



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111417618 B

(45) 授权公告日 2023.06.30

(21) 申请号 201880074050.0

(22) 申请日 2018.11.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111417618 A

(43) 申请公布日 2020.07.14

(30) 优先权数据
201711041030 2017.11.16 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/081257 2018.11.14

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/096860 EN 2019.05.23

(73) 专利权人 先正达参股股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·杜梅尼尔 T·斯梅杰卡尔

B·P·米施拉

V·R·格帕尔萨慕斯拉姆

E·戈迪诺 A·C·欧苏利万

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 张敏

(51) Int.Cl.
C07C 209/26 (2006.01)
C07C 211/40 (2006.01)
C07C 45/44 (2006.01)
C07C 45/35 (2006.01)
C07C 45/54 (2006.01)
C07C 49/467 (2006.01)
C07D 213/803 (2006.01)

(56) 对比文件
JP 2017522343 A, 2017.08.10

审查员 李鹏云

权利要求书5页 说明书45页

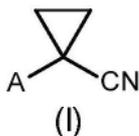
(54) 发明名称

用于制备富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺和环丁烷酰胺的方法

(57) 摘要

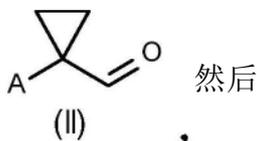
本发明涉及一种用于制备富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺和环丁烷酰胺的方法,所述方法通过使(a)环丙基腈反应成环丙基醛,(b)进一步反应成环丁酮,或(d')进一步反应成烯胺,(c)进一步反应成富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺或(d)进一步反应成烯胺和(e)富含对映异构体和非对映异构体的环丁基酰胺以获得(f)富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺,并且(g)进一步反应成富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷酰胺。

1. 一种用于制备富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷酰胺的方法,所述方法包括
(a) 将具有式(I)的化合物的腈部分还原成醛

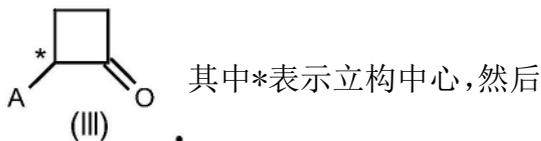


其中A选自芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和 C_3-C_7 -环烷基,所述芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和 C_3-C_7 -环烷基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代:卤素、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷基硫烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基硫烷基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基磺酰基、 C_2-C_6 -卤代烯基和 C_2-C_6 -卤代炔基;

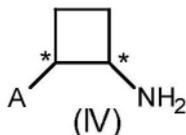
其中所述具有式(I)的化合物的腈部分的还原是通过应用 H_2 和金属催化剂部分氢化成相应的中间体亚胺,后跟随后续水解成所述具有式(II)的化合物来进行的



(b) 使所述具有式(II)的化合物在选自 $AlCl_3$ 和 $GaCl_3$ 的路易斯酸的存在下反应,以获得具有式(III)的化合物

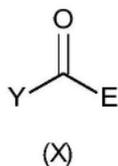


(c) 使具有式(III)的化合物与铵盐和 H_2 在手性过渡金属催化剂的存在下反应,以获得具有式(IV)的富含对映异构体和非对映异构体的胺,



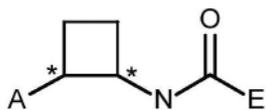
其中*表示立构中心,并且然后

使所述具有式(IV)的胺进一步与具有式(X)的化合物反应



其中Y是合适的离去基团,R是 C_1-C_6 -烷基,并且E选自芳基、杂芳基、氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和 C_3-C_7 -环烷基,所述芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和 C_3-C_7 -环烷基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代:卤素、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷基硫烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基硫烷基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、

C₁-C₆-烷基磺酰基、C₁-C₆-卤代烷基磺酰基、C₂-C₆-卤代烯基和C₂-C₆-卤代炔基；
以形成具有式(VII)的富含对映异构体和非对映异构体的酰胺



(VII)

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中,

A和E选自芳基和杂芳基, 所述芳基和杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、氰基、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-烷氧基和C₁-C₆-卤代烷氧基。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中,

A是苯基并且E是杂芳基, 所述苯基和杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、氰基、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-烷氧基和C₁-C₆-卤代烷氧基。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其中Y是OH、OR或卤素。

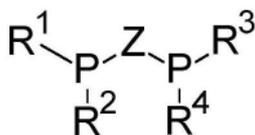
5. 根据权利要求4所述的方法, 其中Y是氯。

6. 根据权利要求1所述的方法, 其中,

在步骤(b)中添加相对于所述具有式(II)的化合物1.0-1.5摩尔当量的AlCl₃或GaCl₃。

7. 根据权利要求1所述的方法, 其中,

步骤(c)中的所述手性过渡金属催化剂包括选自Ru、Rh、Ir和Pd的过渡金属, 和具有通式(VIII)的含二齿磷的手性配体



(VIII)

其中Z是连接基团并且R¹、R²、R³和R⁴独立地选自芳基、杂芳基、C₁-C₆-烷基和C₁-C₆-环烷基, 其中的每一项是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷基和卤素。

8. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述过渡金属是Ru。

9. 根据权利要求7所述的方法, 其中,

所述连接基团Z选自(R和S)-1,1'-联萘、(R和S)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯、(R和S)-2,2',6,6'-四甲氧基-3,3'-联吡啶、(R和S)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯、(R和S)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯、2,2'-双-[(R)-cx-(二甲基氨基)苄基]二茂铁、二茂铁基甲基、二茂铁、苯和乙基。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述连接基团Z选自(R和S)-1,1'-联萘。

11. 根据权利要求7或9所述的方法, 其中, 所述手性配体选自

(R)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,

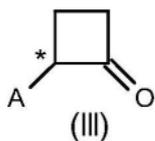
(R)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘,

- (R)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘,
 (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
 (R)-5,5'-双[二[3,5-二甲苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
 (R)-5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
 (S)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二噁英,
 (R)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-3,3'-联吡啶,
 (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
 (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯,
 (R)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-联-1,4-苯并二噁英,
 (R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,
 (R)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,
 (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-2,2,2',2'-四氟-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
 (S)-1-[(S)-1-[二(3,5-二甲苯基)膦基]乙基]-2-[2-[二(3,5-二甲苯基)膦基]苯基]二茂铁,
 以及
 (S)-1-[(S)-1-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁。

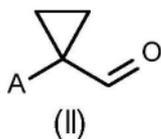
12. 根据权利要求7所述的方法, 其中,

所述手性过渡金属催化剂选自[RuCl(对伞花烃)((S)-DM-SEGPHOS)]Cl、[RuCl(对伞花烃)((R)-DM-SEGPHOS)]Cl、[NH₂Me₂][(RuCl((R)-xylbinap))₂(u-Cl)₃]、[NH₂Me₂][(RuCl((S)-xylbinap))₂(u-Cl)₃]、Ru(OAc)₂[(R)-binap]、Ru(OAc)₂[(S)-binap]、Ru(OAc)₂[(R)-xylbinap]、Ru(OAc)₂[(S)-xylbinap]、RuCl₂[(R)-xylbinap] [(R)-daipen]、RuCl₂[(S)-xylbinap] [(S)-daipen]、RuCl₂[(R)-xylbinap] [(R,R)-dpen] 以及 RuCl₂[(S)-xylbinap] [(S,S)-dpen]。

