



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97125550.4

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1139576C

[22] 申请日 1997.12.19 [21] 申请号 97125550.4

[30] 优先权

[32] 1996.12.23 [33] EP [31] 96120844.4

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 埃米尔·A·布罗格

米歇尔安格洛·斯卡奥恩

克里斯托弗·韦尔利

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

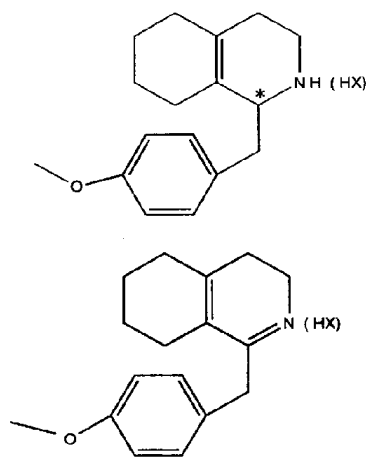
代理人 黄益芬

权利要求书 3 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 光学活性(R)或(S)-1-(4-甲氧基苄基)-八氢异喹啉的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了制备以下通式(I)光学活性的(R)-或(S)-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢异喹啉加成物的方法,该方法包括从以下通式(II)化合物开始,在光学活性的含铍磷配位体的络合物存在下(并视情况可以加一种添加剂)进行不对称氢化。通式(I)和(II)中HX的定义如说明书中所述。

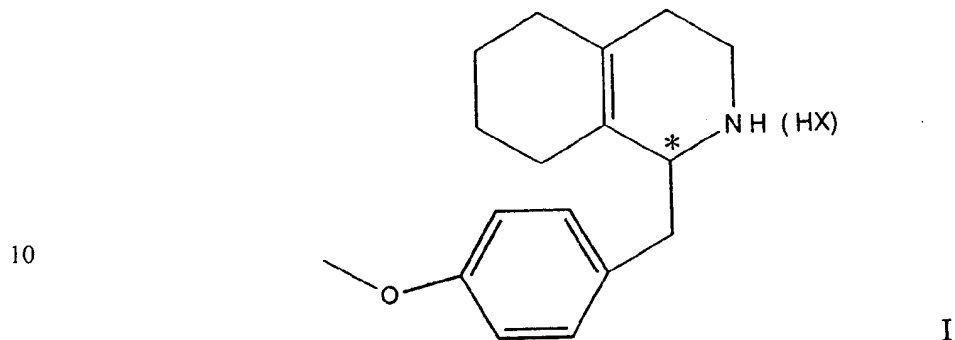


I

II

1. 一种制备以下通式的光学活性的 (R) -或 (S) -1- (4-甲氧基苄基) -1,2,3,4,5,6,7,8-八氢异喹啉加成物的方法,

5

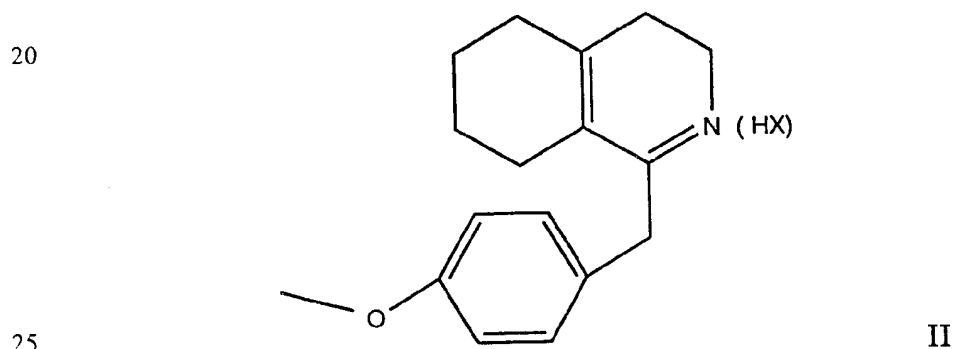


其中

HX 代表下列无机酸: HBF_4 , H_2SO_4 , HPF_6 , HBr , HI , HCl ,
 15 HSbF_6 或 HClO_4 , 或下列强有机酸: C_{1-8} 烷基 SO_3H , 苦味酸, 甲酸,
 低级烷基羧酸或芳基羧酸或二羧酸,

该方法包括以下通式化合物在由含铱的光学活性二膦配位体组成的络合物存在下进行不对称氢化,

20



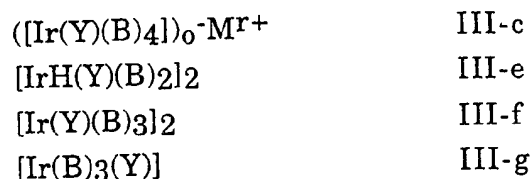
25

其中 HX 如本权利要求中的上述定义。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中通式 II 化合物的不对称氢化是在下列光学活性的、阳离子、阴离子或中性铱-二膦络合物存在下进行的:

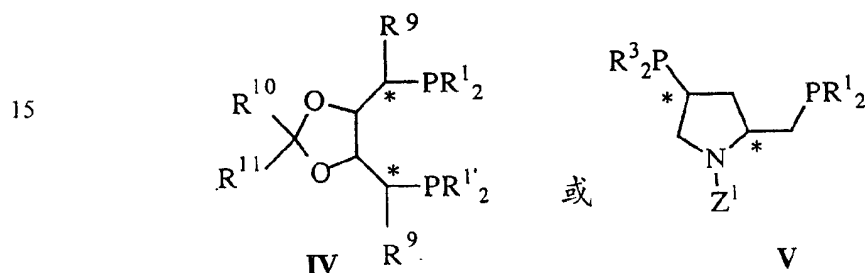
30





其中

- 5 L 代表中性配位体;
 A 代表氧酸或复合酸的阴离子;
 B 代表配位阴离子的配位体;
 n 代表 0, 1 或 2;
 o 代表 1 或 2;
 10 r 代表 1 或 2;
 M^+ 代表碱金属、碱土金属或四取代铵;
 Y 代表下式手性二膦配位体



其中

- 20 $\text{R}^1, \text{R}^{1'}$ 各自独立地代表芳基或杂芳基或与磷原子一起代表 9-二苯并磷酰基;
 R^2 代表 C_{1-8} -烷基, C_{3-8} 环烷基, 芳基或芳烷基; 或两个 R^2 在同一分子中可形成 5-至 8-元环;
 R^3 代表 C_{1-8} 烷基, 杂芳基, 芳基, C_{3-8} 环烷基或芳烷基;
 25 $\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}$ 各自独立地代表氢, C_{1-8} 烷基, 卤代的 C_{1-8} 烷基, C_{3-8} 环烷基, 芳基或芳烷基; 或 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5-至 8-元环; 及
 Z_1 代表氢, C_{1-8} 烷基, 芳烷基, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{PO}(\text{R}^{10})_2$ 或 $-\text{COR}^3$.

3. 根据权利要求 2 的制备式 I 化合物的方法, 其中不对称氢化在 10°C - 200°C 温度范围内, 压力在 1-250bar, 以及底物和催化剂之比为 20-80000 条件下进行的。
- 30

4. 根据权利要求 2 的方法, 其中通式 II 化合物的不对称氢化是在碱作为添加剂存在下进行。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中选自羧酸盐, 碳酸盐, 伯、仲和叔胺类和亚胺的碱被用作添加剂。

5 6. 根据权利要求 5 的方法, 其中仲或叔胺类被用作碱。

7. 根据权利要求 5 的方法, 其中选自羧酸盐和伯、仲和叔胺类的添加剂的用量以式 II 化合物为基准为 0.001-100 摩尔当量。

8. 权利要求 1 中式 II 的化合物, 所述化合物是:

1- (4-甲氧基苄基) -3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉硫酸氢盐

10 1- (4-甲氧基苄基) -3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉六氟磷酸盐

1- (4-甲氧基苄基) -3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉四氟硼酸盐

1- (4-甲氧基苄基) -3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉邻苯二甲酸盐

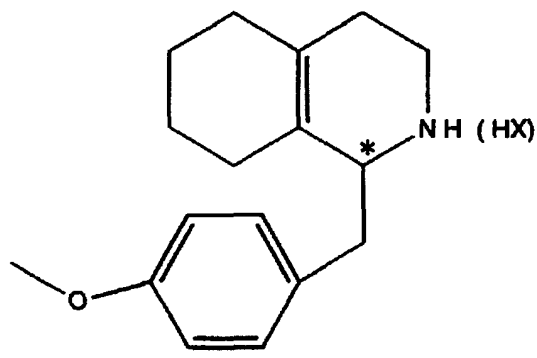
1- (4-甲氧基苄基) -3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉过氯酸盐。

光学活性(R)或(S)-1-(4-甲氧基
苄基)-八氢异喹啉的制备方法

5

本发明涉及新的制备以下通式光学活性化合物的催化方法,

10



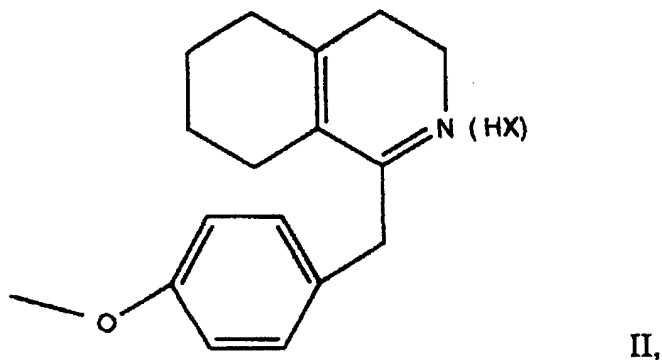
15

其中

HX 代表下列无机酸: HBF_4 , H_2SO_4 , HPF_6 , HBr , HI , HCl , HSbF_6 或 HClO_4 , 或下列强有机酸: $\text{C}_1 - 8$ 烷基 SO_3H , 苦味酸, 甲酸, 低级烷基羧酸或芳基羧酸, 如乙酸, 丙酸或苯甲酸, 或二羧酸, 如草酸, 琥珀酸, 马来酸或苯二甲酸,

