线菌醇 / (S, R) - 顺式 - 放线菌醇的混合物。(R, R) - 反式 - 放线菌醇的 ee 值是 99.3 %。

实施例 3 - 14

按实施例 1 的相似方法进行实施例 3 - 14 的加氢反应，条件在表 1 中给出：

表 1

实施例	芳烃 (Y)	二胺配位体(L)	T[°C]	t[h]	S/C [m/m]	转化率 [%]	1/3	ee1 [%]
3	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	20	4	200	> 99	95/4	99.7
4	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	30	3	200	> 99	94/5	99.8
5	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	40	2	200	> 99	94/5	99.8
6	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	50	2	200	> 99	93/6	99.8
7	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	20	3	200	> 99	94/4	99.6
8	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	20	3	200	> 99	94/5	99.4
9	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	20	3	200	98	91/6	99.1
10	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	20	3	200	97	89/7	98.8
11	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	20	24	500	99	93/6	99.4
12	p-Cym	(s,s)-Ts-DPEN	20	24	1000	99	94/5	99.4
13	p-Cym	(S,S)-(1-萘基)-DPEN	40	23	1000	79	75/4	99.4
14	p-Cym	(S,S)-(p-AnS)-DPEN	20	23	1000	96	91/6	99.3

S/C 作用物/催化剂(mol/mol)

Conv. 转化率

实施例 15

10

用[RuH(Ts - en { H } (p - Cym)))]做

实例当场制备催化剂的方法

所有的操作都是在无氧的条件下进行的。

方法 A(路线 A)

17.73mg(0.26mmol)甲酸钠，63.10mg(0.13mmol)[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)]，10ml 二氯甲烷和 1ml 水在室温下剧烈搅拌约 15 分钟。分相后，有机相三次每次用 10ml 水洗涤然后在无水硫酸钠上干燥。

方法 B(路线 A)

5.7mg(0.08mmol)甲酸钠, 20.2mg(0.04mmol)[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)], 3ml 二氯甲烷和 3ml 水在室温下剧烈搅拌 30 分钟。分相后, 有机相在无水硫酸钠上干燥。然后加入 0.03ml(0.4mmol)丙酮, 混合物搅拌 15 分钟。

5 方法 C(路线 B)

140.70mg(0.29mmol)[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)], 72.5mg(0.29mmol)乙醇铯和 7ml 异丙醇在室温下搅拌 30 分钟。滤掉生成的沉淀。

方法 D(路线 A)

3.88mg(0.06mmol)甲酸钠, 27.6mg(0.06mmol)[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)]和 5ml 甲醇在室温下搅拌 30 分钟。

方法 E(路线 A)

1.12mg 甲醇钠, 11mg[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)]和 5ml 甲醇在室温下搅拌 30 分钟。

实施例 16

15 11.3g(73.5mmol)(R) - 左旋二酮在通氩保护的二颈圆底烧瓶内悬浮在 130ml 异丙醇中。按照实例 15, 方法 A, 由 71.2mg(0.147mmol)[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)]和 20.0mg(0.294mmol)甲酸钠制成的催化剂在不接触空气的条件下加至二酮的悬浮液中。反应在 3 小时内完成, 在转移加氢中生成的丙酮在搅拌和 25℃下连续地蒸出。转化率为 99.8 气体色谱面积%。按
20 实施例 1 的方法进行后处理后, 得到 10.9g 96%/4%(R, R) - 放线菌醇/(S, R) - 放线菌醇混合物。(R, R) - 放线菌醇的 ee 值为 98.1%。

实施例 17 - 29

催化剂溶液是按照实施例 15 中的方法制备的。转移加氢 17 - 29 是按实施例 1 相同的方法在表 3 给出的条件下进行的:

25

表 3

实施例	[RuH(L { -H })(Y)]		方法	t[h]	S/C	转化 率	1/3	ee 1
	L =	Y =			[m/m]	[%]		[%]
17	(1RS,2RS)-Ts-DP EN	p-Cym	\$	4	200	99	93/6	99.5
18	(R,R)-Ts-DPEN	p-Cym	\$	6	200	98	89/9	99.7

