

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480002153.4

[51] Int. Cl.

B01J 29/70 (2006.01)

B01J 23/46 (2006.01)

B01J 31/18 (2006.01)

[43] 公开日 2006年2月15日

[11] 公开号 CN 1735459A

[22] 申请日 2004.1.9

[21] 申请号 200480002153.4

[30] 优先权

[32] 2003.1.13 [33] EP [31] 03000497.2

[86] 国际申请 PCT/EP2004/000107 2004.1.9

[87] 国际公布 WO2004/062797 英 2004.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.13

[71] 申请人 UCB 公司

地址 比利时布鲁塞尔

[72] 发明人 P·雅各布斯 F·科利尼翁

E·范瓦埃雷贝格 J·瑟蒂斯

A-C·布尔蒂奥

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 龙传红

权利要求书 2 页 说明书 12 页

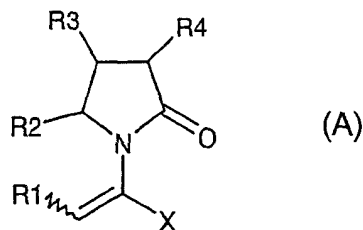
[54] 发明名称

氢化催化剂

[57] 摘要

一种包含固定在特定沸石载体上的手性过渡金属-(1,2-二(2,5-二烷基磷杂环戊基)苯)配合物的催化剂,用于前手性基质的氢化。

1. 一种催化剂，包含固定在沸石载体上的手性过渡金属-(1,2-二(2,5-二烷基磷杂环戊基)苯)配合物，其中沸石载体具有：
 - 5到50之间的 $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ 摩尔比，其中Me指价态为3的元素，和
 - 至少 $90\text{m}^2/\text{g}$ 的外表面积，由平均直径高于 0.8nm 的孔形成。
2. 权利要求1所述的催化剂，其具有至少 $0.08\text{cm}^3/\text{g}$ 的超微孔体积。
3. 权利要求1或2所述的催化剂，其中所述载体为BETA拓扑结构沸石。
4. 权利要求1至3任一项所述的催化剂，其中所述沸石载体的 $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ 摩尔比至多30。
5. 权利要求1至4任一项所述的催化剂，其中所述Me为Al。
6. 权利要求1至5任一项所述的催化剂，其中所述过渡金属为Rh。
7. 用权利要求1至6任一项所述催化剂氢化前手性基质的方法。
8. 权利要求7所述的方法，其中所述基质为官能化烯烃。
9. 权利要求8所述的方法，其中所述基质为通式(A)的化合物



其中X为 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{COOR}^7$ 、 $-\text{COR}^8$ 或 $-\text{CN}$;

R^1 为氢、烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、卤素、硝基、氰基、酰基、酯基、酰氨基或羧基，

R^2 、 R^3 、 R^4 为相同或不同的，彼此独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯基、醚基、酰氨基、磺酸、氨磺酰、烷硫基、芳硫基、烷基、烷氧基、氧酯基、氧基酰氨基、芳基、芳氨基、芳氧基、杂环烷基、杂芳基或链烯基，

R^5 和 R^6 为相同或不同的,彼此独立地为氢、羟基、烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、烷氧基、芳氧基; R^7 为氢、烷基、芳基、杂环烷基或杂酰基;并且

R^8 为氢、羟基、硫醇基、卤素、烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、烷硫基、芳硫基。

10. 权利要求9所述的方法,其中所述基质为甲基(Z,E)-2-(2-氧四氢-1H-1-吡咯基)-2-丁烯酸酯。

11. 权利要求7至10任一项所述的方法,在选自醚、醇和其混合物的溶剂中进行。

12. 权利要求11所述的方法,其中所述溶剂为二异丙基醚或其与甲醇的混合物。

氢化催化剂

本发明涉及一种催化剂，其适用于不对称氢化反应。

不对称氢化在对映体纯产物的合成中经常是关键步骤。由于纯对映体的应用不断增长，如作为药物，这种类型的催化氢化反应在最近十年间已得到广泛研究。

均相和多相催化剂两者都适用于不对称反应。WO 93/01199公开了基于1,2-二(2,5-二烷基磷杂环戊基(phospholano))苯，也称“DUPHOS”配体的手性催化剂。WO 01/64637公开了含有手性配体如DUPHOS的均相催化剂在前手性链烯烃的不对称氢化中的应用。这些催化剂提供了相对好的选择性和转化率，但它们不能从反应混合物中容易地回收。