20 起始原料为以下通式化合物,

25



其中 HX 如上定义。

30

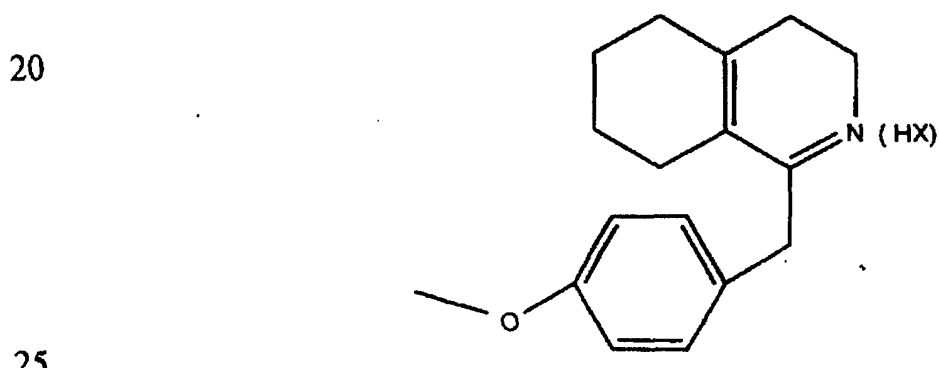
式 I 化合物的游离碱形式是已知的, 并且是药用产品如右甲吗喃的有价值的中间体。

亚胺中的碳-氮双键的不对称氢化是已知的。迄今为止已经使用了铑、
 铱或钛催化剂 (J. Mol. Catal. (分子催化杂志), 1990,62,243; J. Am. Chem.
 Soc. (美国化学学会杂志), 1994,116,8952 和 J. Am. Chem. Soc.,
 1990,112,9400)。亚胺类一般被用作游离碱。钨催化剂对于特定功能化的底
 5 物是已知的 (Tetrahedron Letters (四面体通讯), 1990,31,4117)。

式 II 化合物作为游离碱的氢化还原问题, 因为这种形式不稳定而且与对
 应的 1 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 5, 6, 7, 8 - 四氢 - 异喹啉 (四碱)
 和外消旋 - 1 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
 - 八氢 - 异喹啉 (外消旋 - 八碱) 不成比例。而且, 已知方法如生产右甲吗
 10 喃的方法具有外消旋拆分的缺点, 因为式 II 化合物在非均相催化剂存在下的
 已知氢化方法产生必须拆分的外消旋物, 且仅 (S) - 对映体是有用的。而
 且, 不需要的式 I 化合物的 (R) - 对映体必须用几个反应步骤处理外消旋
 化和再循环。

本发明目的是提供一种新的方法, 该方法允许烯亚胺(enamines)以其盐的
 15 形式进行不对称氢化而不会出现上述缺点。

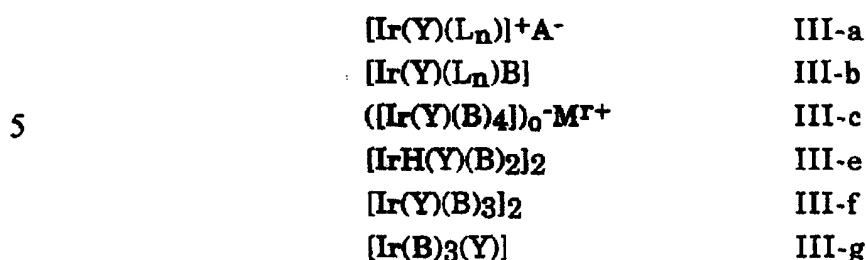
本发明方法包括将以下通式化合物在有光学活性配位体的铱络合物的存
 在下, 如果需要, 在添加剂的存在下将以下通式化合物不对称氢化为式 I 化
 合物



其中 HX 如上定义,

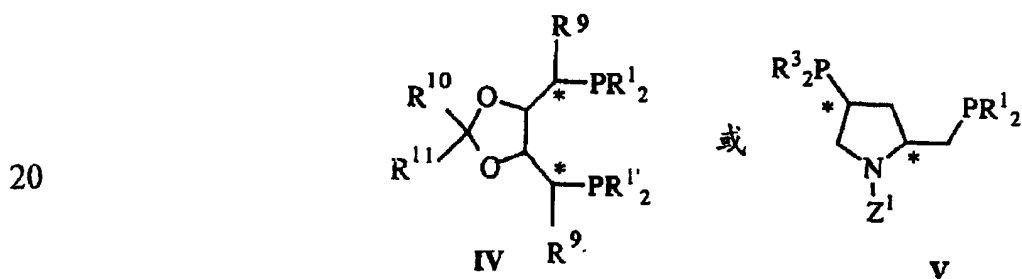
其中 HX 代表下列无机酸: HBF_4 , H_2SO_4 , HPF_6 , HBr , HI , HSbF_6
 或 HClO_4 , 或下列强有机酸: $\text{C}_1 - 8$ 烷基 SO_3H , 苦味酸, 甲酸, 低级烷基
 30 羧酸或芳基羧酸, 如乙酸, 丙酸或苯甲酸, 或二羧酸, 如草酸, 琥珀酸, 马
 来酸或苯二甲酸的式 I 和 II 化合物也是本发明目的。

作为本发明方法中的光学活性的铱络合物被认为是具体的下列通式的光学活性的阳离子，阴离子和中性的铱络合物



其中

- L 代表中性配位体;
- 10 A 代表氧酸或复合酸的阴离子;
- B 代表配位阴离子的配位体;
- n 代表 0, 1, 或 2;
- o 代表 1 或 2;
- r 代表 1 或 2;
- 15 M^+ 代表碱金属, 碱土金属或四取代铵;
- Y 代表下式手性二膦配位体



