

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 7/18

C07F 15/00 C07C 69/675

C07C 69/732 C07C 67/31



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410028307.9

[43] 公开日 2004 年 9 月 22 日

[11] 公开号 CN 1530367A

[22] 申请日 2004.2.12

[21] 申请号 200410028307.9

[30] 优先权

[32] 2003.2.12 [33] DE [31] 10305946.6

[71] 申请人 拜尔化学品股份公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 J·M·托马斯

B·F·G·约翰森 R·拉亚

M·D·琼斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 范 赤 谭明胜

权利要求书 5 页 说明书 18 页

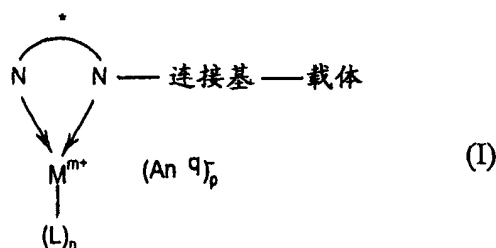
[54] 发明名称 还原酮羧酸酯的方法

[57] 摘要

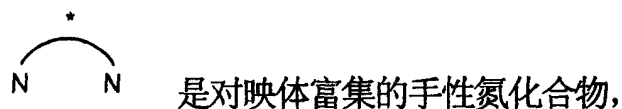
本发明涉及由相应的酮羧酸酯制备对映体富集的 α -和 β -羟基羧酸酯的方法, 以及可用于该方法的固定的过渡金属络合物。

ISSN 1008-4274

1. 式(I)的化合物:



其中:



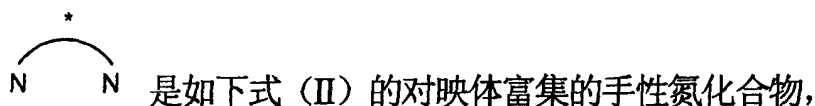
是对映体富集的手性氮化合物,

连接基是同时与对映体富集的手性氮化合物和载体共价连接的基团,

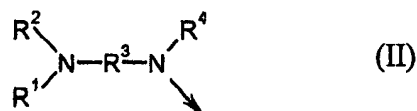
载体是微、中或大孔的载体物质,

 (M^{m+}) 是化合价为 m 的金属, L 是阴离子或不带电的配体, n 是 1、2、3 或 4, (An^{q-}) 是化合价为 q 的阴离子, 和 p 是 $(m - \text{阴离子配体 L 的数目})/q$ 。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于



是如下式 (II) 的对映体富集的手性氮化合物,



其中

键头表示与连接基的键合点, 和

 R^1 、 R^2 和 R^4 各自独立地为氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_5 - C_{15} 芳烷基或 C_4 - C_{14} 芳基,或 NR^1R^2 作为一个整体为总共具有 4-20 个碳原子的环氨基,

R^3 为具有 2-30 个碳原子的二价基团或

R^3 和 R^1 、 R^2 与 R^4 中的至少一个一起为总共具有 4-20 个碳原子的环氨基的一部分。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其特征在于 R^1 、 R^2 和 R^4 各自独立地为氢、
5 C_1 - C_8 烷基、 C_5 - C_{15} 芳烷基或 C_4 - C_{14} 芳基，或 NR^1R^2 作为一个整体为 5 或 6 元单环氨基，其任选在碳骨架上被 C_1 - C_4 烷基单、二、三或四取代，和

R^3 为二价基团，选自 C_2 - C_8 亚烷基，该亚烷基还可任选被 C_4 - C_{14} 芳基单或二取代， C_5 - C_{15} 亚芳烷基， C_4 - C_{14} 亚芳基或二 (C_4 - C_{14} 亚芳基)，或者

- 10 R^3 和 R^1 、 R^2 与 R^4 中的一个一起为 5 或 6 元单环氨基的一部分，该氨基任选还在碳骨架上被 C_1 - C_4 烷基单、二、三或四取代。

4. 根据权利要求 1-3 中至少一项的化合物，其特征在于载体是微-或中孔载体物质。

5. 根据权利要求 1-4 中至少一项的化合物，其特征在于载体是硅胶或如下沸石：MOR，X，Y，MCM，ZSM，FAU，MFI，L，BEA，FER，A 和 SBA
15 型或 AIPO，MAIPO 和 SAPO 型，且所述沸石可任选为同形取代的。

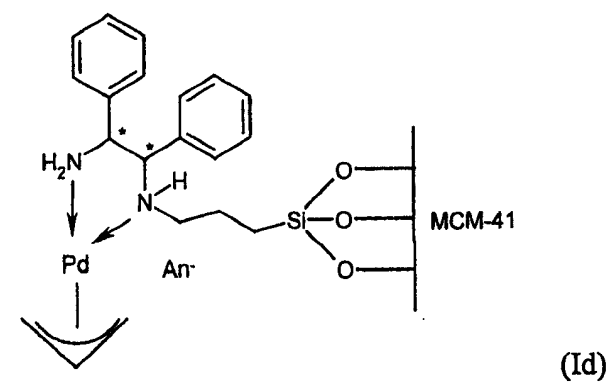
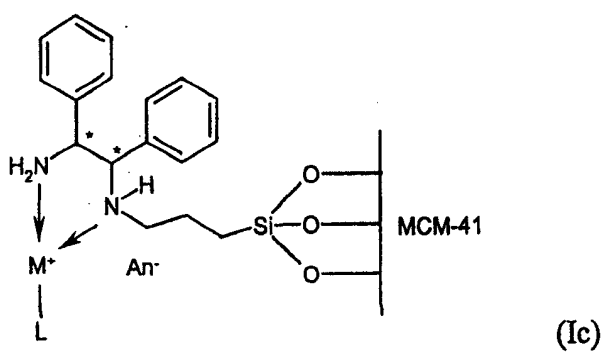
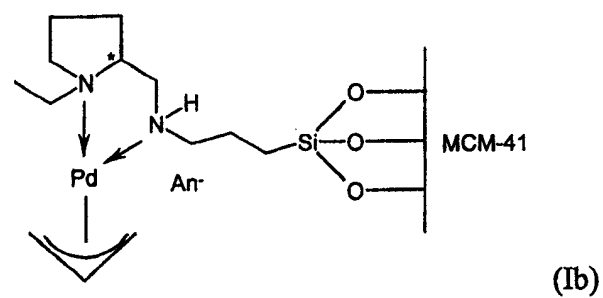
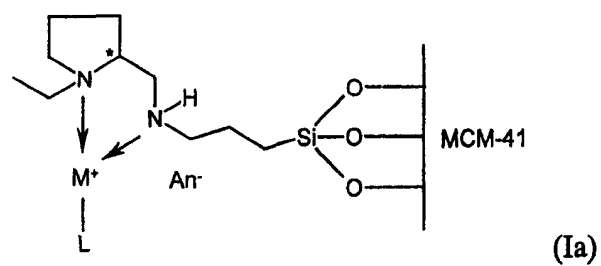
6. 根据权利要求 1-5 中至少一项的化合物，其特征在于载体是中孔沸石。