13. 一种用于制备具有式(III)的化合物的方法,



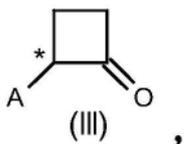
其中A是如在权利要求1至3中任一项中所定义的并且*表示立构中心, 所述方法包括使具有式(II)的化合物



与选自AlCl₃和GaCl₃的路易斯酸反应。

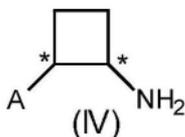
14. 根据权利要求13所述的方法, 其中, 添加相对于所述具有式(II)的化合物1.0-1.5摩尔当量的AlCl₃或GaCl₃。

15. 根据权利要求13至14中任一项所述的方法, 其中, 使所述具有式(III)的化合物



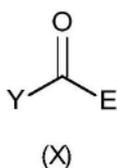
其中A是如在权利要求1至3中任一项中所定义的并且*表示立构中心，

进一步与铵盐和 H_2 在手性过渡金属催化剂的存在下反应，以获得具有式(IV)的富含对映异构体和非对映异构体的胺，



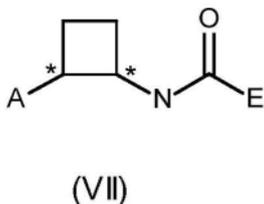
其中*表示立构中心，并且然后

使所述具有式(IV)的胺进一步与具有式(X)的化合物反应



其中Y是合适的离去基团，R是 C_1-C_6 -烷基，并且E选自芳基、杂芳基、氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和 C_3-C_7 -环烷基，所述芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和 C_3-C_7 -环烷基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代：卤素、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷基硫烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基硫烷基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基磺酰基、 C_2-C_6 -卤代烯基和 C_2-C_6 -卤代炔基；

以形成所述具有式(VII)的富含对映异构体和非对映异构体的酰胺

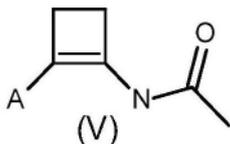


16. 根据权利要求15所述的方法，其中Y是OH、OR或卤素。

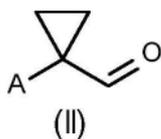
17. 根据权利要求16所述的方法，其中Y是氯。

18. 根据权利要求15所述的方法，其中，所述手性过渡金属催化剂是如在权利要求7至12中任一项所定义的。

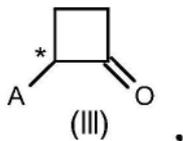
19. 一种用于制备具有式(V)的化合物的方法，



其中A是如在权利要求1至3中任一项中所定义的，所述方法包括使具有式(II)的化合物



在选自 AlCl_3 和 GaCl_3 的路易斯酸的存在下反应,以获得具有式(III)的化合物



并且进一步使所述具有式(III)的化合物与乙腈和合适的添加剂反应,其中所述添加剂选自酰氯、酸酐或酯。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述添加剂选自乙酰氯、乙酸异丙烯酯、4-甲氧基苯甲酰氯和对甲氧基苯甲酸酐。

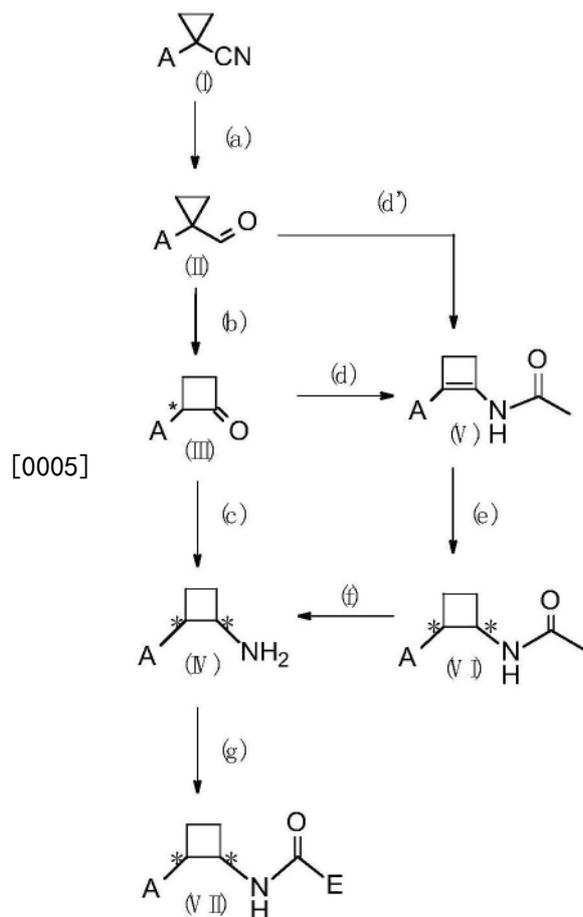
用于制备富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺和环丁烷酰胺的方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺和环丁烷酰胺的方法,所述方法通过使(a)环丙基腈反应成环丙基醛, (b)进一步反应成环丁酮,或(d')进一步反应成烯胺, (c)进一步反应成富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺,或(d)进一步反应成烯胺和(e)富含对映异构体和非对映异构体的环丁基酰胺以获得(f)富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺,并且(g)进一步反应成富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷酰胺。

[0002] 本发明涉及一种用于根据以下方案1制备富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺和环丁烷酰胺的方法。

[0003] 方案1的具有式(VII)的化合物的制备方法已经描述于W02013/143811和W02015/003951中。本发明涉及制备具有式(VII)的化合物的改进方法,特别是涉及方法步骤(a)、(b)、(c)、(d)、(d')、(e)、(f)和(g)。

[0004] 方案1:



[0006] 其中A选自芳基、杂芳基、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基和C₃-C₇-环烷基,所述芳基、杂芳基、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基和C₃-C₇-环烷基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代:卤素、氰基、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-烷氧

基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷基硫烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基硫烷基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基磺酰基、 C_2-C_6 -卤代烯基和 C_2-C_6 -卤代炔基；并且其中E选自芳基、杂芳基、氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和 C_3-C_7 -环烷基，所述芳基、杂芳基、氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、和 C_3-C_7 -环烷基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代：卤素、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷基硫烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基硫烷基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基磺酰基、 C_2-C_6 -卤代烯基和 C_2-C_6 -卤代炔基，并且其中星号*表示立构中心。

[0007] 优选地，方案1中的A和E选自芳基和杂芳基，所述芳基和杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代：卤素、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和 C_1-C_6 -卤代烷氧基。更优选地，A是苯基并且E是杂芳基，所述苯基和杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代：卤素、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和 C_1-C_6 -卤代烷氧基。甚至更优选地，A是被一个或两个卤素取代的苯基并且E是被一个 C_1-C_6 -卤代烷基取代的吡啶基，特别地A是被两个氯取代的苯基并且E是被三氟甲基取代的3-吡啶基，更特别地A是2,4-二氯苯基并且E是(2-三氟甲基)-吡啶-3-基。