其中

- R^1 , $\text{R}^{1'}$ 各自独立地代表芳基或杂芳基或与磷原子一起代表 9 - 二苯并磷酰基;
- 25 R^2 代表 $\text{C}_1 - 8$ - 烷基, $\text{C}_3 - 8$ 环烷基, 芳基或芳烷基; 或两个 $\text{R}^{2'}$ 在同一分子中可形成 5 - 至 8 - 元环;
- R^3 代表 $\text{C}_1 - 8$ 烷基, 杂芳基, 芳基, $\text{C}_3 - 8$ 环烷基或芳烷基;
- R^9 , R^{10} , R^{11} 各自独立地代表氢, $\text{C}_1 - 8$ 烷基, 卤代的 $\text{C}_1 - 8$ 烷基, $\text{C}_3 - 8$ 环烷基, 芳基或芳烷基; 或 R^{10} 和 R^{11} 一起形成 5 - 至 8 - 元环; 及
- 30 Z_1 代表氢, $\text{C}_1 - 8$ 烷基, 芳烷基, $-\text{CO}_2\text{R}_2$, $-\text{CONR}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-$

POR₂10 或 - COR³.

光学活性的络合物 III - a 至 III - g 可在没有或有要氢化的式 II 化合物的存在下现场合成或制备。

5 在式 III - a 至 III - g 和 IV 及 V 化合物中, 下列一般性术语的定义与其单独或一起出现无关。

术语“中性配位体”在本发明范围内表示容易交换的配位体, 例如烯烃如乙烯, 丙烯, 环辛烯, 1, 5 - 己二烯, 降冰片二烯, 1, 5 - 环辛二烯, 苯, 六甲基苯, 对异丙基苯甲烷等, 腈, 例如乙腈和苄腈, 或也可使用溶剂如 THF, 甲苯等。如果多于一种配位体存在, 它们可以彼此不同。

10 术语“卤化物”包括氟、氯、溴和碘以碱金属, 碱土金属或四取代的铵形式存在的化合物。

术语“阴离子配位的配位体”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 - 二酮盐如乙酰基丙酮酸盐, 任意取代的苯酚盐, 羟基, 硝酸盐, 氰酸盐, 硫氰酸盐, 氰化物, 烯丙基和甲基烯丙基。

15 术语“氧酸或复合酸”在本发明范围内表示下列酸: H₂SO₄, HClO₄, HBrO₄, HIO₄, HNO₃, H₃PO₄, H₃PO₃, CF₃SO₃H 或 C₆H₅SO₃H 以及具有元素硼, 磷, 砷, 锑或铋的卤素络合物。HClO₄, CF₃SO₃H, HPF₆, HBF₄, HB(Ph)₄, HB(3, 5 - C₆H₃)₄, HSbF₆ 和 HAsF₆ 都是优选的代表。

20 术语“C₁ - 8 - 烷基”在本发明范围内表示所有具有 1 - 8 个碳原子含亚烷基系的烃类, 即直链或支链烷基, 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, 辛基和异辛基。

术语“C₁ - 8 - 烷氧基”表示与氧原子连接的上述定义的烷基。甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基等为可提及的实例。

25 术语“C₃ - 8 - 环烷基”在本发明范围内表示环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基和环辛基。

术语“卤代烷基”在本发明范围内表示具有不同数目卤原子特别是氟或氯的烷基, 优选至少有一个卤原子, 或全氟代或全氯代化合物, 例如三氟甲基, 三氟甲基, 五氟乙基等。

30 术语“芳基”不仅表示未取代的, 也表示在邻位, 间位或对位单取代的或多取代的苯基。作为取代基可以包括苯基, C₁ - 8 - 烷基或烷氧基, 卤代

C₁ - C₈ 烷基, 二 - C₁ - C₈ 烷基氨基, 二苯基氨基, 二苄基氨基, 吗啉代, 哌啶子基, 吡咯烷基, 卤素, 三烷基甲硅烷基, 例如三甲基甲硅烷基等。当然该术语也包括奈基。

术语“芳烷基”表示具有上述定义的芳基, 和同样具有上述定义的烷基的基团。具体实例有苄基等。

术语“杂芳基”表示含有一个或多个选自氮、氧和硫等杂原子的 5 或 6 元杂芳烃, 还可是稠合芳香基。5 元杂芳烃吡咯, 噻吩和呋喃是可提及的实例, 在六元杂芳烃中可提及的实例为吡啶。杂芳烃可以上述芳基相同的方式被取代, 含氮杂芳烃的氮原子还可任意被氢或烷基或烷氧基取代。

式 IV 和 V 的配位体是已知化合物并且可根据例如 SYNLETT 1992, 169 中所述方法制备。

根据本发明, 将通式 II 化合物不对称氢化为通式 I 化合物在反应条件下呈惰性的适当有机溶剂中进行。这类溶剂一般包括低级醇类, 例如甲醇, 乙醇和异丙醇; 酯类; 卤代烃, 例如二氯甲烷, 氯仿等; 选自甲苯, 二甲苯等的烃类; 醚类, 例如叔丁基甲基醚, 乙醚, 四氢呋喃, 二噁烷和呋喃; 酰胺类, 例如二甲基甲酰胺 (DMF); 腈类, 例如乙腈; 羧酸类, 例如乙酸; 及亚砷类, 例如二甲亚砷 (DMSO)。另外, 这些溶剂彼此的混合物或与水的混合物也可以使用。烃类, 醇类和水或其混合物是优选的溶剂。特别优选的溶剂混合物是由醇和烃类组成的, 例如甲苯和甲醇。特别优选的三溶剂的混合溶剂含有甲苯, 甲醇和水。