7. 根据权利要求 1-6 中至少一项的化合物，其特征在于(M^{m+})可以是呈 0，+2 和 +3 形式氧化态的钴，呈 +1 和 +3 形式氧化态的铈和铈，呈 0 和 +2 形式氧化态的镍、钨和铂及呈 +2 形式氧化态的钨。

- 20 8. 根据权利要求 1-7 中至少一项的化合物，其特征在于 L 是如下种类的配体：单烯烃，二烯烃，腈，芳族化合物以及阴离子配体。

9. 根据权利要求 1-8 中至少一项的化合物，其特征在于(An^n)为硝酸根，高氯酸根，硫酸根，六氟磷酸根，六氟锑酸根，六氯锑酸根，硼酸根或磺酸根。

- 25 10. 根据权利要求 1-9 中至少一项的化合物，其特征在于它们具有如下式 (Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)：



其中，在各种情况下

*表示立体中心，它是 R-或 S-构型，前提是不包括内消旋式(式(Ic)和(Id)的化合物)，

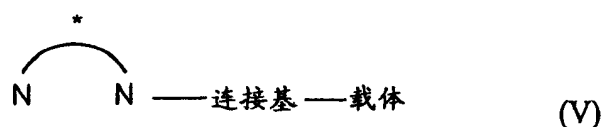
M^+ 是铈^I或铈^I，和

L 是 cod 或 nbd，和

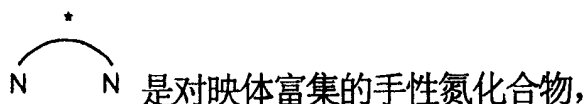
An^- 是高氯酸根，六氟磷酸根，三氟甲磺酸根或四氟硼酸根。

11. 式(V)的化合物:

5



其中:



10 连接基是同时与对映体富集的手性氮化合物和载体共价连接的基团，载体是被连接基改性的微、中或大孔的载体物质。

12. 含有权利要求 1-10 中一项或多项的化合物的催化剂。

13. 权利要求 1-10 中一项或多项的化合物作为不对称反应催化剂的用途。

14. 催化制备对映体富集的化合物的方法，其特征在于所使用的催化剂是
15 包含权利要求 1-10 中一项或多项的化合物的那些。

15. 根据权利要求 14 的方法，其特征在于制备对映体富集的化合物的方法是不对称加氢。

16. 根据权利要求 14 的方法，其特征在于不对称加氢是 α -和 β -酮羧酸酯的加氢。

20 17. 根据权利要求 16 的方法，其特征在于 α -和 β -酮羧酸酯是具有式(VII)的那些:



其中,

R^5 和 R^7 各自独立地为 C_1 - C_{12} 烷基, C_1 - C_{12} 卤代烷基, C_5 - C_{15} 芳烷基或 C_4 - C_{14} 芳基, 和

R^6 不存在或为 1,1- $(C_1$ - C_4 亚烷基)。

5 18. 根据权利要求 15-17 中至少一项的方法, 其特征在于在不对称加氢的情况下, 反应温度为 0-200°C, 氢分压为 0.1-200 巴。

19. 根据权利要求 15-18 中至少一项的方法, 其特征在于使用的溶剂是脂肪族或芳族的任选卤化的烃, 醚和/或醇。

20. 根据权利要求 14-19 中至少一项的方法, 其特征在于根据权利要求 1-10
10 中至少一项的化合物与底物的重量比为 1:1-1:10000。

21. 通过权利要求 14-20 中至少一项的方法所制备的化合物作为旋光拆分试剂或在制备药物或农用化学品的的方法中的用途。

还原酮羧酸酯的方法

5 技术领域

本发明涉及由相应的酮羧酸酯制备对映体富集的 α -和 β -羟基羧酸酯的方法，以及可用于该方法的固定的过渡金属络合物。

背景技术

对映体富集的 α -和 β -羟基羧酸酯是用于旋光拆分的重要试剂，并且是制备
10 药物和农用化学品的重要中间体。通常，对映体富集的 α -和 β -羟基羧酸酯是通过对相应的 α -和 β -酮羧酸酯进行催化加氢得到的，此过程常常使用具有手性膦为配体的过渡金属络合物作为催化剂(参见，例如，Genet 等人，Tetrahedron, Asymmetry, 1994, 5(4), 675-690)。手性膦的缺点是它们的价格高且氧化敏感，这是为什么它们在工业上主要用于均相过程的原因，但即使使用也极少。

15 另外，使用通过 quinchona 生物碱或酒石酸衍生物改性的钯或镍催化剂的方法是已知的(T. Mallat 等人，Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis, Wiley-VCH, 2001, p.449ff)。

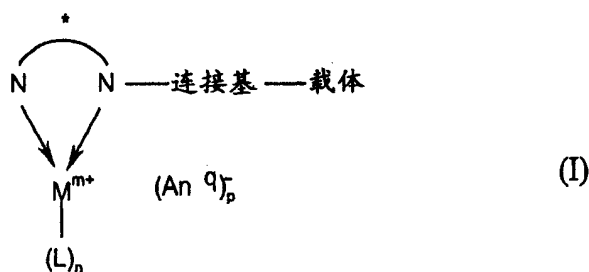
还有，Ferrand 等人(Tetrahedron, Asymmetry, 13, 2002, pp1379-1384)描述了将具有手性二胺的铑、钌和铱络合物用于酮酯的加氢。但是，对于所有这些方法而言，通常它们最多也不过提供中等的对映体过量。
20

因此，需要提供这样的催化剂，该催化剂尤其能够在制备对映体富集的 α -和 β -羟基羧酸酯的方法中获得高收率和高对映异构选择性。

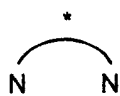
发明内容

现在已经发现了式(I)的化合物：

25



其中:



是对映体富集的手性氮化合物,

连接基是同时与对映体富集的手性氮化合物和载体共价连接的基团,

载体是微、中或大孔的载体物质,

5 (M^{m+})是化合价为 m 的金属,

L 是阴离子或不带电的配体,

n 是 1、2、3 或 4,

(An^{q-})是化合价为 q 的阴离子, 和

p 是(m-阴离子配体 L 的数目)/q。

10 对于本发明, 对映体富集的化合物是对映异构纯的化合物或者化合物的对映体混合物, 该混合物中一个对映体相对于其他对映体来说是对映体过量的(在下文中也称 ee)。优选, 所述对映体过量为 10-100%ee, 特别优选 90-100%ee, 非常优选 95-100%ee。