WO 02/36261公开了固定在中孔硅铝酸盐上的金属配体配合物，例如金属-DUPHOS。这些多相催化剂更容易处理和更容易从反应混合物中移除。然而，这些催化剂当使用几次之后似乎相对较快地失去了活性。而且，当用于前手性链烯烃的氢化时，为了获得好的结果，与前手性链烯烃相比，需要相对多量的催化剂，典型地在1:100-5000（金属：基质摩尔比）范围。

本发明克服了上述问题。

本发明涉及包含固定在沸石载体上的手性过渡金属-(1,2-二(2,5-二烷基磷杂环戊基(phospholano))苯)配合物的催化剂，沸石载体具有：

-5到50之间的 $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ 摩尔比，其中Me指价态为3的元素，和

-至少 $90\text{m}^2/\text{g}$ 的外表面积，由平均直径高于0.8nm的孔形成。

沸石可以描述为具有骨架结构的结晶的，（水合的）金属硅酸盐。其三维的多阴离子网络由氧原子连接的 SiO_4 和 MeO_4 四面体构成。Me指三价元素。三价元素的硅取代产生电荷不平衡，必须包含阳离子。

沸石可以用化学式 $\text{M}_{x/n}(\text{MeO}_2)_x(\text{SiO}_2)_y(\text{H}_2\text{O})_z$ 表示，其中M为电荷补偿

阳离子（例如，钠、钾、镁和钙）， n 为阳离子的价态， z 代表沸石空隙中所含水的摩尔数。通常， z 在0和 $2(x+y)$ 之间。

优选的沸石为硅铝酸盐，其中Me为铝。许多沸石以矿物的形式天然存在，但也有合成沸石，除了在Al和Si被例如Ga、Fe、B、Ge或Ti的其它元素全部或部分取代的情况，其具有相同的性质。

现有技术已经导致了许多种合成沸石的形成。这些沸石用字母、缩写或其它常用符号表示，例如沸石A、X、Y、L、ZSM-5和BETA。

天然和合成沸石都可以用作本发明的催化剂载体。

所述沸石可以以粉末形式使用。其也可以由现有技术转化为颗粒、挤出物或珠丸。所形成的样品通常含有0到60%类似硅胶、氧化铝或粘土的粘合剂。

本发明中所用的沸石载体优选在BETA类和US-Y拓扑结构沸石，更优选在BETA类沸石中选择。

BETA类沸石由命名为多晶形物A和B的两种不同结构的交互生长组成。多晶形物以二维片层生长，所述片层在两个维度之间随机改变。两种多晶形物都具有12-环孔的三维网络结构。多晶形物的交互生长不会明显影响两个维度上的孔，但在断层（faulting）方向，孔会变得扭曲，但不会封闭（block）。最近，已经合成出了由沸石BETA交互生长形成的命名为ITQ-17的纯多晶形物C（A.Corma等人，Chem. Comm. (2001). 1487页和WO 02/30819）。

可用作本发明催化剂的US-Y沸石通常为经蒸汽和酸浸提步骤而脱铝的US-Y沸石，例如，DE 199 13 395中所公开的。

用作本发明催化剂载体的沸石优选 $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ 摩尔比至多为40，最优选至多为30。 $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ 摩尔比至少为6。

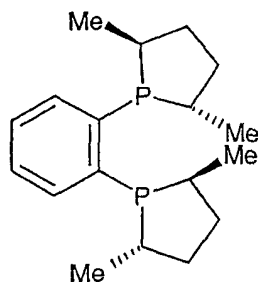
在本发明中，外表面积（ S_{ext} ）定义为平均直径大于0.8nm（非超微孔体积）的孔形成的表面。 S_{ext} 根据M. J. Remy, G. Poncelet. J Phys Chem 99 773-779, (1995)公开的方法由77K下记录的氮吸附等温线处理得到。典型地，合适的沸石载体是 S_{ext} 至少为 $200\text{m}^2/\text{g}$ 的那些。