本发明方法优选在碱形式的添加剂存在下进行。这类碱选自以下化合物: 羧酸盐例如乙酸钠、甲酸钠等, 伯、仲和叔胺类例如二异丙胺、三乙胺和二异丙基乙胺, 以及乙二胺和四甲基乙二胺型的二胺类, 或酰亚胺, 如琥珀酰亚胺和邻苯二甲酰亚胺。(R 或 S) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 八氢 - 异喹啉为可提及的其它添加剂。叔胺类, 例如二异丙胺和三乙胺是特别优选的。碳酸盐, 如碳酸氢钠, 碳酸钠, 碳酸氢钾和磷酸氢二钠等也是优选的添加剂。

由于添加剂的加入使对映体纯度和产率显著增加。

添加剂的用量, 分别以式 II 和式 III - a 至 III - g 为基准, 为 0.001 - 100 摩尔当量。

如果上述碱被用作添加剂, 其用量范围以式 II 化合物为基准为 0.001 -

100 摩尔当量, 优选 0.001 - 10 摩尔当量, 特别优选 0.001 - 2 摩尔当量。

如上定义的阴离子配位的配位体, 以式 III - a 至 III - g 化合物为基准, 可在反应混合物中占有 0.1 - 100 摩尔当量, 优选 0.5 - 50 摩尔当量, 特别优选 1 - 10 摩尔当量。

- 5 根据不对称氢化的一个具体实例, 液体或超临界二氧化碳可单独用作溶剂或与上述其它溶剂结合使用。

实施例 1.6 至 1.8 和实施例 1.5 作为比较例可以证明, 即使二氧化碳在反应混合物中占很小百分比, 也将使产物的产率增加。

- 式 II 化合物的盐可以已知方法制备, 例如从已知的式 II 的盐酸盐开始,
10 通过进行盐交换和酸替换来制备。因此可以不使用水和/或氯代溶剂。

不对称氢化方法通常在温度约 10 °C - 约 200 °C, 优选 10 °C - 100 °C 和特别优选 20 °C - 100 °C 范围内, 压力约 1 - 250bar, 优选 1 - 180bar 和特别优选 10 - 90bar 下进行。

- 底物和催化剂摩尔比 (S/C), 即要氢化的式 II 化合物与式 III - a 至 III
15 - g 的铈络合物的摩尔比一般为 20 - 80 000, 优选 100 - 50 000 及特别优选 100 - 30 000。

具有光学活性的式 IV 和 V 的二膦配位体的铈络合物用于式 II 化合物的不对称氢化。

式 IV 和 V 的特别优选的配合物实例是:

- 20 (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二甲基 - 苯基) 膦基]丁烷;
(2S, 4S) - 4 - (二 - 间 - 甲苯基膦基) - 2 - [(二 - 间 - 甲苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯;
(2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 -
25 (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二异丙基 - 苯基) 膦基]丁烷;
(2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基]丁烷;
(2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (3, 5 - 二 - N - 吗啉代 - 苯基) 膦基]丁烷;
30 (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (3, 4, 5 - 三甲氧基 - 苯基) 膦基]丁烷;

- (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (2 - 萘基) 膦基] 丁烷;
- (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1 - (二环己基膦基) - 4 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷;
- 5 (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1 - (二环己基膦基) - 4 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷;
- (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1 - (二苯基膦基) - 4 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷;
- (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1 - (二环己基膦基) - 4 - [双 - (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷;
- 10 (2S, 4S) - 4 - [双 (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二甲基 - 苯基) 膦基] - 2 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二甲基 - 苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯;
- (2S, 4S) - 4 - [双 (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] - 2 - [双 - (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯;
- 15 (2S, 4S) - 4 - [(二苯基) 膦基] - 2 - [双 - (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯; 和
- (2S, 4S) - 4 - [双 (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基苯基) 膦基] - 2 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯。
- 20 咯烷羧酸叔丁基酯。

下列实施例用来说明本发明, 但并不代表对本发明的任何限制。在这些实施例中使用的缩写具有以下含义:

HPLC	高效液相色谱
RT	室温
25 HV	高真空
GC	气相色谱
e.e.	对映体过量

- (R, R) - MOD - DIOP: (4R, 5R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二甲基 - 苯基) 膦基] 丁烷
- 30 膦基] 丁烷

(S, S) - mTol - BPPM: (2S, 4S) - 4 - (二 - 间 - 甲苯基膦

- 基) - 2 - [(二-间-甲苯基膦基)甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯
 (R, R) - 3, 5 - tBu, 4 - Me - O - DIOP: (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷
- 5 (R, R) - 3, 5 - MOR - DIOP: (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (3, 5 - 二 - N - 吗啉代 - 苯基) 膦基] 丁烷
 (R, R) - 3, 4, 5 - MeO - DIOP: (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (3, 4, 5 - 三甲氧基 - 苯基) 膦基] 丁烷
- 10 (R, R) - 2 - 萘基 - DIOP: (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1, 4 - 双 - [双 - (2 - 萘基) 膦基] 丁烷
 (R, R) - (Cy)₂(3, 5 - tBu, 4 - MeO)₂ - DIOP: (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1 - (二环己基膦基) - 4 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷
- 15 (R, R) - (3, 5 - tBu, 4 - MeO)₂ - DIOP: (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1 - (二苯基膦基) - 4 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷
 (R, R) - (Cy)₂(3, 5 - tBu)₂ - DIOP: (2R, 3R) - O - 异亚丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 1 - (二环己基膦基) - 4 - [双 - (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] 丁烷
- 20 (S, S) - MOD - BPPM: (2S, 4S) - 4 - [双 (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二甲基 - 苯基) 膦基] - 2 - [双 - (4 - 甲氧基 - 3, 5 - 二甲基 - 苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯
- 25 (S, S) - 3, 5 - tBu - BPPM: (2S, 4S) - 4 - [双 (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基) 膦基] - 2 - [双 - (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯
 (S, S) - (3, 5 - tBu)₂(Ph)₂ - BPPM: (2S, 4S) - 4 - [(二苯基) 膦基] - 2 - [双 - (3, 5 - 二叔丁基 - 苯基膦基) 甲基] - 1 - 吡咯烷羧酸叔丁基酯
- 30 (S, S) - 3, 5 - tBu, 4 - MeO - BPPM: (2S, 4S) - 4 - [双