对于本发明, 上文以及下文所列的、在一般意义或者在优选范围, 即特定
15 范围与优选范围内的所有基团定义、参数和说明均可以按照需要进行组合。

烷基、烷氧基、亚烷基和亚烯基在下文中分别各自独立地为直链、环状、支链或无支链的烷基、烷氧基、亚烷基和亚烯基, 每一种均可以任选被 C₁-C₄ 烷氧基进一步取代。相同的原则适用于芳烷基的非芳部分。

C₁-C₄ 烷基是, 例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基和叔丁基; 另外 C₁-C₈ 烷基是, 例如, 正戊基, 1-甲基丁基, 2-甲基丁基, 3-甲基丁基, 新戊基, 1-乙基丙基, 环己基, 环戊基, 正己基, 1,1-二甲基丙基, 1,2-二甲基丙基, 1,2-二甲基丙基, 1-甲基戊基, 2-甲基戊基, 3-甲基戊基, 4-甲基戊基, 1,1-二甲基丁基, 1,2-二甲基丁基, 1,3-二甲基丁基, 2,2-二甲基丁基, 2,3-二甲基丁基, 3,3-二甲基丁基, 1-乙基丁基, 2-乙基丁基, 1,1,2-三甲基丙基, 1,2,2-三甲基丙基, 1-乙基-1-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 正庚基和正辛基; C₁-C₂₀ 烷基还另外是, 例如, 金刚烷基, 异构的苄基, 正壬基, 正癸基和正十二烷基。

C₁-C₄ 烷氧基是, 例如, 甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基; C₁-C₈ 烷氧基另外是, 例如, 正戊氧基, 1-甲基丁氧基,

基, 2-甲基丁氧基, 3-甲基丁氧基, 新戊氧基, 1-乙基丙氧基, 环己氧基, 环戊氧基, 正己氧基和正辛氧基, C_1-C_{20} 烷氧基还另外是, 例如, 金刚烷氧基, 异构的萘氧基, 正癸氧基和正十二烷氧基。

C_1-C_4 亚烷基是, 例如, 亚甲基, 1,1-亚乙基, 1,2-亚乙基, 1,1-亚丙基, 1,3-
5 亚丙基, 1,4-亚丁基; C_1-C_8 亚烷基另外是, 例如, 1,2-环亚己基和 1,2-环亚戊基。

C_2-C_8 亚烯基是, 例如, 1,1-亚乙烯基, 2-乙氧基-1,1-亚乙烯基和 2-甲氧基-1,1-亚乙烯基。

卤代烷基、卤代烷氧基和卤代亚烷基分别各自独立地为直链、环状、支链
10 或无支链的烷基、烷氧基和亚烷基, 其中每一种均被卤素原子单、多或全部取代。

例如, C_1-C_{20} 卤代烷基是三氟甲基, 氯甲基, 2-氯乙基, 2,2,2-三氟乙基, 五氟乙基, 九氟丁基, 七氟异丙基, 全氟辛基, 全氟癸基和全氟十六烷基。

芳基在各种情况下均独立地为具有 5-14 个骨架碳原子的杂芳基, 其中每一环上有零个, 一个, 两个或三个骨架碳原子, 但是在整个分子中至少一个骨架碳原子可被选自氮、硫或氧的杂原子取代, 且优选为具有 6-14 个骨架碳原子的碳环芳基。
15

具有 6-14 个骨架碳原子的碳环芳基的实例为苯基、联苯基、萘基、菲基、蒽基或芴基, 具有 5-14 个骨架碳原子的杂芳基, 其中每一环上有零个, 一个, 两个或三个骨架碳原子, 但是在整个分子中至少一个骨架碳原子可被选自氮、
20 硫或氧的杂原子取代, 这样的杂芳基的实例为, 例如, 吡啶基、咪唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基或喹啉基。

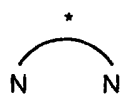
碳环芳基或杂芳基也可被每环多达五个相同或不同的取代基取代, 这样的取代基选自, 例如, 硝基, 氰基, 氯, 氟, C_1-C_{12} 烷基, C_1-C_{12} 卤代烷基, C_1-C_{12} 卤代烷氧基, C_1-C_{12} 卤代烷硫基, C_1-C_{12} 烷氧基, 二(C_1-C_8 烷基)氨基或三
25 (C_1-C_6 烷基)硅烷氧基。

亚芳基是在芳烃骨架上有另外的键位的芳基, 因此是二价的。

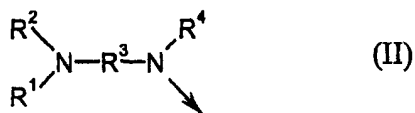
芳烷基在各种情况下独立地为可被如上定义的芳基单、多或全取代的如上所定义的直链、环状、支链和无支链的烷基。

亚芳烷基是在芳烃骨架上有另外的键位的芳烷基, 因此是二价的。

30 式 (I) 化合物的优选范围定义如下:



优选是如下式 (II) 的对映体富集的手性氮化合物,



(II)

5 其中

键头表示与连接基的键合点, 和

R^1 , R^2 和 R^4 各自独立地为氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_5 - C_{15} 芳烷基或 C_4 - C_{14} 芳基, 或 NR^1R^2 作为一个整体为总共具有 4-20 个碳原子的环氨基,

R^3 为具有 2-30 个碳原子的二价基团或

10 R^3 和 R^1 、 R^2 与 R^4 中的至少一个一起为总共具有 4-20 个碳原子的环氨基的一部分。

优选的式(II)化合物为这样的化合物, 其中:

R^1 、 R^2 和 R^4 各自独立地为氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_5 - C_{15} 芳烷基或 C_4 - C_{14} 芳基, 或 NR^1R^2 作为一个整体为 5 或 6 元单环氨基, 其任选在碳骨架上被 C_1 - C_4 烷基单、二、三或四取代。

15 R^3 为二价基团, 选自 C_2 - C_8 亚烷基, 该亚烷基任选还可被 C_4 - C_{14} 芳基单或二取代, C_5 - C_{15} 亚芳烷基, C_4 - C_{14} 亚芳基或二 (C_4 - C_{14} 亚芳基), 或者

R^3 和 R^1 、 R^2 与 R^4 中的一个一起为 5 或 6 元单环氨基的一部分, 该氨基任选还在碳骨架上被 C_1 - C_4 烷基单、二、三或四取代。

20 特别优选的式(II)化合物是这样的化合物, 其中:

R^1 , R^2 和 R^4 各自独立地为氢, 甲基或乙基, 和

R^3 为选自 1,2-二(C_4 - C_{14} 芳基)-1,2-亚乙基, 1,2-亚环己基, 1,1'-2,2'-二(C_4 - C_{14} 亚芳基)的二价基团或

R^3 和 R^1 、 R^2 与 R^4 中的一个一起为吡咯烷基或哌啶基的一部分。

25 非常优选的式(II)化合物衍生自以下化合物:

(1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺, (1S,2S)-1,2-二苯基亚乙基二胺, (1R,2R)-1,2-

二甲基亚乙基二胺, (1S,2S)-1,2-二甲基亚乙基二胺, (1R,2R)-1,2-亚环己基二胺, (1S,2S)-1,2-亚环己基二胺, (S)-2-氨基-1-乙基吡咯烷, (R)-2-氨基-1-乙基吡咯烷, (S)-2-氨基-1-甲基吡咯烷, (R)-2-氨基-1-甲基吡咯烷, (R)-1,1'-二氨基-2,2'-联萘, (S)-1,1'-二氨基-2,2'-联萘, (R)-1,1'-二氨基-6,6'-二甲氧基-2,2'-联苯和(S)-1,1'-二氨基-6,6'-二甲氧基-2,2'-联苯, 甚至更优选为(R)-2-氨基-1-乙基吡咯烷和(S)-2-氨基-1-甲基吡咯烷。

载体优选为微或中孔载体材料。适用于本发明目的的对微、中和大孔的定义, 以及沸石的命名方法均参照 IUPAC 给以解释(McCusker 等人, Pure Appl. Chem, 第 73 卷, 第 2 期, 381-394 页, 2001)。适合的载体的例子包括硅胶或
10 如下沸石: MOR, X, Y, MCM, ZSM, FAU, MFI, L, BEA, FER, A 和 SBA 型或 AIPO, MAIPO 和 SAPO 型, 且所述沸石可任选为同形取代的。特别优选中孔沸石, 尤其是 MCM 型, 如 MCM-41。

优选的连接基-载体组合是可以通过如下步骤制得的那些: 对载体表面进行有机改性, 改性方式使其在改性后具有一个或多个官能团(下文称之为活化
15 载体)并通过这些官能团将其与以上定义的对映体富集的手性氮化合物键联起来。特别优选的官能团是可与胺反应来增加胺的价态(如由仲胺形成叔胺或由伯胺形成仲胺)的官能团。这种官能团的实例包括氯、溴或碘原子, 以及全氟酰化产物或磺酸酯基团。

所述有机改性, 即, 活化载体的制备方法是充分已知的并且可通过本身已
20 知的方式实施, 例如:

· 令载体与氯化剂, 如四氯化碳, 亚硫酸氯, 四氯化钛或五氯化磷反应(参见 Beck 等人, J. Am. Chem. Soc 1992, 114, 10834)并随后与官能化的醇或烷氧基硅烷反应, 或

· 令载体与四氯化硅反应, 随后与仲胺反应, 并进一步与官能化的醇或烷
25 氧基硅烷(参见 Petrucci 等人, Bull. Chem. Soc. Japan, 1990, 63, 988)或硅氮烷反应, 或优选通过

· 令载体与四氯化硅或如下式的氯硅烷反应, $\text{SiCl}_r(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ 烷基})_s(\text{C}_4\text{-C}_{14} \text{ 芳基})_t(\text{C}_5\text{-C}_{15} \text{ 芳烷基})_u$, 其中 r 为 1, 2 或 3 且 $r+s+t+u=4$, 并随后与官能化的醇, 氯硅烷或烷氧基硅烷反应。

30 特别优选的活化载体是通过使载体与如下式 $\text{SiCl}_r(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ 烷基})_s(\text{C}_4\text{-C}_{14} \text{ 芳$

基)_r(C₅-C₁₅芳烷基)_s，其中r为1, 2或3且r+s+t+u=4的氯硅烷反应，并随后与官能化的烷氧基硅烷或如式(IIIa)或(IIIb)的卤硅烷反应得到的那些：



5 其中，式(III)中，Hal为氯或溴。

非常特别优选的活化载体是可以通过使载体与二苯基二氯硅烷反应，随后与3-溴丙基三氯硅烷反应得到的那些。

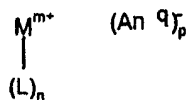
同样在式(I)中，

(M^{m+})优选为呈0, +2和+3形式氧化态的钴，呈+1和+3形式氧化态的
10 铑和铱，呈0和+2形式氧化态的镍、钯和铂及呈+2形式氧化态的钇，优选为Rh^I，Ir^I和Pd^{II}。

L优选为以下配体类型：单烯烃，如乙烯，环辛烯和环己烯；二烯烃，如1,5-环辛二烯(cod)，降冰片二烯(nbd)和丁二烯；腈，如乙腈(ACN)，苯基氰和苯甲基氰；芳烃，如苯，均三甲苯和甲基·异丙基苯；以及阴离子配体，如烯
15 丙基，甲基烯丙基，苯基烯丙基，C₁-C₈烷基酰基丙酮根，C₁-C₈烷基酰基，氯，溴和碘。

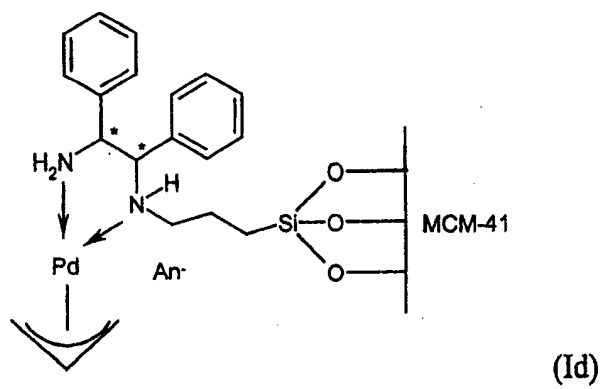
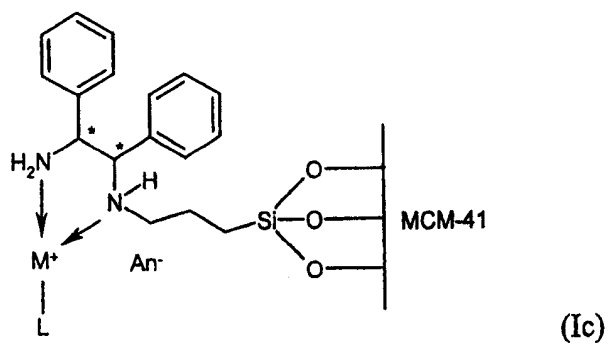
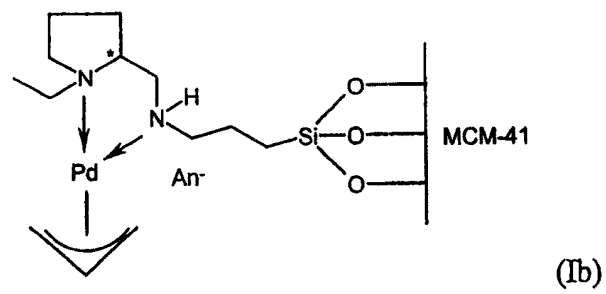
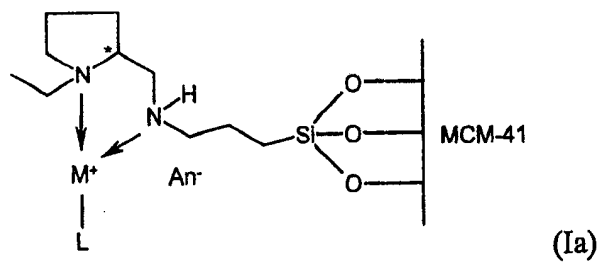
(An^{q-})优选为非配位或弱配位的阴离子，如硝酸根，高氯酸根，硫酸根，六氟磷酸根，六氟锑酸根，六氟钨酸根，硼酸根，例如四氟硼酸根和四苯基硼酸根或磺酸根，例如三氟甲磺酸根和九氟丁磺酸根。