[0008] 在本发明的第一方面，提供了一种用于制备具有式(II)的化合物的方法(a)，所述方法包括将具有式(I)的化合物的腈部分还原成醛，其中所述具有式(I)的化合物的腈部分的还原是通过应用 H_2 和金属催化剂或金属氢化物部分氢化成相应的中间体亚胺，后跟随后续水解成具有式(II)的化合物(其中A是如以上方案1中所定义的)来进行的。特别地，所述金属催化剂选自Pd/C(钯碳)(a1)和拉内镍(Ra/Ni)(a2)，所述金属氢化物选自DIBAL(二异丁基氢化铝)(a3)和REDAL(双(2-甲氧基乙氧基)铝氢化钠)(a4)。

[0009] 反应(a)的典型反应参数如下：

[0010] (a1)使用Pd/C将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物：

[0011] 将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物典型地在以下项的存在下进行： H_2 ，催化剂如在合适的支撑物或载体材料上的钯，任选地溶剂如醇或烃，特别是MeOH(甲醇)、甲苯或甲基环己烷，有机酸或无机酸，特别是HCl或三氟乙酸，以及水。

[0012] 方案1的方法(a1)的优选反应参数如下：

[0013] 反应(a1)优选地在 $-10^{\circ}C$ 与 $150^{\circ}C$ 之间、更优选在 $0^{\circ}C$ 与 $50^{\circ}C$ 之间、甚至更优选在约 $5^{\circ}C$ 的温度下进行。

[0014] 反应容器内的氢气压力可以在0.1与100巴之间，优选在0.1与20巴之间，更优选在0.5与3巴之间。

[0015] 优选地将相对于具有式(I)的化合物1-35摩尔当量、更优选在2-16摩尔当量之间并且甚至更优选在3-6摩尔当量之间的水加入反应混合物。

[0016] 优选地将相对于具有式(I)的化合物1-50摩尔当量、更优选在2-30摩尔当量之间并且甚至更优选在4-20摩尔当量之间的酸加入反应混合物。

[0017] 在合适的支撑物或载体材料上的钯：特别地，添加相对于具有式(I)的化合物在0.001与1.0摩尔当量之间的Pd/C。更特别地，添加相对于具有式(I)的化合物在0.001与

0.01摩尔当量之间的Pd/C。

[0018] 优选的条件是这样的,具有式(I)的化合物的浓度是按总反应混合物的重量计1%-30%。

[0019] (a2)使用拉内镍(Ra/Ni)将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物:

[0020] 将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物典型地在以下项的存在下实现:H₂、拉内镍催化剂、有机酸(特别是乙酸或三氟乙酸)、任选地催化剂钝化添加剂(特别是吡啶或喹啉)、以及水。

[0021] 方案1的方法(a2)的优选反应参数如下:

[0022] 反应(a2)优选地在-10°C与150°C之间、更优选在0°C与50°C之间、甚至更优选在约25°的温度下进行。

[0023] 反应容器内的氢气压力可以是在0.1与100巴之间,优选在0.1与20巴之间,更优选在0.5与3巴之间。

[0024] 优选地将相对于具有式(I)的化合物1-60摩尔当量、更优选在2-40摩尔当量之间并且甚至更优选在5-12摩尔当量之间的水加入反应混合物。

[0025] 优选地将相对于具有式(I)的化合物1-66摩尔当量的酸加入反应混合物。

[0026] 任选地将相对于具有式(I)的化合物0.1-25摩尔当量的催化剂钝化添加剂加入反应混合物。

[0027] Ra/Ni:特别地,添加相对于具有式(I)的化合物在0.01与1.0摩尔当量之间、优选0.1-0.5摩尔当量的Ra/Ni催化剂。

[0028] 优选的条件是这样的,具有式(I)的化合物的浓度是按反应混合物的重量计1%-30%。

[0029] (a3)使用DIBAL将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物:

[0030] 将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物典型地在DIBAL和有机溶剂的存在下实现,接着酸处理。

[0031] 反应(a3)的合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂:醚类或氯化化的和非氯化化的烃类或芳烃(aromatic)类。合适的溶剂包括但不限于二氯甲烷、四氢呋喃、己烷、庚烷、二甲苯、甲苯和环己烷。优选的溶剂是甲苯和邻-二甲苯。

[0032] 方案1的方法(a3)的优选反应参数如下:

[0033] 反应(a3)优选地在-20°C与100°C之间、更优选在-10°C与20°C之间、甚至更优选在约0°的温度下进行。

[0034] 优选地将相对于具有式(I)的化合物1-2摩尔当量的DIBAL加入反应混合物。

[0035] 优选的反应条件是这样的,具有式(I)的化合物的浓度是按反应混合物的重量计1%-30%。

[0036] (a4)使用REDAL将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物:

[0037] 将具有式(I)的化合物转化为具有式(II)的化合物典型地在REDAL和有机溶剂的存在下实现,优选接着酸处理。

[0038] 合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂:醚类或非氯化化的烃类或芳烃类。合适的溶剂包括但不限于THF(四氢呋喃)二甲苯和甲苯。优选的溶剂是甲苯和THF。

[0039] 方案1的方法(a4)的优选反应参数如下:

[0040] 反应(a4)优选地在-20℃与100℃之间、更优选在-10℃与25℃之间、甚至更优选从0℃-25℃的温度下进行。

[0041] 优选地将相对于具有式(I)的化合物0.5-1.2摩尔当量的REDAL加入反应混合物。

[0042] 优选的条件是这样的,具有式(I)的化合物的浓度是按反应混合物的重量计1%-35%。

[0043] 应当理解的是,方法(a1)、(a2)、(a3)和(a4)中的每一个的任何优选的特征可以分别与方法(a1)、(a2)、(a3)和(a4)的一个或多个其他优选的特征组合。

[0044] 在本发明的第二方面,提供了一种用于制备具有式(III)的化合物的方法(b),所述方法包括使具有式(II)的化合物在合适的路易斯酸的存在下反应,并且其中A是如以上方案1中所定义的。特别地,所述路易斯酸选自 $AlCl_3$ 和 $GaCl_3$,优选 $AlCl_3$ 。优选地,方法(b)是在惰性条件下(如在氮气下)且在合适的溶剂中进行的。

[0045] 本领域技术人员理解的是,方案1的反应(b)是在合适的溶剂中进行的。合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂:氯化的烃类或氯化的芳烃类。合适的溶剂包括但不限于二氯甲烷、氯苯或二氯苯。优选的溶剂是氯化芳烃溶剂,特别是二氯苯和氯苯。

[0046] 方案1的方法(b)的优选反应参数如下:

[0047] 反应(b)优选地在0℃与100℃之间、更优选在20℃与80℃之间、更优选从50℃-60℃的温度下进行。

[0048] 优选地将相对于具有式(II)的化合物1.0-1.5摩尔当量的 $AlCl_3$ 或 $GaCl_3$ 加入反应混合物。

[0049] 具有式(II)的化合物的浓度优选地是按反应混合物的重量计1%-40%。

[0050] 方法(b)的方法条件已经示出是特别有效的,即它们导致具有式(III)的化合物产率更高。

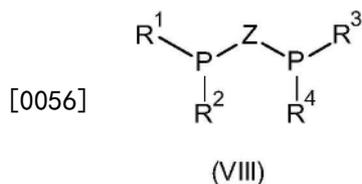
[0051] 将理解的是,方法(b)的任何优选的特征可以与方法(b)的一个或多个其他任选的特征组合。