典型地，合适的沸石载体具有至少 $0.08\text{cm}^3/\text{g}$ 的超微孔体积。

超微孔体积 V_v 在此处定义为由直径小于0.8nm的孔形成的体积,其可以根据M. J. Remy, G. Poncelet. J Phys Chem 99 773-779, (1995)公开的方法测得。

在本发明的催化剂中,过渡金属通常选自铑(Rh)、钌(Ru),和铱(Ir)。优选Rh或Ru,更优选Rh。

在1,2-二(2,5-二烷基磷杂环戊基(phospholano))苯(DUPHOS)中的烷基取代基通常包含1到8个碳原子,优选甲基、乙基或异丙基。最优选1,2-二(2,5-二甲基磷杂环戊基)苯(Me-DUPHOS)。(S,S)-Me-DUPHOS的结构如下所示:



DUPHOS配体可以缔合到抗衡离子和/或烯烃上。

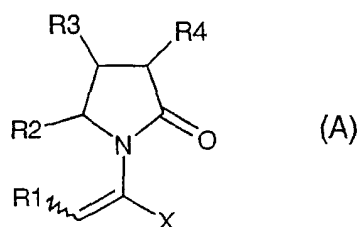
抗衡离子通常选自卤素、 BPh_4^- 、 ClO_4^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 PCl_6^- 、 OAc^- 、三氟甲磺酸根、甲磺酰根或甲苯磺酸根。优选的抗衡离子为 BF_4^- 。

烯烃通常选自乙烯、1,3-丁二烯、苯、环己二烯、降冰片二烯和1,5-环辛二烯(COD)。优选为COD。

本发明的催化剂可以通过本领域技术人员已知的常规方法制备,例如WO 02/36261中公开的。其可以通过用过渡金属-DUPHOS配合物溶液浸渍沸石载体获得。通常每克沸石使用约1至250微摩尔,优选5至10微摩尔的DUPHOS。

本发明的催化剂用于不饱和基质的氢化。本发明的催化剂特别用于通过前手性基质,例如包含双键的烯烃、酮、亚胺和酮亚胺的氢化制备基本上是对映体纯的产物,和特别用于官能化烯烃的氢化。固体

催化剂特别用于Z或E异构体形式存在的通式(A)化合物的氢化,后者如W001/64637所公开:



其中X为 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 COOR^7 、 COR^8 或 $-\text{CN}$;

R^1 为氢、烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、卤素、硝基、氰基、酰基、酯基、酰氨基或羧基,

R^2 、 R^3 、 R^4 为相同或不同的,彼此独立地为氢或卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯基、醚基、酰氨基、磺酸、氨磺酰、烷硫基、芳硫基、烷基、烷氧基、氧酯基、氧基酰氨基、芳基、芳氨基、芳氧基、杂环烷基、杂芳基、链烯基,

R^5 和 R^6 为相同或不同的,彼此独立地为氢、羟基、烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、烷氧基、芳氧基; R^7 为氢、烷基、芳基、杂环烷基或杂酰基;并且

R^8 为氢、羟基、硫醇基、卤素、烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、烷硫基、芳硫基。

此处所用的术语“烷基”包括具有直链、支链或环部分或其组合的饱和单价烃自由基,并且包含1-20个碳原子,优选包含1-5个碳原子,任选被独立地选自由卤素、羟基、硫醇基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯基、醚基、酰氨基、磺酸、氨磺酰基、烷硫基、芳硫基、氧酯基、氧基酰氨基、杂环烷基、杂芳基、(C1-C5)烷氧基、(C6-C10)芳氧基、(C6-C10)芳基组成的1至5个取代基取代。