20



作为整个片断，特别优选 Rh(cod)BF₄，Ir(cod)BF₄，Rh(cod)PF₆，Ir(cod)PF₆，Rh(cod)SbF₆，Ir(cod)SbF₆，Rh(cod)ClO₄，Ir(cod)ClO₄，Rh(nbd)BF₄，Ir(nbd)BF₄，Rh(nbd)PF₆，Ir(nbd)PF₆，Rh(nbd)SbF₆，Ir(nbd)SbF₆，Rh(nbd)ClO₄，Ir(nbd)ClO₄，
25 Pd(烯丙基)BF₄，Pd(烯丙基)PF₆和Pd(ACN)₂(BF₄)₂。

非常特别优选的式(I)化合物是具有如下式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)的那些：



其中,在各种情况下

*表示立体中心,它是 R-或 S-构型,前提是不包括内消旋式(式(Ic)和(Id)的化合物),

M^+ 是铯^I或铷^I, 和

5 L 是 cod 或 nbd, 和

An^- 是高氯酸根, 六氟磷酸根, 三氟甲磺酸根或四氟硼酸根。

为了制备式(I)的化合物, 特别是式(Ia)-(Id)的化合物, 优选这样的步骤:

在步骤 A)中, 式(IV)的活化载体:

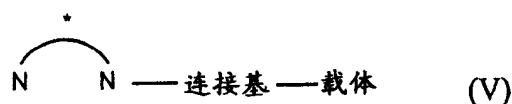
卤-连接基-载体 (IV)

10 其中, 连接基与载体具有式(I)中所述的定义与优选范围,
与式(IIa)对映体富集的手性氮化合物反应:



其中, 适用式(I)中所述的定义与优选范围, 反应任选在有机溶剂存在下进行,

15 以及在步骤 B)中, 通过这种方式所得的式(V)化合物:



任选在有机溶剂存在下, 与过渡金属化合物反应得到式(I)的化合物。

本发明也包括式(V)的化合物, 式(I)中所述的优选范围以相同的方式适用。

20 优选的过渡金属化合物是具有式(VIa)的那些:

$M^1(An^1)_{p1}$ (VIa)

其中,

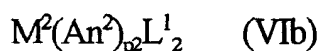
M^1 为钌、铑、铈、镍、钯或铂, 和

An^1 为氯、溴、乙酸根、硝酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根或乙酰基丙酮

25 根, 和

$p1$ 对于钌、铑和铈来说为 3, 对于镍、钯和铂来说为 2,

或式(VIb)的过渡金属化合物:



其中,

M^2 为钌、铑、铱、镍、钯或铂, 和

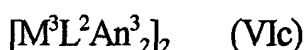
- 5 An^2 为氯、溴、乙酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、高氯酸根、六氟锑酸根、四(双-3,5-三氟甲基苯基)硼酸根或四苯基硼酸根, 和

p^2 对于铑和铱来说为 1, 对于镍、钯、铂和钌来说为 2, 和

- L^1 在各种情况下均为 (C_2-C_{12}) -烯, 如乙烯或环辛烯, 或是腈, 如乙腈、苯基腈或苯甲基腈, 或

L^1_2 一起构成 (C_4-C_{12}) -二烯, 如降冰片二烯或 1,5-环辛二烯,

或式(VIc)的过渡金属化合物:



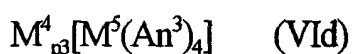
其中,

- 15 M^3 为钌, 和

L^2 为 cod, nbd, 烯丙基, 甲基烯丙基或芳基, 例如, 甲基·异丙基苯、1,3,5-三甲基苯、苯, 和

- An^3 为氯、溴、乙酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、高氯酸根、六氟锑酸根、四(双-3,5-三氟甲基苯基)硼酸根或四苯基硼酸根,

或式(VId)的过渡金属化合物:



其中,

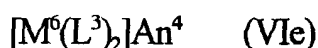
M^5 为钯、镍、铱或铑, 和

- 25 An^3 为氯或溴, 和

M^4 为锂、钠、钾、铵或有机铵, 和

P^3 对于铑和铱来说为 3, 对于镍、钯和铂来说为 2,

或式(VIe)的过渡金属化合物:



- 30 其中,

M^6 为铌或钽, 和

L^3 为 (C_4-C_{12}) -二烯, 例如, 降冰片二烯或 1,5-环辛二烯, 和

An^4 为非配位或弱配位的阴离子, 如甲磺酸根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、高氯酸根、六氟锑酸根、四(双-3,5-三氟甲基苯基)硼酸根或
5 四苯基硼酸根。

另外适合的过渡金属化合物的实例包括 $Ni(cod)_2$, Pd_2 (二亚苺基丙酮)₃, 环戊二烯基 $_2Ru$, Rh (乙酰丙酮根)(CO)₂, Ir (吡啶)₂(cod)OTf 或多核桥连络合物, 例如, $[Pd(烯丙基)Cl]_2$, $[Pd(烯丙基)Br]_2$, $[Rh(cod)Cl]_2$, $[Rh(cod)Br]_2$, $[Rh(乙烯)_2Cl]_2$, $[Rh(环辛烯)_2Cl]_2$, $[Ir(cod)Cl]_2$ 和 $[Ir(cod)Br]_2$, $[Ir(乙烯)_2Cl]_2$ 和 $[Ir(环辛烯)_2Cl]_2$ 。
10