[0052] 在本发明的第三方面,提供了一种用于制备富含对映异构体和非对映异构体的环丁烷胺的方法(c),所述方法包括使具有式(III)的化合物与铵盐和 H_2 在手性过渡金属催化剂的存在下反应,并且其中A是如以上方案1中所定义的。任选地,添加一种或多种添加剂到反应混合物中。

[0053] 所述手性过渡金属催化剂包括选自Ru、Rh、Ir和Pd的过渡金属和手性配体。

[0054] 手性配体是本领域中已知的并且可以在本发明中使用,实例在《催化的不对称合成》(Catalytic asymmetric synthesis),Iwao Ojima,第三版,Wiley-VCH 2010以及其中引用的文献中给出;本领域技术人员已知的典型类别包括但不限于TADDOL($\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -四芳基-2,2-二取代的1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇)、DUPHOS(磷杂环戊烷配体)、BOX(双(噁唑啉)配体)、BINAP(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)、BINOL(1,1'-联-2-萘酚)、DIOP(2,3-0-异亚丙基-2,3-二羟基-1,4-双(二苯基膦基)丁烷)、WALPHOS、TANIAPHOS、MANDYPHOS、CHENPHOS、JOSIPHOS、BIPHEMP、MeO-BIPHEP、SEGPHOS、CHIRAPHOS、PPHOS、TUNEPHOS以及SYNPHOS。

[0055] 优选地,手性配体是具有通式(VIII)的含磷二齿配体



[0057] 其中Z是连接基团并且R¹、R²、R³和R⁴独立地选自芳基、杂芳基、C₁-C₆-烷基和C₁-C₆-环烷基, 其中的每一项是未经取代的或经取代的。R¹、R²、R³和R⁴的典型取代基选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。优选地, 所述连接基团Z选自(R或S)-1,1'-联萘、(R或S)-4,4'-二-1,3-苯并间二氧杂环戊烯、(R或S)-2,2',6,6'-四甲氧基-3,3'-联吡啶、(R或S)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯、(R或S)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯、2,2'-双-[(R或S)-cx-(二甲基氨基)苄基]二茂铁、二茂铁基甲基、二茂铁、苯以及乙基。更优选地, 具有式(VIII)的二齿配体选自BINAP、WALPHOS、JOSIPHOS、TANIAPHOS、MANDYPHOS、CHENPHOS、MeO-BIPHEP、PPHOS、DUPHOS、TUNEPHOS、SYNPHOS和SEPGPHOS类别的配体。本发明中合适的手性配体包括但不限于

[0058] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0059] (S)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0060] (R)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0061] (S)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0062] (R)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘,

[0063] (S)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘,

[0064] (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0065] (S)-5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0066] (R)-5,5'-双(二[3,5-二甲苯基]膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0067] (S)-5,5'-双(二[3,5-二甲苯基]膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0068] (R)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二噁英,

[0069] (S)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二噁英,

[0070] (R)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二苯基膦基)-3,3'-联吡啶,

[0071] (S)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二苯基膦基)-3,3'-联吡啶,

[0072] (R)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-联吡啶,

[0073] (S)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-联吡啶,

[0074] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0075] (S)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0076] (R)-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯,

[0077] (S)-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯,

[0078] (R)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-联-1,4-苯并二噁英,

[0079] (S)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-联-1,4-苯并二噁英,

[0080] (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-2,2,2',2'-四氟-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0081] (S)-5,5'-双(二苯基膦基)-2,2,2',2'-四氟-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

- [0082] (R) - (-) -5,5'-双[二(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
- [0083] (S) - (+) -5,5'-双[二(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
- [0084] (S,S)Fc-1,1'-双[双(3,5-二甲基苯基)膦基]-2,2'-双[(S,S)C-(N,N-二甲基氨基)苯基甲基]二茂铁,
- [0085] (R,R)Fc-1,1'-双[双(3,5-二甲基苯基)膦基]-2,2'-双[(R,R)C-(N,N-二甲基氨基)苯基甲基]二茂铁,
- [0086] (R) -2,2'-双[双(3,5-二异丙基-4-二甲基氨基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0087] (S) -2,2'-双[双(3,5-二异丙基-4-二甲基氨基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0088] (S) -2,2'-双[双(3,4,5-三甲氧基苯基)膦基]-4,4',5,5',6,6'-六甲氧基-1,1'-联苯,
- [0089] (R) -2,2'-双[双(3,4,5-三甲氧基苯基)膦基]-4,4',5,5',6,6'-六甲氧基-1,1'-联苯,
- [0090] (R) -1-二苯基膦基-2-[(R) - (N,N-二甲基氨基) [2-(二苯基膦基)苯基]甲基]二茂铁,
- [0091] (S) -1-二苯基膦基-2-[(S) - (N,N-二甲基氨基) [2-(二苯基膦基)苯基]甲基]二茂铁,
- [0092] (R) - (+) -2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,
- [0093] (S) - (-) -2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,
- [0094] (R) -1-[(R) -1-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁,
- [0095] (S) -1-[(S) -1-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁,
- [0096] (R) -2,2'-双[双(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0097] (S) -2,2'-双[双(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0098] (R) -2,2'-双[二-3,5-二甲苯基膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0099] (S) -2,2'-双[二-3,5-二甲苯基膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0100] (R) -1-[(R) -1-(二苯基膦基)乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁,
- [0101] (S) -1-[(S) -1-(二苯基膦基)乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁,
- [0102] (R) -2,2'-双(二-对二甲基氨基苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0103] (S) -2,2'-双(二-对二甲基氨基苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0104] (R) -2,2'-双[双(3,5-二叔丁基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0105] (S) -2,2'-双[双(3,5-二叔丁基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0106] (R) -1-[(R) -1-[二(3,5-二甲苯基)膦基]乙基]-2-[2-[二(3,5-二甲苯基)膦基]

苯基]二茂铁,

[0107] (S)-1-[(R)-1-[二(3,5-二甲苯基)膦基]乙基]-2-[2-[二(3,5-二甲苯基)膦基]苯基]二茂铁,

[0108] (R)-2,2'-双(二-间二甲基氨基苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0109] (S)-2,2'-双(二-间二甲基氨基苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0110] (R)-2,2'-双[双(3,5-二异丙基-4-二甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0111] (S)-2,2'-双[双(3,5-二异丙基-4-二甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0112] (-)-1,2-双[(2S,5S)-2,5-二异丙基磷杂环戊烷基(phospholano)]苯,

[0113] (+)-1,2-双[(2R,5R)-2,5-二异丙基磷杂环戊烷基]苯,

[0114] (R)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0115] (S)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0116] (R)-2,2'-双(二-6-甲氧基-2-萘基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0117] (S)-2,2'-双(二-6-甲氧基-2-萘基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0118] (R)-2,2'-双[双(3,5-二异丙基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0119] (S)-2,2'-双[双(3,5-二异丙基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0120] 1-二环己基膦基-1'-[(S)_P-[(S)_{Fc}-2-[(R)_C-1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁,

[0121] 1-二环己基膦基-1'-[(R)_P-[(R)_{Fc}-2-[(S)_C-1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁。

[0122] 优选的手性配体选自

[0123] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0124] (S)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0125] (R)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0126] (S)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘,

[0127] (R)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘,

[0128] (S)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘,

[0129] (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0130] (S)-5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0131] (R)-5,5'-双(二[3,5-二甲苯基]膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0132] (S)-5,5'-双(二[3,5-二甲苯基]膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0133] (R)-5,5'-双(二[3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基]膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0134] (S)-5,5'-双(二[3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基]膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0135] (R)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二噁英,