19	(S,S)-Ts-DPEN	1,3,5-Me ₃ -C ₆ H ₃	\$	4	200	> 99	92/7	99.4
20	(S,S)-Ts-DPEN	C ₆ H ₆	\$	4.5	200	> 99	93/6	98.7
21	(S,S)-Ts-DPEN	p-Cy ₂ -C ₆ H ₄	\$	24	200	98	92/5	94.5
22	(1RS,2RS)-Ts-1,2 -DACH	p-Cym	C	7	200	> 99	91/7	97.6
23	(1RS,2RS)-Ts-1,2 -DACH	p-Cym	A	6	200	91	85/6	99.1
24	(1RS,2SR)-Ts-1,2 -DACH	p-Cym	A	16	200	27	25/2	99.1
25	Ts-en	p-Cym	C	3	200	> 99	94/4	95.8
26	Ts-en	p-Cym	A	4	200	> 99	94/4	98.8
27	Ts-en	p-Cym	D	5	200	97	91/4	85.3
28	Ts-en	p-Cym	B	16	200	> 99	94/4	99.6
29	Ts-en	p-Cym	A	22	20	76	68/8	96

所有的实例都是在室温下进行的。作用物的浓度是2%(重量百分率)。

\$ 催化剂的制备, 分离和表征是按照和 R.Noyori 等人., Angew. Chem.109, 297 - 300(1997), 相似的方法进行的。

实施例 30

- 5 101mg(0.21mmol)[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)], 1.42g(21.0mmol)甲酸钠和 0.65g(4.2mmol)(R) - 左旋二酮在 50ml Schlenk 管中, 在无氧条件下悬浮在 21ml 二甲基亚砷(DMSO)中, 在室温下搅拌 2 小时。反应时向悬浮液中不断通入少量氩气。然后, 关闭 Schlenk 管, 悬浮液再继续搅拌 14 小时。加入 10ml 水和 50ml 二氯甲烷, 把两相分开。水相每次用 50ml 二氯甲烷萃取两次。有机相合在一起在无水硫酸钠上干燥, 在一转动蒸发器上蒸发。
- 10 残余物用气体色谱分析, 转化率为 99.3%, (R, R) - 放线菌醇的含量为 91.2% (76.1% ee)。

实施例 31 - 34

加氢 31 - 34 是按实施例 30 类似的方法进行的, 反应条件列于表 4 中:

表 4

实施例	[RuH(L {-H})(Y)] L =	溶剂	氢化物 给体	C [M]	t[h]	转化率 [%]	1/3	ee 1 [%]
31	(R,R)-Ts-DP EN	甲醇	HCOONa	0.2	2	> 99	94/6	90.5
32	(R,R)-Ts-DP EN	DMSO	HCOONa	0.2	6	85	81/4	96.2
33	Ts-en	甲醇	HCOONa	0.2	3	> 99	85/8	39.0
34	(R,R)-Ts-DP EN	HCOOH/Et ₃ N (5: 2)	HCOOH	1	24	98	85/12	81.1

实施例 35

5 由 [RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)] 制备

催化剂溶液

0.662g(9.73mmol) 甲 酸 钠 在 120ml 水 的 溶 液 和
0.942g(1.95mmol)[RuCl(Ts - en { - H })(p - Cym)]在 102ml 二氯甲烷的溶液
在氩气保护下加至一碘化瓶中。两相混合物在 20 - 23℃下剧烈搅拌 1 小时。

10 二氯甲烷相含 [RuH(Ts - en { - H })(p - Cym)], 活性催化剂。

转移加氢

300.0g(1.95mol)(R) - 左旋二酮在一碘化烧瓶内悬浮在 3440ml 异丙醇
中, 同时在 20 - 25℃下搅拌, 通入氩气使系统呈惰性, 把悬浮物加热至 40
℃。含催化剂的二氯甲烷相在无氧条件下加至左旋二酮中。反应溶液在 40
15 ℃和 150mbar(1.5kPa)部分真空下搅拌, 首先把二氯甲烷, 然后把转移加氢
时生成的丙酮连续地蒸出。加入新的异丙醇取代蒸出的丙酮/异丙醇混合。6
小时后, 加氢反应完成。转化率为 99.6 气体色谱面积 %。

为了分离催化剂, 蒸发加氢溶液, 剩余物溶解在二异丙醚中, 溶液用
活性炭处理。过滤和蒸发后, 得到 303.2g 油状 95 % / 5 % (R, R) - 1(S, R) - 放
20 线菌醇。(R, R) - 放线醇的 ee 值为 98.9 %。100g 这种混合物在二异丙醚/正
- 己烷结晶出来。得到 75g 纯(R, R) - 放线菌醇, ee 值 > 99.5 %。

实施例 36

由 $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cym})]_2$ (路线 C) 制备催化剂溶液

0.199g(0.324mmol) $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cym})]_2$ 和 0.139g(0.648mmol) N-(P- 甲苯磺酰基)- 乙二胺溶解在 20ml 二氯甲烷内, 在氩气保护下加至一磺化烧瓶中。再加入 0.221g(3.25mmol) 甲酸钠和 0.036g(0.64mmol) 溶于 20ml 水的溶液。两相混合物在 20-23℃ 下剧烈搅拌 1 小时。二氯甲烷相含 $\text{RuH}(\text{Ts-en}\{-\text{H}\})(\text{p-Cym})$, 活性催化剂。