(4-甲氧基-3,5-二叔丁基苯基)膦基]-2-[双-(4-甲氧基-3,5-二叔丁基-苯基膦基)甲基]-1-吡咯烷羧酸叔丁基酯

六碱: 1-(4-甲氧基苄基)-3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉

5 (S)-八碱: (S)-1-[4-甲氧基-苄基]-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-异喹啉

所有温度均为摄氏度。

实施例 1

将手套箱 (O_2 含量 < 1ppm) 中的作为手性配位体的 13.4mg(0.020mmol)

10 $[IrCl(COD)]_2$ 和 32.2mg 0.044mmol(R,R)-MOD-DIOP 溶解在有玻璃插管的 35ml 高压釜中的 4ml 甲醇中。加入 59.1mg(0.16mmol) $Bu_4N^+ I^-$ 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 甲苯加到上述催化剂溶液中。然后将高压釜密封, 并在 25 °C 搅拌和氢气压力为 100bar 下氢化 44 小时。将黄色氢化

15 溶液在 40°/20mbar 的旋转蒸发器上蒸发。根据 HPLC 分析(柱: ChiralPAK AD, 洗脱剂: 10 % 甲醇和 0.2 % 三乙胺的己烷) 和 GC 分析(作为 (-) 樟脑酸的酰胺, 柱: OV-240 OH 15m), 完全转化后剩余物由含 61 % e.e. 的 90 % (S)-八碱组成。

实施例 1.1 - 1.10

根据类似实施例 1 的方法用下述表 1 中的手性配位体进行氢化。

表 1

实施例	手性配位体	八碱的 选择性	% e. e. (构型)
1.1	(R, R) - MOD - DIOP (a)	94	60(S)
1.2	(R, R) - MOD - DIOP (c)	85	51(S)
1.3	(R, R) - MOD - DIOP (d)	91	57(S)
1.4	(R, R) - MOD - DIOP (e)	65	61(S)
1.5	(R, R) - MOD - DIOP (f)	95	58(S)
1.6	(R, R) - MOD - DIOP (g)	97	63(S)
1.7	(R, R) - MOD - DIOP (h)	53	32(S)
1.8	(R, R) - MOD - DIOP (i)	55	28(S)
1.9	(R, R) - 3, 5 - tBu - DIOP	75	84(S)
1.10	(R, R) - 3, 5 - iProp - 4 - MeO - DIOP	69	81(S)

- a)加入 0.04mmol 邻苯二甲酰亚胺代替 $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{I}^-$; c)加入 1.0mmol Et_3N ; d)
 5 加入 1.0mmol NaOAc ; e)THF 作为溶剂; f)DMF 作为溶剂; g)溶剂:
 MeOH4ml/甲苯 4ml/ CO_2 1.3g; h)溶剂: THF 1ml/ CO_2 12.0g 45 °C; i)溶剂:
 12.1g CO_2 ,45 °C。

实施例 2a.1 - 2a.17

- 10 将实施例 2a.1 作为表 2a 的实施例进行详细描述, 实施例 2a.2 - 2a.17
 用类似方法进行。

- 将手套箱中的作为手性配位体的 1.01mg(0.0015mmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 和
 3.5mg (0.0033mmol)(R,R) - 3,5 - tBu - DIOP 溶解在 185ml 高压釜中的 18ml
 甲醇中。加入 4.3mg(0.012mmol) $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{I}^-$ 并搅拌 30 分钟后, 将 2.12g(6.0mmol)
 15 六碱硫酸氢盐, 77.7mg(0.6mmol)二异丙基乙胺和 18ml 甲苯加到上述催化剂
 溶液中。然后将高压釜密封, 并在 80 °C 搅拌和氢气压力为 40bar 下氢化 4 -
 6 小时。将黄色氢化溶液在旋转蒸发器上蒸发。根据 HPLC 分析和 GC 分析,
 完全转化后剩余物由含 80 % e.e.的 95 % (S) - 八碱组成。