[0136] (S)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二噁英,

[0137] (R)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二苯基膦基)-3,3'-联吡啶,

- [0138] (S)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二苯基膦基)-3,3'-联吡啶,
- [0139] (R)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二[3,5-二甲苯基]膦基)-3,3'-联吡啶,
- [0140] (S)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二[3,5-二甲苯基]膦基)-3,3'-联吡啶,
- [0141] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0142] (S)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0143] (R)-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯,
- [0144] (S)-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯,
- [0145] (R)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-联-1,4-苯并二噁英,
- [0146] (S)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-联-1,4-苯并二噁英,
- [0147] (R)-(+) -2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,
- [0148] (S)-(-) -2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,
- [0149] (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-2,2,2',2'-四氟-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
- [0150] (S)-5,5'-双(二苯基膦基)-2,2,2',2'-四氟-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
- [0151] (R)-1-[(R)-1-[二(3,5-二甲苯基)膦基]乙基]-2-[2-[二(3,5-二甲苯基)膦基]苯基]二茂铁,
- [0152] (S)-1-[(S)-1-[二(3,5-二甲苯基)膦基]乙基]-2-[2-[二(3,5-二甲苯基)膦基]苯基]二茂铁,
- [0153] (R)-1-[(R)-1-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁以及
- [0154] (S)-1-[(S)-1-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁。
- [0155] 更优选地,所述手性配体选自
- [0156] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,
- [0157] (R)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘,
- [0158] (R)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘,
- [0159] (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
- [0160] (R)-5,5'-双(二[3,5-二甲苯基]膦基)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
- [0161] (R)-5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,
- [0162] (S)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二噁英,
- [0163] (R)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-联吡啶,
- [0164] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,
- [0165] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯,
- [0166] (R)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-联-1,4-苯并二噁英,
- [0167] (R)-(+) -2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,
- [0168] (R)-(+) -2,2'-双(二-3,5-二甲苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘,

[0169] (R)-5,5'-双(二苯基膦基)-2,2,2',2'-四氟-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯,

[0170] (S)-1-[(S)-1-[二(3,5-二甲苯基)膦基]乙基]-2-[2-[二(3,5-二甲苯基)膦基]苯基]二茂铁,

[0171] 以及

[0172] (S)-1-[(S)-1-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁。

[0173] 甚至更优选地,所述手性配体是(R)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联苯。

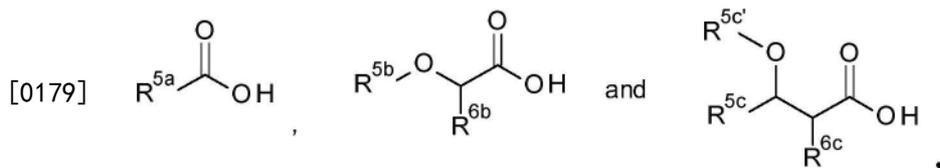
[0174] 过渡金属催化剂可以由预先形成的络合物组成。此类预先形成的络合物一般可以通过使手性配体与合适的过渡金属前体化合物反应来形成。

[0175] 因此获得的络合物然后可以作为催化剂在方案1的方法(c)中使用。过渡金属前体化合物包括至少选自Ru、Rh、Ir和Pd的过渡金属,并且典型地包括容易被手性配体取代的配体,或者其可以包括容易被氢化去除的配体。优选的过渡金属催化剂是Ru络合物。

[0176] 合适的过渡金属前体化合物包括但不限于 RuCl_3 、 $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、 $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-苯})]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-伞花烃})]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-均三甲苯})]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-六甲基苯})]_2$ 、 $[\text{RuBr}_2(\eta_6\text{-苯})]_2$ 、 $[\text{RuI}_2(\eta_6\text{-苯})]_2$ 、反式- $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{COD})$ (其中 $\text{COD}=1,5\text{-环辛二烯}$)、 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{甲基烯丙基})_2$ 、 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{三氟乙酸盐})_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})_2(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{OAc})_2$ 。优选的过渡金属前体化合物选自 $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-苯})]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-伞花烃})]_2$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{COD})$ 、 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{甲基烯丙基})_2$ 以及 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{三氟乙酸盐})_2$ 。

[0177] 预先形成的Ru催化剂络合物的实例包括但不限于 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})((\text{S})\text{-DM-SEGPHOS})\text{Cl}]$ 、 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})((\text{R})\text{-DM-SEGPHOS})\text{Cl}]$ 、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{S})\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-binap}]$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{S})\text{-binap}]$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-xylbinap}]$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{S})\text{-xylbinap}]$ 、 $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-daipen}]$ 、 $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-daipen}]$ 、 $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{R},\text{R})\text{-dpn}]$ 、 $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S},\text{S})\text{-dpn}]$ 。优选的Ru催化剂络合物选自 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})((\text{R})\text{-xylbinap})\text{Cl}]$ 、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-xylbinap}]$ 、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-H8-binap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 、 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})((\text{R})\text{-H8-binap})\text{Cl}]$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-H8-binap}]$ 、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-H8-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 、 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})((\text{R})\text{-H8-xylbinap})\text{Cl}]$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-H8-xylbinap}]$ 、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{S})\text{-1-}[(\text{S})\text{-1-}[\text{双}[3,5\text{-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 、 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})((\text{S})\text{-1-}[(\text{S})\text{-1-}[\text{双}[3,5\text{-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁})\text{Cl}]$ 以及 $(\text{S})\text{-1-}[(\text{S})\text{-1-}[\text{双}[3,5\text{-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁}$ 。更优选的Ru催化剂络合物选自 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ 和 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-xylbinap}]$ 。

[0178] 如以上所述,方案1中的方法(c)还要求铵盐的存在。铵盐可以通过添加氨和合适的酸来原位生成。特别地,这些酸选自具有下式的化合物

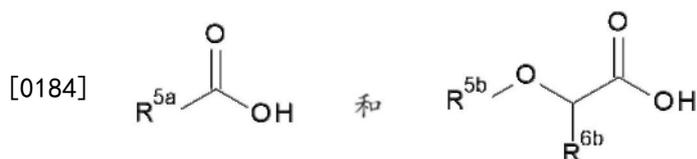


[0180] 其中, R^{5a} 选自 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -杂环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- $NR^{5a1}R^{5a2}$ 、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基, 所述 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -杂环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、OH、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和 C_1 - C_6 -卤代烷氧基; R^{5a1} 和 R^{5a2} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

[0181] R^{5b} 和 $R^{5c'}$ 选自氢、 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)C(=O)OH、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基, 所述 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和 C_1 - C_6 -卤代烷氧基;

[0182] R^{5c} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基, 所述 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和 C_1 - C_6 -卤代烷氧基。

[0183] 特别地, 这些酸选自具有下式的化合物



[0185] R^{5a} 选自 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -杂环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基, 所述 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -杂环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、OH、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和 C_1 - C_6 -卤代烷氧基;

[0186] R^{5b} 选自 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基, 所述 C_1 - C_6 -烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)- C_3 - C_6 -环烷基、-(C_0 - C_3 -烷基)-芳基和-(C_0 - C_3 -烷基)-杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和 C_1 - C_6 -卤代烷氧基;