特别优选的过渡金属化合物是: $[Pd(烯丙基)Cl]_2$, $[Pd(烯丙基)Br]_2$, $[Rh(cod)Cl]_2$, $[Rh(cod)_2Br]$, $[Rh(cod)_2]ClO_4$, $[Rh(cod)_2]BF_4$, $[Rh(cod)_2]PF_6$, $[Rh(cod)_2]OTf$ (OTf=三氟甲磺酸根), $[Rh(cod)_2]BPh_4$, $[Rh(cod)_2]SbF_6$, $RuCl_2(cod)$, $[(甲基 \cdot 异丙基苯)RuCl_2]_2$, $[(苯)RuCl_2]_2$, $[(1,3,5-三甲基苯)RuCl_2]_2$, $[(甲基 \cdot 异丙基苯)RuBr_2]_2$, $[(甲基 \cdot 异丙基苯)RuI_2]_2$, $[(甲基 \cdot 异丙基苯)Ru(BF_4)_2]_2$, $[(甲基 \cdot 异丙基苯)Ru(PF_6)_2]_2$, $[(甲基 \cdot 异丙基苯)Ru(BPh_4)_2]_2$, $[(甲基 \cdot 异丙基苯)Ru(SbF_6)_2]_2$, $[Ir(cod)_2Cl]_2$, $[Ir(cod)_2]PF_6$, $[Ir(cod)_2]ClO_4$, $[Ir(cod)_2]SbF_6$, $[Ir(cod)_2]BF_4$, $[Ir(cod)_2]OTf$, $[Ir(cod)_2]BPh_4$, $[Rh(nbd)Cl]_2$ (nbd=降冰片二烯), $[Rh(nbd)_2Br]$, $[Rh(nbd)_2]ClO_4$, $[Rh(nbd)_2]BF_4$, $[Rh(nbd)_2]PF_6$, $[Rh(nbd)_2]OTf$,
20 $[Rh(nbd)_2]BPh_4$, $[Rh(nbd)_2]SbF_6$, $RuCl_2(nbd)$, $[Ir(nbd)_2]PF_6$, $[Ir(nbd)_2]ClO_4$, $[Ir(nbd)_2]SbF_6$, $[Ir(nbd)_2]BF_4$, $[Ir(nbd)_2]OTf$, $[Ir(nbd)_2]BPh_4$, $Ir(吡啶)_2(nbd)OTf$, $[Ru(DMSO)_4Cl_2]$, $[Ru(ACN)_4Cl_2]$, $[Ru(PhCN)_4Cl_2]$ 和 $[Ru(cod)Cl]_n$, 甚至更优选 $[Pd(烯丙基)Cl]_2$, $[Rh(cod)_2]OTf$, $[Rh(cod)_2]PF_6$, $[Rh(cod)_2]SbF_6$, $[Ir(cod)_2]BF_4$, $[Rh(cod)_2]OTf$, $[Ir(cod)_2]PF_6$, $[Ir(cod)_2]SbF_6$ 和 $[Ir(cod)_2]BF_4$ 。

25 要指出, 当使用含卤素的过渡金属化合物时, 另外使用与所存在的卤素大约等摩尔量的如上定义的非配位或弱配位阴离子的银或钾盐常常是有利的。

可用于步骤 A) 和 B) 的有机溶剂一般是脂肪族或芳族的, 任选卤代的烃, 如石油醚, 苯, 甲苯, 二甲苯异构体, 氯苯, 二氯苯异构体, 己烷, 环己烷, 二氯甲烷或氯仿, 以及优选醚, 如二乙醚, 二异丙醚, 二氧六环, 四氢呋喃,
30 甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚或乙二醇二乙醚。特别优选的有机溶剂是甲苯、

二乙醚、四氢呋喃和甲基叔丁基醚。

对映体富集的手性氮化合物与活化载体的重量比可以是，例如并优选 0.02:1-100:1，特别优选 0.1:1-5:1，非常特别优选 0.1:1-1:1。可以使用更大量的对映体富集的手性氮化合物，但不经济。

- 5 过渡金属化合物与式(V)化合物的重量比可以是，例如并优选 0.005:1-1:1，特别优选 0.01:1-0.2:1，非常特别优选 0.02:1-0.1:1。

在步骤 A)中，反应温度是，例如并优选 0-100°C，特别优选 20-80°C，非常特别优选 40-60°C。

- 10 在步骤 B)中，反应温度是，例如并优选-20-80°C，特别优选 0-60°C，非常特别优选 10-30°C。

式(I)化合物可以用本身已知的方式通过过滤和/或离心和/或沉降进行处理，并任选随后用有机溶剂洗涤，洗涤可以，例如，间歇或连续进行。为了贮存目的，式(I)的化合物优选为干燥的。

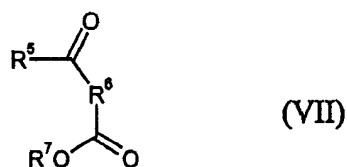
式(I)的化合物可以直接用作不对称反应的催化剂。

- 15 因此，本发明还包括含式(I)化合物的催化剂。

本发明也包括催化制备对映体富集的化合物的方法，其特征在于使用的催化剂是那些含式(I)化合物的催化剂。

- 20 制备对映体富集的化合物的优选方法是不对称加氢，例如氢化前手性的 C=C 键，如前手性的烯胺、烯炔、烯醇醚；C=O 键，如前手性的酮和 C=N 键，如前手性的亚胺。特别优选的不对称加氢是氢化前手性的酮，特别是 α -和 β -酮羧酸酯。

优选的 α -和 β -酮羧酸酯是式(VII)的化合物：



- 25 其中，

R^5 和 R^7 各自独立地为 C_1 - C_{12} 烷基， C_1 - C_{12} 卤代烷基， C_5 - C_{15} 芳烷基或 C_4 - C_{14} 芳基，和

R^6 不存在或为 1,1-(C_1 - C_4 亚烷基)。

优选, R^5 和 R^7 各自独立地为 C_1 - C_4 烷基或苯基, 和 R^6 为亚甲基或不存在。

特别优选的式(VII)化合物是苯基乙醛酸甲酯和氯代乙酰乙酸乙酯。

根据本发明, α -和 β -酮羧酸酯加氢得到对映体富集的式(VIII)的化合物:

5



其中:

*表示立体中心, 其为 S-或 R-构型, 和

R^5 , R^6 和 R^7 各自具有如式(VII)中所述的定义和优选范围。

10 可以根据本发明制备的化合物特别适合于作为旋光拆分试剂或用在制备药物或农用化学品的方法中。

在本发明不对称加氢的优选实施方案中, 反应温度为 0-200°C, 优选 10-150°C, 氢分压为, 例如 0.1-200 巴, 优选 0.9-100 巴, 特别优选 4-30 巴。

15 可用于本发明不对称加氢的溶剂特别是脂肪族或芳族的, 任选卤代的烃, 如石油醚, 苯, 甲苯, 二甲苯异构体, 氯苯, 二氯苯异构体, 己烷, 环己烷, 二氯甲烷或氯仿; 醚, 如二乙醚, 二异丙醚, 二氧六环, 四氢呋喃, 甲基叔丁基醚或乙二醇二甲醚或乙二醇二乙醚, 以及优选醇, 如甲醇、乙醇和异丙醇。