表 2a

实施例	手性配位体	八碱的 选择性	% e.e. (构型)
2a.1	(R, R) - 3,5 - tBu, 4 - MeO - DIOP	95	80(S)
2a.2	(R, R) - 3,5 - tBu - DIOP	97	80(S)
2a.3	(R, R) - 3,5 - Ipr, 4 - MeO - DIOP	94	80(S)
2a.4	(R, R) - MOD - DIOP	95	52(S)
2a.5	(R, R) - 2 - Naphtyl - DIOP	98	24(S)
2a.6	(R, R) - 3,5 - MOR - DIOP	94	45(S)
2a.7	(R, R) - 3,4,5 - MeO - DIOP	90	39(S)
2a.8	(R, R) - DIOP	94	27(S)
2a.9	(R, R) - (Cy) ₂ (3,5 - tBu, 4 - MeO) ₂ - DIOP	96	61(S)
2a.10	(R, R) - (3,5 - tBu, 4 - MeO) ₂ - DIOP	98	46(S)
2a.11	(R, R) - (Cy) ₂ (3,5 - tBu) ₂ - DIOP	98	65(S)
2a.12	(S, S) - 3,5 - Me, 4MeO - BPPM	95	46(S)
2a.13	(S, S) - mTol - BPPM	94	40(S)
2a.14	(S, S) - BPPM	95	30(S)
2a.15	(S, S) - 3,5 - tBu - BPPM	93	29(S)
2a.16	(S, S) - (3,5 - tBu, 4 - MeO) ₂ (Ph) ₂ - BPPM	99	21(S)
2a.17	(S, S) - 3,5 - tBu, 4 - MeO - BPPM	98	26(S)

实施例 2b.1 - 2b.13

用类似实施例 1 的方法, 在表 2b 中所列溶剂中进行六碱硫酸氢盐的氢化 (加入 0.1mmol iPr_2NEt 作为碱, 转化 40 - 100 %)。

表 2b

实施例	溶剂 1	溶剂 2	八碱的 选择性	% e.e. (构型)
2b.1	甲苯(4ml)	MeOH(4ml)	84	89
2b.2	甲苯(4ml)	MeOH(4ml) H ₂ O(0.2ml)	72	86
2b.3	MeOH(8ml)		77	84
2b.4 ^{a)}	MeOH(3ml)	CO ₂ (6g)	80	78
2b.5	2 - BuOH(8ml)		86	67
2b.6	THF(8ml)	H ₂ O(0.2ml)	81	66
2b.7	MeOH(4ml)	CH ₂ Cl ₂ (4ml)	91	65
2b.8	THF(8ml)		90	63
2b.9	THF(4ml)	CH ₂ Cl ₂ (4ml)	75	56
2b.10	AcOEt(8ml)		76	54
2b.11	iPrOH(8ml)		49	53
2b.12	甲苯(4ml)	iPrOH(4ml)	57	49
2b.13	甲苯(8ml)		56	47

a) 60°, 55h, 220bar 总压

实施例 3.1 - 3.3

- 5 用类似实施例 1 的方法, 用表 3 中所列手性配位体氢化 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 六氢异喹啉六氟磷酸盐。

表 3

实施例	催化剂	手性配位体	八碱的 选择性	% e.e. (构型)
3.1	[Ir]	(R, R) - MOD - DIOP	90	60(S)
3.2	[Ir]	(R, R) - MOD - DIOP (a)	81	48(S)
3.3	[Ir]	(R, R) - MOD - DIOP (b)	62	62(S)

a) 没有加入 Bu₄N⁺ I⁻; b) THF 作为溶剂。

实施例 4

将手套箱 (O_2 含量 $<1\text{ppm}$) 中的作为手性配位体的 $9.9\text{mg}(0.020\text{mmol})$ $[\text{IrCl}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 $16.1\text{mg}(0.022\text{mmol})$ (R,R) - MOD - DIOP 溶解在 35ml 有
5 玻璃插管的高压釜中的 4ml THF 中。加入 $29.5\text{mg}(0.08\text{mmol}) \text{Bu}_4\text{N}^+ \text{I}^-$ 并搅拌
15 分钟后, 加入 $0.34\text{g}(1.0\text{mmol})$ 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 3, 4, 5, 6,
7, 8 - 六氢异喹啉磷酸氢盐, 4ml THF 和 0.5ml 水。然后将高压釜密封并在
25 $^\circ\text{C}$ 搅拌和氢气压力为 100bar 下氢化 20 小时。将黄色氢化溶液在 $40^\circ/20\text{mbar}$
旋转蒸发器上蒸发。根据 HPLC 分析和 GC 分析, 完全转化后剩余物由含 71
10 % e.e. 的 67 % (S) - 八碱组成。

实施例 5

该实验以实施例 4 类似方式进行, 只是用 25.8mg (0.08mol) $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Br}^-$
15 Br^- 代替 $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{I}^-$ 。根据 HPLC 分析和 GC 分析, 完全转化后剩余物由含
66 % e.e. 的 65 % (S) - 八碱组成。

实施例 6

该实验以实施例 4 类似方式进行, 只是没有加入四丁基碘化铵。根据
20 HPLC 分析和 GC 分析, 完全转化后剩余物由 87 % (S) - 八碱和 56 % e.e.
组成。

实施例 7

25 将 $27.34\text{g}(100\text{mmol})$ N - (2 - 环己 - 1 - 烯基乙基) - 2 - (4 - 甲
氧基苄基) 乙酰胺装入有 30ml 甲苯的 350ml 四颈磺酰化烧瓶中。用机动活
塞式滴定管在惰性气体和 80°C 用 60 分钟加入 $4.73\text{ml}(51\text{mmol})$ 蒸馏过的磷酰
氯。将该溶液在 80°C 反应 1 小时, 在 90°C 反应 2 小时, 最后在 100°C 再反
应 1 小时。反应混合物含有溶解的粗的 Bishler - Napieralsky 反应产物 式 II
30 的 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 六氢异喹啉, 为 HCl
和不同磷酸盐混合物形式。