[0187] R^{6b} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、芳基和杂芳基, 所述 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、芳基和杂芳基是未经取代的或被一个或多个独立地选自以下项的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和 C_1 - C_6 -卤代烷氧基。

[0188] 更特别地, 酸选自乙酸、甲氧基乙酸、2-甲氧基丙酸、四氢呋喃-2-羧酸、邻甲氧基苯甲酸、对甲氧基苯甲酸、苯氧基乙酸、2-呋喃-羧酸、对氯苯氧基乙酸、水杨酸、4-叔丁基苯氧基乙酸以及氯乙酸, 甚至更特别地, 苯氧基乙酸。

[0189] 预先形成的铵盐也可以添加到反应混合物中。特别地,铵盐选自乙酸铵、2-甲氧基丙酸铵、四氢呋喃-2-羧酸铵、邻甲氧基苯甲酸铵、对甲氧基苯甲酸铵、氯乙酸铵、甲氧基乙酸铵、苯氧基乙酸铵、对氯苯氧基乙酸铵、4-叔丁基苯氧基乙酸铵、呋喃-2-羧酸铵以及水杨酸铵,更特别地,苯氧基乙酸铵。

[0190] 本领域技术人员理解的是,方案1的方法(c)是在合适的溶剂中进行的。合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂:醇类、醚类、氯化化的或非氯化化的烃类和芳烃类。合适的溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、2,2,2-三氟乙-1-醇、二氯甲烷和甲苯。合适的溶剂是醇,特别是甲醇。

[0191] 方案1的方法(c)是在氢气(H₂)的存在下进行的。反应容器内的氢气压力可以是在1与500巴之间、特别地在1与250巴之间、更特别地在1与50巴之间、甚至更特别地在5与30巴之间。

[0192] 典型地,方案1的反应(c)的温度是在0°C与150°C之间、优选在30°C与120°C之间、更优选在50°C与100°C之间、甚至更优选在70°C与90°C之间。

[0193] 添加剂也可以添加到方案1的方法(c)中。合适的添加剂可以选自铵盐、氨、酸、干燥剂(像分子筛和硫酸镁)、碘和醇。可以添加的添加剂的实例包括但不限于氯乙酸、三氟乙酸、甲氧基乙酸、水杨酸、苯氧基乙酸、呋喃-2-羧酸、2-甲氧基苯甲酸、N-甲基甘氨酸、乙酸、溴化铵、氯化铵、碘、2,2,2-三氟乙醇、硫酸镁、分子筛材料。优选的添加剂是铵盐或酸铵,例如卤素铵,如NH₄Cl,或羧酸,如苯氧基乙酸。

[0194] 技术人员应理解,反应混合物的pH可能影响反应结果。典型地,反应混合物的pH是在2与7之间、优选在4与7之间、并且甚至更优选在6与7之间。

[0195] 方案1的方法(c)的优选方法参数如下:

[0196] 将过渡金属催化剂以相对于具有式(III)的化合物0.0001至0.1摩尔当量的量添加到反应混合物中。特别地,添加相对于具有式(III)的化合物在0.0005与0.01摩尔当量。

[0197] 过渡金属催化剂可以通过添加手性配体和过渡金属前体到反应混合物中来预形成或原位形成。技术人员完全知道过渡金属催化剂的原位形成,例如在EP 1153908A2中所披露的。

[0198] 优选地将(i)相对于具有式(III)的化合物1-10摩尔当量的预形成的铵盐或将(ii)相对于具有式(III)的化合物1-10摩尔当量的氨和相应的酸以原位形成铵盐加入反应混合物中。

[0199] 具有式(III)的化合物的浓度优选地是按反应混合物的重量计1%-30%。

[0200] 任选地,将相对于具有式(III)的化合物0.01-2摩尔当量的一种或多种添加剂添加到反应混合物中。

[0201] 优选地,方法(c)提供了50%或更多、优选75%或更多,更优选80%或更多的e.e.的具有式(IV)的化合物的顺式立体异构体。更优选地,方法(c)提供了50%或更多、优选75%或更多,更优选80%或更多的e.e.(S,S)的具有式(IV)的化合物的顺式立体异构体。

[0202] 将理解的是,方法(c)的任何优选的特征可以与方法(c)的一个或多个其他任选的特征组合。

[0203] 在本发明的第四方面,提供了一种用于制备具有式(V)的化合物的方法(d),所述方法包括使具有式(III)的化合物与乙腈在路易斯酸或布朗斯台德酸和合适的添加剂的存

在下反应,并且其中A是如以上方案1中所定义的。

[0204] 方案1的方法(d)是在乙腈或合适的溶剂中进行的。合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂:氯化的烃类或芳烃类。合适的溶剂包括但不限于二氯甲烷、氯苯或二氯苯。优选的溶剂是氯化芳烃,特别是1,2-二氯苯。

[0205] 合适的路易斯酸或布朗斯台德酸包括但不限于 AlCl_3 、 GaCl_3 、 FeCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{HBF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、三氟甲磺酸、全氟丁磺酸(nonaflic acid)(全氟丁烷磺酸)、 MeSO_3H 以及伊顿试剂(Eaton's reagent)(7.7wt%五氧化二磷在甲磺酸中)。

[0206] 合适的添加剂可以是酰氯、酸酐或酯。可以添加的添加剂的实施例包括但不限于乙酰氯、乙酸异丙烯酯、4-甲氧基苯甲酰氯和对甲氧基苯甲酸酐。

[0207] 方案1的方法(d)的优选反应参数如下:

[0208] 优选的是在 0°C 与 100°C 之间的反应(d)的温度,更优选在 20°C 与 80°C 之间,甚至更优选在约 50°C 。

[0209] 优选地将相对于具有式(III)的化合物的1.0-2.5摩尔当量的路易斯酸或布朗斯台德酸加入反应混合物。

[0210] 优选地将相对于具有式(III)的化合物1-10摩尔当量的乙腈加入反应混合物。

[0211] 优选地将相对于具有式(III)的化合物0.25-2.0摩尔当量的添加剂加入反应混合物。

[0212] 具有式(III)的化合物的浓度优选地是按反应混合物的重量计1%-30%。

[0213] 将理解的是,方法(d)的任何优选的特征可以与方法(d)的一个或多个其他任选的特征组合。

[0214] 在本发明的第五方面,具有式(V)的化合物可以通过方法(d')来制备,所述方法(d')是方法(b)和(d)的组合,不同的是化合物(III)没有被分离而是直接被转化成化合物(V)。将化合物(II)转化为化合物(III)是在如本发明的第二方面中所描述的路易斯酸的存在下实现的。将化合物(III)随后转化为化合物(V)通过添加乙腈和如本发明的第四方面中所描述添加剂来实现。优选地,方法(d')是在惰性条件下(如在氮气下)且在合适的溶剂中进行的。

[0215] 本领域技术人员理解的是,方案1的方法(d)和(d')是在合适的溶剂中进行的。合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂:氯化的烃类或芳烃类。合适的溶剂包括但不限于二氯乙烷、氯苯或二氯苯。优选的溶剂是氯化芳烃,特别是1,2-二氯苯。