转移加氢

100.0g(648.5mmol) (R)- 左旋二酮和实施例 35 相似地进行了加氢反应。8 小时后加氢完毕。得到了 >99% 收率的 95%/5% (R, R)- 放线菌醇/(S, R)- 放线菌醇。(R, R)- 放线菌醇的 ee 值为 98.9%。

实施例 37

$[\text{RuCl}(\text{Ts-en}\{-\text{H}\})(\text{p-Cym})]$ 的制备

50.0g(0.233mol) N- 对 - (甲苯磺酰基) - 乙二胺和 71.5g(0.117mmol) $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cym})]_2$ 溶解在 650ml 二氯甲烷中, 330ml 水和 230ml 1M 氢氧化钾水溶液在氩气保护下加至 121 的磺化烧瓶中。两相混合物在室温下激烈搅拌 30 分钟。分相后, 水相用 300ml 二氯甲烷反萃取, 有机相合在一起在无水硫酸钠上干燥。过滤, 蒸发后, 橙-红色残余物溶解在 400ml 己烷中, 在高真空下干燥。分离出橙色固体 $[\text{RuCl}(\text{Ts-en}\{-\text{H}\})(\text{p-Cym})]$, 收率 97% (114.3g)。10g 样品在甲醇中结晶, 得到 8.5g $[\text{RuCl}(\text{Ts-en}\{-\text{H}\})(\text{p-Cym})]$ 的红色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3): 7.75(d, 2H), 7.17(d, 2H), 5.7-5.3(m, 5H), 3.2-2.1(mbr, 6H), 2.34(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.22(d, 6H)。

微量分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{RuSCl}$ (484.02) 计算: C 47.15; H 5.62; N 5.79; S 6.62; Cl 7.32; 测得: C 47.21; H 5.64; N 5.80; S 6.4; Cl 7.23。

实施例 38

$[\text{RuCl}(\text{Ts-en}\{-\text{H}\})(\text{Me}_6\text{C}_6)]$ 的制备

和实施例 37 相似, 97.2mg(0.4mmol) N-(对- 甲苯磺酰基)- 乙二胺, 152.4mg(0.2mmol) $[\text{RuCl}_2(\text{Me}_6\text{C}_6)]_2$ 和 4.6ml 0.1M 氢氧化钾水溶液在水/二氯甲烷中反应结束后, 粗产品在甲醇中结晶, 分离出 106.0mg(46%) $[\text{RuCl}(\text{Ts-en}\{-\text{H}\})(\text{Me}_6\text{C}_6)]$ 的橙色晶体。

^1H -NMR(250MHz, CDCl_3): 7.80(d, 2H), 7.11(d, 2H), 3.5 – 3.2(br, 2H) 2.5 – 2.5(br, 4H), 2.31(s, 3H), 2.17(s, 18H)。

微量分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{RuSCl}$ (512.07)计算: C 49.26; H 6.10; N 5.47; S 6.26; Cl 6.92; 测得: C 49.03; H 5.96; N 5.51; S 6.02; Cl 6.86。

5

实施例 39

$[\text{RuH}(\text{Ts} - \text{en} \{ - \text{H} \})(\text{p} - \text{Cym})]$ 的制备

19.0mg(0.04mmol) $[\text{RuCl}(\text{Ts} - \text{en} \{ - \text{H} \})(\text{p} - \text{Cym})]$ 和 26.7mg(0.4mmol)和甲酸钠溶解在 2ml D_2O 和 2ml CD_2Cl_2 中, 在氩气保护下加入 5ml Schlenk 管内, 此两相混合物在室温下搅拌 30 分钟。根据 ^1H -NMR 分析, 黄色 CD_2Cl_2 相含 $[\text{RuH}(\text{Ts} - \text{en} \{ - \text{H} \})(\text{p} - \text{Cym})]$ 和少量未反应的 $[\text{RuCl}(\text{Ts} - \text{en} \{ - \text{H} \})(\text{p} - \text{Cym})]$ 。

10

^1H -NMR(250MHz, CD_2Cl_2): 7.46(d, 2H), 7.09(d, 2H), 5.0 – 4.5(m, 4H), 3.0 – 1.5(m, 7H), 2.21(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.10(d, 6H), – 6.85(s, 1H)。

15