式(I)化合物与底物的重量比为, 例如 1:1-1:10000, 优选 1:5-1:1000。

20 本发明的优点是可以高产率和以有效的方式制备非均相催化剂, 并且这些催化剂使得在不对称合成中获得高的转化率和对映异构选择性。这一事实被认为是特别令人惊奇的, 因为如对比例所示, 不固定的式(I)化合物的类似物只带来极低的对映选择性, 即便是有的话。

具体实施方式

25 实施例

实施例 1(用于对比)

[钯(η^3 -烯丙基)(S)-2-氨基-1-乙基吡咯烷] BF_4 的制备

将[Pd(η^3 -烯丙基) Cl_2](70 毫克, 0.19 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中, 与 $AgBF_4$ (80

毫克, 0.41 毫摩尔)混合并搅拌 1 小时。把混合物过滤, 向滤液中加入胺(48 毫克, 0.38 毫摩尔)并把混合物搅拌 30 分钟。沉淀出白色固体, 再加入 20 毫升己烷使得更多的产物沉淀出来。将溶液过滤, 用己烷(2X20 毫升)和乙醚(2X20 毫升)洗涤, 残余物减压干燥, 得到白色粉末(100 毫克, 理论产率的 73%)。

5 分析: 计算值: $C_{10}H_{21}N_2PdBF_4$: C, 33.14; H, 5.80; N, 7.73

测量值: C, 33.40; H, 5.81; N, 7.55

1H NMR(CD_3OD): 1.30-4.0(m, CH_2 烯丙基和胺, 18H), 5.55(m, CH, 1H)

^{13}C NMR(CD_3OD): 14.8(1), 22.2(4), 25.3(5), 44.2(7), 50.1(2), 53.2(3), 60.3(CH_2 烯丙基), 69.9(6), 116.3(CH, 烯丙基)

10 ESI=275(M^+), 233(M^+ -烯丙基)

实施例 2

共价固定的[钯(η^3 -烯丙基)(S)-2-氨基-1-乙基吡咯烷] BF_4 的制备

a)MCM-41 的活化

15 将二氯二苯基硅烷(0.48 克)加入到处于 THF(15 毫升)中的干燥的焙烧过的 MCM-41(2.0 克)中并搅拌 1 小时。把溶液冷却到 $-78^\circ C$, 并与 3-溴丙基三氯硅烷(1.10 克)混合。使混合物缓慢升到室温并再搅拌 8 小时。随后将混合物在 $50^\circ C$ 下搅拌 1 小时, 滤出活化的载体 MCM-41 并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而纯化。最后, 将载体减压干燥。

20 分析: C, 4.70; H, 0.87

b)与(S)-2-氨基-1-乙基吡咯烷偶联

将处于 THF(15 毫升)中的活化载体 MCM-41(700 毫克)与胺(0.15 毫升)一起在 $50^\circ C$ 下加热 20 小时, 之后, 过滤产物并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而纯化。最后, 将产物减压干燥。

25 分析: C, 9.82; H, 2.0; N, 1.51

c)与钯络合

在 Schlenk 容器中, 将 $[PdCl(\eta^3\text{烯丙基})]_2$ (30 毫克, 0.08 毫摩尔)和 $AgBF_4$ (30 毫克, 0.15 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中并搅拌 1 小时。把溶液过滤, 与 b)步所得改性的 MCM-41 混合并搅拌 4 小时, 过滤白色固体, 用 THF(4X20 毫升)

30 洗涤并减压干燥。

分析: C, 11.67; H, 2.32; N, 1.46

实施例 3(用于比较)

[钯(η^3 -烯丙基)((1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺)BF₄]]的制备

5 将[Pd(η^3 -烯丙基)Cl]₂(70 毫克, 0.19 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中, 与 AgBF₄(80 毫克, 0.41 毫摩尔)混合并搅拌 1 小时。把混合物过滤, 向滤液中加入胺(80 毫克, 0.38 毫摩尔)并把混合物搅拌 30 分钟。沉淀出白色固体, 再加入 20 毫升己烷使得更多的产物沉淀出来。将溶液过滤, 用己烷(2X20 毫升)和乙醚(2X20 毫升)洗涤, 残余物减压干燥, 得到白色粉末(156 毫克, 理论产率的 88%)。

10 分析: 计算值: C₁₇H₂₁N₂RhBF₄: C, 45.74; H, 4.71; N, 6.27

测量值: C, 45.25; H, 4.62; N, 5.98

¹H NMR(CD₃OD): 2.98(m, CH_反, 2H), 4.02(s, NCH, 2H), 4.20(m, CH_顺, 2H), 5.47(m, CH_{中心}, 1H), 7.1-7.25(m, Ph, 10H)

¹³C NMR(CD₃OD): 56.72(CH₂), 64.24(NCH), 114.87(CH), 127.0, 127.70,
15 128.25, 139.73(Ph)
+veESI=359(M⁺)

实施例 4

共价固定的[钯(η^3 -烯丙基)((1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺)BF₄]]的制备

20 a)MCM-41 的活化

将二氯二苯基硅烷(0.48 克)加入到处于 THF(15 毫升)中的干燥的焙烧过的 MCM-41(2.0 克)中并搅拌 1 小时。把溶液冷却到-78°C, 并与 3-溴丙基三氯硅烷(1.10 克)混合。使混合物缓慢升到室温并再搅拌 8 小时。随后将混合物在 50°C 下搅拌 1 小时, 滤出活化的载体 MCM-41 并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而
25 纯化。最后, 将载体减压干燥。

分析: C, 4.70; H, 0.87

b)与(1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺偶联

将处于 THF(15 毫升)中的活化载体 MCM-41(500 毫克)与胺(150 毫克)一起回流加热 20 小时, 之后, 过滤产物并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而纯化。
30 最后, 将产物减压干燥。

分析: C, 9.72; H, 1.92; N, 0.15

c)与钯络合

在 Schlenk 容器中, 将[PdCl(烯丙基)]₂(55 毫克, 0.15 毫摩尔)和 AgBF₄(60 毫克, 0.3 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中并搅拌 1 小时。把溶液过滤, 与 b)步所得改性的 MCM-41 混合并搅拌 4 小时, 过滤固体, 用 THF(4X20 毫升)洗涤并减压干燥。

分析: C, 10.67; H, 2.31; N, 0.13

实施例 5(用于比较)

10 [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺)BF₄]]的制备

将[RhCl(cod)]₂(64 毫克, 0.13 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中, 加入 AgCF₃SO₃(50 毫克, 0.26 毫摩尔)并把溶液搅拌 1 小时。随后将溶液过滤, 将滤液与(1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺(50 毫克, 0.26 毫摩尔)混合并把所得溶液搅拌 1 小时。随后将溶液减压浓缩, 与己烷(25 毫升)混合, 沉淀出产品, 将混合物过滤, 产品用己烷(2X20 毫升)和乙醚(2X20 毫升)洗涤并减压干燥, 得到黄色粉末(185 毫克, 90%)。