[0216] 合适的催化剂/路易斯酸包括但不限于 AlCl_3 和 GaCl_3 ,优选 AlCl_3 。

[0217] 合适的添加剂可以是酰氯、酸酐或酯。可以添加的添加剂的实施例包括但不限于乙酰氯、乙酸异丙烯酯、4-甲氧基苯甲酰氯或对甲氧基苯甲酸酐。

[0218] 方案1的方法(d')的优选反应参数对应于已经描述的用于将化合物(II)转化为化合物(III)(步骤b)以及将化合物(III)转化为化合物(V)(步骤d)(本发明的第二和第四方面)的优选反应条件。

[0219] 将理解的是,方法(d')的任何优选的特征可以与方法(d')和(d)的一个或多个其他任选的特征组合。

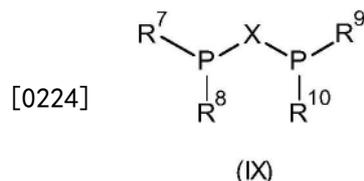
[0220] 在本发明的第六方面,提供了一种用于制备具有式(VI)的化合物的方法(e),所述方法包括使具有式(V)的化合物与 H_2 在类似于W0 2015/003951中已经披露的手性催化剂或

对映体富集的催化剂的存在下反应。

[0221] 手性过渡金属催化剂包括选自Ru和Rh的过渡金属以及手性配体。

[0222] 手性配体是本领域中已知的并且可以在本发明中使用,实例在《催化的不对称合成》(Catalytic asymmetric synthesis),Iwao Ojima,第三版,Wiley-VCH 2010以及其中引用的文献中给出;本领域技术人员已知的典型类别包括但不限于TADDOL($\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -四芳基-2,2-二取代的1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇)、DUPHOS(磷杂环戊烷配体)、BOX(双(噁唑啉)配体)、BINAP(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)、BINOL(1,1'-联-2-萘酚)、DIOP(2,3-0-异亚丙基-2,3-二羟基-1,4-双(二苯基膦基)丁烷)、WALPHOS、TANIAPHOS、MANDYPHOS、CHENPHOS、JOSIPHOS、BIPHEMP、MeO-BIPHEP、SEGPHOS、CHIRAPHOS、PPHOS、QUINOX-P、NORPHOS、TUNEPHOS以及SYNPHOS。

[0223] 优选地,手性配体是具有通式(IX)的含磷二齿配体



[0225] 其中X是连接基团并且 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 -烷基和 C_1 - C_6 -环烷基,其中的每一项是未经取代的或经取代的。优选地,所述连接基团X选自(R或S)-1,1'-联萘、(R或S)-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯、(R或S)-2,2',6,6'-四甲氧基-3,3'-联吡啶、(R或S)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯、(R或S)-4,4',6,6'-四甲氧基-1,1'-联苯、2,2'-双-[(R或S)-cx-(二甲基氨基)苄基]二茂铁、二茂铁基甲基、二茂铁、苯以及乙基。更优选地,具有式(IX)的二齿配体选自BINAP、MANDYPHOS、JOSIPHOS、MeO-BIPHEP、TANIAPHOS、CHENPHOS、QUINOX-P和DUPHOS类别的配体。

[0226] 本发明中合适的手性配体包括但不限于

[0227] (R)-1-[(S)-2-(二叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦,

[0228] (R,R)_{Fc}-1,1'-双[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]-2,2'-双[(S,S)_C-(N,N-二甲基氨基)苯基甲基]二茂铁,

[0229] (R)-1-[(S)-2-环己基膦基]二茂铁基]乙基双(2-甲基苯基)-膦,

[0230] (S)-1-二苯基膦基-2-[(S)-(N,N-二甲基氨基)[2-(二苯基膦基)苯基]甲基]二茂铁,

[0231] (R,R)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹喔啉,

[0232] (2S,3S)-(-)-2,3-双(二苯基膦基)二环[2.2.1]庚-5-烯,

[0233] (S)-2,2'-双(二异丙基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯,

[0234] (2S,4S)-(-)-2,4-双(二苯基膦基)戊烷,

[0235] 1,1'-双[(R)_P-(R)_{Fc}-2-[(S)_C-1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁,

[0236] 1-二环己基膦基-1'-[(S)_P-(S)_{Fc}-2-[(R)_C-1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁,

[0237] (R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲苯基)膦,

[0238] (R)_{Fc}-1-[(S)_P-叔丁基膦酰基]-2-[(S)-1-(二苯基膦基)乙基]二茂铁,

- [0239] (S)-1-[(R)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦，
- [0240] (S)-1-[(R)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦乙醇加合物，
- [0241] (R)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯，
- [0242] (R)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷，
- [0243] (R)-1-[(S)-2-[二(1-萘基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基膦，
- [0244] (S)-1-[(R)-2-[二(2-呋喃基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基膦，
- [0245] (R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦，
- [0246] (S)-1-[(R)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦，
- [0247] (R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦，
- [0248] (S)-1-[(R)-2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]二茂铁基]乙基二环己基膦，
- [0249] (S)-1-[(R)-2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基膦，
- [0250] (S)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘，
- [0251] (S)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯，
- [0252] (-)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯，
- [0253] (S,S)Fc-1,1'-双[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]-2,2'-双[(R,R)C-(N,N-二甲基氨基)苯基甲基]二茂铁，
- [0254] (R)-1-二苯基膦基-2-[(R)-(N,N-二甲基氨基)[2-(二苯基膦基)苯基]甲基]二茂铁，
- [0255] (R)-2,2'-双[双(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯，
- [0256] (S)-1-[(R)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲苯基)膦，
- [0257] (S,S)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹啉，
- [0258] (2S,3S)-(+)-2,3-双(二苯基膦基)丁烷，
- [0259] (S)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯，
- [0260] (S)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷，
- [0261] (S,S)-(+)-1,2-双(叔丁基甲基膦基)苯，
- [0262] (-)-1,2-双[(2S,5S)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基]苯，
- [0263] (+)-1,2-双[(2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]苯，
- [0264] (-)-1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]乙烷。
- [0265] 与Rh结合的优选手性配体选自
- [0266] (R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦，
- [0267] (R)-1-[(S)-2-环己基膦基]二茂铁基]乙基双(2-甲基苯基)-膦和
- [0268] (R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦。
- [0269] 与Ru结合的优选手性配体选自
- [0270] (S)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘，
- [0271] (-)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯，
- [0272] (S,S)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹啉，

[0273] (S,S) - (+) - 1,2-双(叔丁基甲基膦基)苯,
[0274] (-) - 1,2-双[(2S,5S) - 2,5-二甲基磷杂环戊烷基]苯,
[0275] (+) - 1,2-双[(2S,5S) - 2,5-二乙基磷杂环戊烷基]苯,
[0276] (S) - 1-[(R) - 2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基-膦,以及

[0277] (S) - 1-[(R) - 2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]二茂铁基]乙基二环己基膦。

[0278] 过渡金属催化剂可以由预先形成的络合物组成。此类预先形成的络合物一般可以通过使手性配体与合适的过渡金属前体化合物反应来形成。因此获得的络合物然后可以作为催化剂在方案1的方法(e)中使用。过渡金属前体化合物包括至少过渡金属Ru和Rh,并且典型地包括容易被手性配体取代的配体,或其可以包括容易被氢化去除的配体。