此处所用的术语“链烯基”定义为具有至少一个双键的,任选被

例如上述的烷基基团取代的，包括支化、未支化和环状的不饱和烃自由基。

此处所用的术语“杂环烷基”表示碳环结构中具有至少一个O、S和/或N间隔的环烷基，例如四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代和吡咯烷基，或者由至少一个选自卤素、羟基、硫醇基、氨基、硝基、氰基的基团取代的相同基团。

此处所用的术语“烷氧基”包括-O-烷基基团，其中“烷基”的定义如上。

此处所用的术语“烷硫基”包括-S-烷基基团，其中“烷基”的定义如上。

此处所用的术语“烷基氨基”包括-NH烷基或-N(烷基)₂基团，其中“烷基”的定义如上。

此处所用的术语“芳基”包括衍生自除去了一个氢的芳烃的有机自由基，例如苯基、萘基，任选被独立地选自由卤素、羟基、硫醇基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯基、醚基、酰氨基、磺酸、氨基磺酰基、烷硫基、氧酯基、氧基酰氨基、芳基、(C1-C6)烷氧基、(C6-C10)芳氧基、(C1-C6)烷基组成的1至5个取代基取代。芳基基团通常由1-3个环组成，优选1个环，并且通常包含3-30个碳原子，优选6-10个碳原子。

此处所用的术语“芳氨基”包括-NH芳基或-N(芳基)₂基团，其中“芳基”的定义如上。

此处所用的术语“芳氧基”包括-O-芳基基团，其中“芳基”的定义如上。

此处所用的术语“芳硫基”包括-S-芳基基团，其中“芳基”的定义如上。

此处所用的术语“杂芳基”，除另外说明，表示如上定义的“芳基”，在碳环结构中具有至少一个O、S和/或N间隔，例如吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、

吡唑基、吲哚基、异吲哚基、嘌呤基、呋唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基，上述基团任选被1-5个独立地选自羟基、卤素、硫醇基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯基、醚基、酰氨基、磺酸、氨磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、氧酯基、氧基酰氨基、烷氧基羰基、(C1-C5)烷氧基和(C1-C5)烷基的取代基取代。

此处所用的术语“芳烷基”表示式芳基-(C1-C4烷基)-的基团。

此处所用的术语“酰基”表示式烷基-CO-，芳基-CO-，杂芳基-CO-或芳烷基-CO-，其中各种烃基团如本部分定义的。

此处所用的术语“酰氧基”表示式烷基-CO-O-，芳基-CO-O-，杂芳基-CO-O-或芳烷基-CO-O-，其中各种烃基团如本部分定义的。

术语“磺酸基”表示分子式-SO₂-烷基或-SO₂-芳基，其中“烷基”和“芳基”的定义如上。

术语“亚磺酰基”表示分子式-SO-烷基或-SO-芳基，其中“烷基”和“芳基”的定义如上。

术语“氨磺酰基”表示分子式-SO₂NH₂的基团。

术语“酯基”指分子式-COO-烷基或-COO-芳基，其中“烷基”和“芳基”的定义如上。

术语“氧酯基”指分子式-O-COO-烷基或-O-COO-芳基，其中“烷基”和“芳基”的定义如上。

术语“醚基”指分子式烷基-O-烷基或烷基-O-芳基或芳基-O-芳基，其中“烷基”和“芳基”的定义如上。

术语“酰氨基”指分子式-CONRR'，其中R和R'独立地选自氢、“烷基”或“芳基”。

术语“羟氨基”指分子式-O-CONRR'，其中R和R'独立地选自氢、“烷基”或“芳基”。

上述催化剂特别适于分子式(A)的基质的氢化，其中R¹为烷基，R²和R⁴为氢，R³为氢、任选卤代烷烃或链烯基，和X为-CONH₂、-COOMe、-COOEt或-COOH，更特别适于甲基或乙基[Z, E]-2-(2-氧四氢-1H-1-

吡咯基)-2-丁烯酸酯。

因此本发明进一步涉及例如上述的不饱和基质的氢化方法，其中使用本发明的催化剂。

本方法中所使用的温度通常在0到65℃之间，优选在15到30℃之间。反应通常在氢压力为1到50巴，优选2到6巴下进行。通常，本发明的方法中催化剂的用量为基质与催化剂（过渡金属）的摩尔比在20到50000:1范围。基质与催化剂的比优选高于1000，最优选高于5000。