分析: 计算值: C₂₂H₂₈N₂RhBF₄: C, 51.76; H, 5.50; N, 5.50

测量值: C, 51.44; H, 5.57; N, 5.29

¹H NMR(CD₃OD): 1.95(br, m, CH₂, 4H), 2.46(br, m, CH₂, 4H), 4.01(s, NCH, 2H), 4.24(m, CH, 2H), 4.35(m, CH, 2H), 7.1-7.3(m, Ph, 10H)

¹³C NMR(CD₃OD): 31.6(CH₂), 66.3(NCH), 81.4(CH), 128.5, 129.2, 129.6, 140.5(Ph)

+ve ESI=423(M⁺)

25 实施例 6

共价固定的[Rh(cod)((1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺)BF₄]]的制备

a)MCM-41 的活化

将二氯二苯基硅烷(0.48 克)加入到处于 THF(15 毫升)中的干燥的焙烧过的 MCM-41(2.0 克)中并搅拌 1 小时。把溶液冷却到-78°C, 并与 3-溴丙基三氯硅烷(1.10 克)混合。使混合物缓慢升到室温并再搅拌 8 小时。随后将混合物在 50°C

下搅拌 1 小时, 滤出活化的载体 MCM-41 并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而纯化。最后, 将载体减压干燥。

分析: C, 4.70; H, 0.87

b)与(1R,2R)-1,2-二苯基亚乙基二胺偶联

- 5 将处于 THF(15 毫升)中的活化载体 MCM-41(500 毫克)与胺(150 毫克)一起回流加热 24 小时, 之后, 过滤产物并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而纯化。最后, 将产物减压干燥。

分析: C, 9.72; H, 1.92; N, 0.15; Br, 1.30

c)络合

- 10 在 Schlenk 容器中, 将 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (30 毫克, 0.06 毫摩尔)和 AgBF_4 (30 毫克, 0.15 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中并搅拌 1 小时。把溶液过滤, 与 b)步所得改性的 MCM-41 混合并搅拌 4 小时, 溶液慢慢脱色, 过滤黄色固体, 用 THF(4X20 毫升)洗涤并减压干燥。

分析: C, 11.23; H, 2.02; N, 0.12

15

实施例 7(用于比较)

$[\text{Rh}(\text{cod})](\text{S})$ -2-氨甲基-1-乙基吡咯烷 BF_4 的制备

- 20 将 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (100 毫克, 0.20 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中, 加入 AgCF_3SO_3 (80 毫克, 0.41 毫摩尔)并把溶液搅拌 1 小时。随后将溶液过滤, 将滤液与(S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷(51.2 毫克, 0.40 毫摩尔)混合并把所得溶液搅拌 1 小时。随后将溶液减压浓缩, 与己烷(25 毫升)混合, 沉淀出产品, 将混合物过滤, 产品用己烷(2X20 毫升)和乙醚(2X20 毫升)洗涤并减压干燥, 得到黄色粉末(185 毫克, 90%)。

分析: 计算值: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{RhBF}_4$: C, 42.25; H, 6.57; N, 6.57

25

测量值: C, 42.79; H, 6.61; N, 6.59

^1H NMR(CDCl_3): 1.76(br, m, 4H, CH_2 烯烃), 2.45(br, m, 4H, CH_2 烯烃), 1.55-3.30(m, 14H, 胺)

^{13}C NMR(CDCl_3): 12.3(1), 21.7(4), 24.3(5), 45.9(7), 51.0(2), 56.6(3), 70.0(6), 30.4, 30.7(CH_2), 79.7, 83.6(CH)

30

+ve ESI=339(M^+), 231(M^+ -COD)

实施例 8

共价固定的[Rh(cod)((S)-2-氨基-1-乙基吡咯烷)]BF₄的制备

a)MCM-41 的活化

- 5 将二氯二苯基硅烷(0.48 克)加入到处于 THF(15 毫升)中的干燥的焙烧过的 MCM-41(2.0 克)中并搅拌 1 小时。把溶液冷却到-78°C, 并与 3-溴丙基三氯硅烷(1.10 克)混合。使混合物缓慢升到室温并再搅拌 8 小时。随后将混合物在 50°C 下搅拌 1 小时, 滤出活化的载体 MCM-41 并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而纯化。最后, 将载体减压干燥。

- 10 分析: C, 4.70; H, 0.87

b)与(S)-2-氨基-1-乙基吡咯烷偶联

将处于 THF(15 毫升)中的活化载体 MCM-41(700 毫克)与胺(0.15 毫升)一起在 50°C 下加热 20 小时, 之后, 过滤产物并通过使用 THF 进行 Soxhlet 萃取而纯化。最后, 将产物减压干燥。

- 15 分析: C, 9.82; H, 2.0; N, 1.51;

c)与钌络合

- 在 Schlenk 容器中, 将[RhCl(cod)]₂(30 毫克, 0.06 毫摩尔)和 AgBF₄(30 毫克, 0.15 毫摩尔)溶于 THF(10 毫升)中并搅拌 1 小时。把溶液过滤, 与 b)步所得改性的 MCM-41 混合并搅拌 4 小时, 过滤白色固体, 用 THF(4X20 毫升)洗涤并
20 减压干燥。

分析: C, 12.45; H, 2.45; N, 1.60

¹⁹F MAS NMR 谱证实存在 BF₄⁻阴离子。

实施例 9-15

- 25 在不对称加氢中使用催化剂的一般过程

在由不锈钢制成的容量为 150 毫升的高压釜中进行不对称加氢。在每一种情况下, 均将 10 毫克均相催化剂或 50 毫克固定的催化剂在惰性气氛下转移到高压釜中。

- 加入苯基乙醛酸甲酯(0.5 克), 甲醇(30 克)和内标(环十二烷)并封闭高压釜。
30 随后通过用氮气吹扫三次对高压釜及其进料口和出料口进行惰化, 并且为试验

密封性, 最终将其置于 5 巴的氢压下。之后, 将氢压增加到 20 巴, 把高压釜置于反应温度(313K)下并用机械搅拌器以 400rpm 的速率搅拌内容物。

使用小型自动取样阀取内容物样品以便能检测反应进程。在反应结束时, 将高压釜在冰浴中冷却 2 小时并解除压力, 通过使用手性柱(ChiralDEX, 5 20mX0.25mm)的气相色谱(GC, Varian, 型号 3400 CX)鉴别产品。

加氢试验的结果汇总于下表中。

实施例	催化剂来自于 如下实施例	温度, °C	反 应 时 间, h	转 化 率, %	ee, %
9	1(用于对比)	40	2	97.3	0
10	1(用于对比)	40	24	99.0	0
11	2	40	2	99.1	94.5
12	5(用于对比)	40	2	82.0	0
13	7(用于对比)	40	2	94.0	0
14	8	40	2	97.7	77.5
15	8	40	24	98.6	80.4