实施例 8

将 20.2g(20mmol) 97 % 硫酸在 20 °C 和惰性气体中中和 30 分钟内滴加到实
 5 施例 7 制备的反应混合物的甲苯中, 用气体盐酸离析。然后在吸水真空中蒸
 除甲苯。将剩余物溶解在 250ml 异丙醇中。在 0 °C 结晶 18 小时后, 吸滤出结
 晶并用冰冷的异丙醇漂洗。在吸水真空干燥后得到 32.4g 1 - (4 - 甲氧基苄
 基) - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 六氢异喹啉硫酸氢盐, m.p. = 186 - 7 °C。

元素分析:

	C	H	N	S	
计算值	57.77	6.56	3.96	9.07	%
实测值	57.39	6.49	3.97	9.14	%

10

实施例 9

用实施例 8 的类似方法分离 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 3, 4, 5, 6,
 7, 8 - 六氢异喹啉过氯酸盐, m.p. 128 - 131 °C。

15

实施例 10

将 160ml 乙酸乙酯和 10.98(100mmol) 氟硼酸钠的 40ml 水溶液在室温和
 惰性气体中连续加到实施例 7 制备的反应混合物的甲苯中。搅拌 10 分钟后,
 分离水相并在真空中小心浓缩有机相。将剩余物与 100ml 乙酸乙酯在真空共
 沸干燥两次, 然后在惰性气体中将剩余物溶解在 50ml 乙酸乙酯中。在 0 °C
 20 晶 8 小时后, 吸滤出产物并用 25ml 乙酸乙酯漂洗。在 40 °C 吸水真空中干燥
 后得到 28.1g 1 - (4 - 甲氧基苯甲酰基) - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 六氢
 异喹啉四氟硼酸盐, m.p. = 97 - 8 °C。

实施例 11

25 用类似实施例 10 的方法分离得到 1 - (4 - 甲氧基苄基) - 3, 4, 5,
 6, 7, 8 - 六氢异喹啉六氟磷酸盐, m.p. = 161 - 162 °C。

实施例 12

用类似实施例10的方法分离得到1-(4-甲氧基苄基)-3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉苦味酸盐, m.p. = 131 - 134 °C。

实施例 13

5 用类似实施例10的方法分离得到1-(4-甲氧基苄基)-3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉邻苯二甲酸盐, m.p. = 116 - 120 °C。

实施例 14

在2 l 搅拌、同时充入氢气的高压釜中加入 148.45g(420mmol)六碱硫酸
10 氢盐, 467ml 甲醇, 507ml 甲苯和 4.25ml 三乙胺并密封。用氢气置换空气后, 将含有 14.1mg(0.021mmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})_2]$, 43.8mg(0.0462mmol) (R,R)-3,5-tBu-DIOP 和 62.1mg(0.168mmol) $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{I}^-$ 的 40ml 乙醇的催化剂溶液从催化剂添加容器加入。在 80 °C 和氢气压力 30bar 下氢化 15 小时。然后将高压釜倒空并蒸发氢化溶液。将剩余物溶解在水中, 用 200ml 叔丁基甲基醚萃取,
15 然后用过量的氢氧化钠溶液和己烷处理。分离己烷相, 中性洗涤并在旋转蒸发器上蒸发。根据 HPLC 分析和 GC 分析, 完全转化后剩余物 (104.9g) 由含 78.1 % e.e. 的 93.0 % (S)-八碱组成。该 e.e. 富集物是通过 1:1 的 (S)-八碱和 L-(+)-扁桃酸的盐从水中结晶得到的。用过量的氢氧化钠和己烷处理该淡米色结晶物质 (138.2g, 产率 81 %)。将己烷相中性洗涤并蒸
20 发。所得 (S)-八碱 (86.2g, 产率 80 %) 含量为 98 %, 而其含 e.e. 98.6 %。

实施例 15

将手套箱中的作为手性配位体的 6.72mg(0.010mmol) $[\text{IrCl}(\text{COD})_2]$ 和
25 20.8mg (0.022mmol) (R,R)-3,5-tBu-DIOP 溶解在 35ml 有玻璃插管的高压釜中的 4ml 甲醇和 2ml 甲苯的混合物中。加入 25.8mg(0.08mmol) $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{I}^-$ 并搅拌 30 分钟后, 将 345mg(1.0mmol) 六碱草酸盐和 2ml 甲苯加到上述催化剂溶液中。然后将高压釜密封并在 25 °C 搅拌和氢气压力为 100bar 下氢化 18 小时。将黄色氢化溶液在旋转蒸发器上蒸发。根据 HPLC 分析和 GC 分析,
30 有 99 % 转化, 剩余物由含 70 % e.e. 的 65 % (S)-八碱组成。

实施例 16

用类似实施例 15 的方法将 345mg (1.0mol) 六碱草酸盐氢化。根据 HPLC 分析和 GC 分析, 92 % 转化, 剩余物由含 75 % e.e.的 60 % (S) - 5 八碱组成。

实施例 17

用类似实施例 15 的方法将 345mg (1.0mol) 六碱草酸盐氢化。根据 10 HPLC 分析和 GC 分析, 100 % 转化后的剩余物由含 68 % e.e.的 86 % (S) - 八碱组成。