通常用本发明的催化剂的氢化反应在合适溶剂存在下进行。优选的溶剂选自醚、醇或其混合物。更优选，溶剂是醚和醇的混合物，特别地，其体积比为2:1。最优选的溶剂是二异丙基醚和其与甲醇的混合物。

醚或醚与醇的混合物的使用允许具有特别低的金属渗出度。

本发明的方法允许获得高的转化，通常高于95%和高转化率。令人惊奇地，已经发现转化与均相催化剂相比一样快或甚至能够更快。本发明的方法允许获得高选择性。本发明的催化剂具有高活性，因此能够使用非常高比例的基质与催化剂的比。基质与催化剂比高于5000，甚至高于10000或15000时，催化剂具有高的活性。因此，含有催化剂剩余物，特别是过渡金属的终产物的污染低。这也降低了终产物成本。此外本发明的催化剂允许容易的回收和再使用，这在环保和经济上是非常有利的。

通过下面的实施例进一步来说明本发明。结果总结于表1和表2。

实施例1: 甲基(Z,E)-2-(2-氧四氢-1H-1-吡咯基)-2-丁烯酸酯与固定在BETA沸石上的 $[Rh-(S,S-MeDUPHOS)(COD)BF_4^-]$ 的不对称氢化。

在氮气气氛中，将0.0129克 $[Rh-(S,S-MeDUPHOS)(COD)BF_4^-]$ 溶解在脱气的6ml甲醇中。将黄色溶液加入到3克Uetikon提供的压出物(extrudate)形式的酸沸石BETA(样品PB/65H)中。将浸渍的固体真

空干燥1小时。

获得干燥的黄色压出物，并将其在氮气气氛中储存。

将9.98克甲基-2-(2-氧四氢-1H-1-吡咯基)-2-丁烯酸酯的Z和E异构体混合物和26.51克甲醇称量加入到200ml烧瓶中。将反应混合物脱气(3×真空/氮气)。烧瓶和50ml AutoclaveFrance反应器放置在塑料手套箱中，然后进行5次真空/氮气循环吹扫。在反应器中填入33.14g脱气混合物和1.1153g干燥催化剂。基质与催化剂的摩尔比为6795。然后用氢气将反应器加压到起始压力为4.8巴，然后释放压力到1巴。重复该操作3次。最后在室温和恒定4.8巴的氢气压力下搅拌反应混合物。

2小时和14小时后收集反应样品。

产物用手性气相色谱(用HP 6890, 配备有FI检测器和Chirasil-DexCB熔合二氧化硅柱)和原子吸收光谱(在343.5nm, 带有Varion Techtron AA6)进行分析。

转化率, 转换(turn-over)频率(TOF)和对映体过量(%ee)见表1。

转化率定义为[转化的基质的摩尔数/反应混合物中起始基质摩尔数] × 100。

TOF定义为(转化的基质的摩尔数/DUPHOS摩尔数)/时间。

对映体过量用一种对映体对另一种对映体的相对过量定义(S的% ee = (([S] - [R]) / ([R] + [S])) × 100, 其中[R]和[S]代表反应混合物中两种对映体的浓度。

实施例2:

重复实施例1, 区别在于用二异丙基醚作为溶剂。反应条件和结果列于表1。

实施例3:

重复实施例1, 区别在于用体积比1:2的甲醇和二异丙基醚混合物作为溶剂。反应条件和结果列于表1。

实施例4:

重复实施例1, 区别在于用体积比1: 2的甲醇和二乙基醚混合物作为溶剂。结果列于表1。

对比实施例5R:

重复实施例1, 区别在于用非负载的Rh-(S, S-MeDUPHOS) (COD) BF₄⁻作为催化剂。结果列于表1。

对比实施例6R:

重复实施例1, 区别在于催化剂负载在根据Yu 等在(J. Yu, J. L. Shi, L. Z. Wang, M. L. Ruan, D. S. Yan, *Ceramics International* 26: (4) 359-362 (2000))中所述的方法合成的中孔硅酸盐Al-MCM-41上。结果列于表1。

实施例7:

重复实施例1, 区别在于催化剂负载在购自Zeolyst的US-Y沸石(CBV720)上。沸石的性质和结果列于表1。

对比实施例8R:

重复实施例1, 区别在于催化剂负载在购自Zeolyst的US-Y沸石(CBV760)上。该沸石载体的SiO₂/Al₂O₃比不在本发明的范围内。沸石的性质和结果列于表1。

对比实施例9R:

重复实施例1, 区别在于催化剂负载在购自Zeolyst的外表面积不在本发明范围内的US-Y沸石(CBV600)上。沸石的性质和结果列于表1。

实施例10:

重复实施例1, 区别在于催化剂负载在ZSM-5沸石上。沸石的性质和结果列于表1。

表1:

实例 n°	载体	SiO ₂ /Al ₂ O ₃ (1)	Sext (m ² /g)(2)	V _μ (ml/g) (3)	溶剂	S/C (%)	时间 (h)	转化率 (%)	TOF (h ⁻¹)	ee (%)
1	沸石 BETA	19.8	226	0.19	MeOH	6795	2.25 14.5	6.3 100.0	191.3 468.6	93.1 98.5
2	沸石 BETA	19.8	226	0.19	DIPE	5556	20	98.1	283.6	99.2
3	沸石 BETA	19.8	226	0.19	MeOH/DIPE	5882	15	100.0	376.3	99.2
4	沸石 BETA	19.8	226	0.19	MeOH/Bt ₂ O	6250	22	99.6	283.9	98.2
5R	-	-	-	-	MeOH	5882	48	98.1	119.1	96.2
6R	Al-MCM-41	20	610	-	MeOH	7143	19 43 163	12.5 25.1 86.1	47.1 41.3 36.9	95.8 95.5 94.6
7	沸石 US-Y	26.0	103	0.27	MeOH	6250	18 43	68.7 91.5	242.7 134.2	97.1 97.3
8R	沸石 US-Y	60.0	143	0.25	MeOH	5263	112	88.0	40.5	95.4
9R	沸石 US-Y	5.6	51	0.24	MeOH	7143	139	95.7	50.4	94.0
10	沸石 ZSM-5	50	112	0.14	MeOH	5882	17 48	49.7 97.2	171.0 118.5	96.4 96.7

((1), (2) 和 (3): 相对于纯沸石的值)。

表1表明与负载在性质不在本发明范围内的载体上的DUPHOS相比，本发明的催化剂允许获得更高的转化率。

实施例11:

重复实施例1，区别在于用二甲基衣康酸酯作为基质和使用购自Zeolyst的沸石BETA（粉末形式）。

反应条件和结果列于表2。

实施例12:

重复实施例11，区别在于用二异丙基醚作为溶剂。反应条件和结果列于表2。

对比实施例13R:

重复实施例12，区别在于用负载在具有表2中所述性质的中孔硅酸盐A1-MCM-41载体上的催化剂代替本发明的催化剂。结果列于表2。

表2:

实施例 n ^o	载体	SiO ₂ /Al ₂ O ₃	Sext (m ² /g)	V _μ (ml/g)	溶剂	S/C (%)	时间 (h)	转化率 (%)	TOF (h ⁻¹)	ee (%)
11	沸石 BETA	26	192	0.19	MeOH	3984	1.0 2.1	74.7 99.0	2974 1894	97.6 97.4
12	沸石 BETA	26	192	0.19	DIPE	17152	1.3 17.3	15.0 83.1	1932.4 821.9	100.0 98.1
13R	Al-MCM-4 1	20	610	-	DIPE	18517	1.3 18.7	0.7 4.7	96.2 46.8	100.0 91.3

实施例12与对比实施例13R的比较表明本发明的催化剂允许获得高转化率，甚至在基质：催化剂的比超过15000的情况下。