[0279] 合适的过渡金属前体化合物包括但不限于[Rh(COD)₂]O₃SCF₃、[Rh(COD)₂]BF₄、[Rh(COD)₂]BARF(其中BARF=四[3,5-双(三氟甲基)苯基]硼酸盐)、[Rh(nbd)₂]BF₄(其中nbd=降冰片二烯)、双(2-甲基烯丙基)(COD)钌、双(COD)四[μ-三氟乙酰基]二钌(II)水合物以及[Ru(COD)(2-甲基烯丙基)₂]。

[0280] 预先形成的Rh催化剂络合物的实例包括但不限于

[0281] [Rh(COD)((R) - 1-[(S) - 2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦)]BF₄,

[0282] [Rh(COD)((R) - 1-[(S) - 2-环己基膦基]二茂铁基]乙基双(2-甲基苯基)-膦)]BF₄,

[0283] [Rh(COD)((R) - 1-[(S) - 2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦)]BF₄,

[0284] [Rh(COD)((R) - 1-[(S) - 2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦)]O₃SCF₃,

[0285] [Rh(COD)((R) - 1-[(S) - 2-环己基膦基]二茂铁基]乙基双(2-甲基苯基)-膦)]O₃SCF₃,和

[0286] [Rh(COD)((R) - 1-[(S) - 2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦)]O₃SCF₃。

[0287] 方案1的方法(e)的优选反应参数:

[0288] 本领域技术人员理解的是,方案1的方法(e)是在合适的溶剂中进行的。合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂:醇类、醚类、酯类、氯化或非氯化的烃类或芳烃类。当使用Rh催化剂时,优选的溶剂选自甲醇、异丙醇和2,2,2-三氟乙-1-醇。优选的溶剂是醇,特别是三氟乙醇和异丙醇。当使用Ru催化剂时,优选的溶剂选自醇,特别是异丙醇。

[0289] 方案1的方法(e)是在氢气(H₂)的存在下进行的。反应容器内的氢气压力可以是在1与500巴之间、特别地在1与250巴之间、更特别地在1与50巴之间、甚至更特别地在10与50巴之间。

[0290] 典型地,方案1的方法(e)的温度是在0°C与150°C之间、优选在30°C与120°C之间、更优选在20°C与100°C之间、甚至更优选在25°C与60°C之间。

[0291] 添加过渡金属催化剂,其催化剂量是相对于具有式(V)的化合物在0.0001与0.1摩尔当量。特别地,添加相对于具有式(V)的化合物在0.0001与0.005摩尔当量之间的过渡金属催化剂。过渡金属催化剂可以通过添加手性配体和过渡金属前体到反应混合物中来预先形成或原位形成。

[0292] 具有式(V)的化合物的浓度优选地是按反应混合物的重量计1%-30%。

[0293] 所述方法 (e) 提供了具有式 (VI) 的富含对映异构体和非对映异构体的酰胺, 其具有 75% 或更多、优选 80% 或更多的 e.e. (对映异构体过量)。优选地, 方法 (e) 提供了 75% 或更多, 更优选 80% 或更多的 e.e. 的具有式 (IV) 的化合物的顺式对映异构体。

[0294] 将理解的是, 方法 (e) 的任何优选的特征可以与方法 (e) 的一个或多个其他任选的特征组合。

[0295] 在本发明的第七方面, 提供了一种用于制备具有式 (IV) 的化合物的方法 (f), 所述方法包括使具有式 (VI) 的化合物在酸或碱的条件下, 优选在酸的条件下反应。

[0296] 合适的酸包括但不限于 HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、甲磺酸、对-甲苯磺酸和三氟甲磺酸。

[0297] 本领域技术人员理解的是, 方案 1 的方法 (f) 是在合适的溶剂中进行的。合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂: 水、醇类、醚类、酯类、氯化或非氯化的烃类或芳烃类。合适的溶剂包括但不限于水和甲苯。优选的溶剂是水。

[0298] 方案 1 的方法 (f) 的典型反应参数如下:

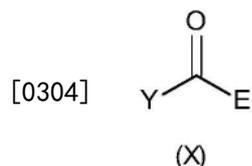
[0299] 脱乙酰的优选条件是在 0°C 与 200°C 之间、更确切地在 100°C 与 180°C 之间的温度, 特别是在相应系统的回流条件下。

[0300] 酸: 应用相对于具有式 (VI) 的化合物 1.0-7.0 摩尔当量被证明是有利的。

[0301] 反应体积: 典型的条件是这样的, 具有式 (VI) 的化合物的浓度是按反应混合物的重量计 1%-30%。

[0302] 将理解的是, 方法 (f) 的任何优选的特征可以与方法 (f) 的一个或多个其他任选的特征组合。

[0303] 在本发明的第八方面, 提供了一种用于制备具有式 (VII) 的化合物的方法 (g), 所述方法包括使具有式 (IV) 的化合物与具有式 (X) 的化合物反应,



[0305] 其中 Y 是合适的离去基团, 如 OH、OR 或卤素, 优选氯, R 是 C₁-C₆-烷基、并且 A 和 E 是如先前方案 1 所定义的。

[0306] 具有式 (IV) 的化合物与具有式 (X) 的化合物的反应在本领域技术人员已知的典型的酰胺键形成的条件下进行。例如, 反应 (g) 包括加入合适的碱。合适的碱包括但不限于 Et₃N、NaHCO₃ 和 NaOH。

[0307] 本领域技术人员理解的是, 方案 1 的反应 (g) 是在合适的溶剂中进行的。合适的溶剂可以选自以下类别的溶剂: 醚类、酯类、氯化或非氯化的烃类或芳烃类。合适的溶剂包括但不限于甲苯、二甲苯、THF、MeTHF (甲基四氢呋喃) 和乙腈。

[0308] 优选的方案 1 的方法 (g) 的反应参数如下:

[0309] 反应 (g) 优选地在 0°C 与 200°C 之间、更优选在 100°C 与 180°C 之间、甚至更优选在约 40°C 至 60°C 之间的温度下进行。

[0310] 优选添加相对于具有式 (IV) 的化合物 1.0-3.0 摩尔当量的碱。

[0311] 优选地将相对于具有式 (IV) 的化合物 0-20 摩尔当量的水添加到反应混合物中。

[0312] 具有式 (IV) 的化合物的浓度优选地是按反应混合物的重量计 1%-30%。

[0313] 将理解的是,方法(g)的任何优选的特征可以与方法(g)的一个或多个其他任选的特征组合。

[0314] 定义:

[0315] 如本文所用的术语“烷基”(孤立地或作为化学基团的一部分)表示直链或支链的烃,优选具有1至6个碳原子,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,2-二甲基丙基、1,3-二甲基丁基、1,4-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基丁基和2-乙基丁基。具有1至4个碳原子的烷基基团是优选的,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0316] 术语“烯基”(孤立地或作为化学基团的一部分)表示直链或支链的烃,优选具有2至6个碳原子和至少一个双键,例如乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。具有2至4个碳原子的烯基基团是优选的,例如2-丙烯基、2-丁烯基或1-甲基-2-丙烯基。

[0317] 术语“炔基”(孤立地或作为化学基团的一部分)表示直链或支链的烃,优选具有2至6个碳原子和至少一个三键,例如2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基、1-乙基-1-甲基-2-丙炔基和2,5-己二炔基。具有2至4个碳原子的炔基是优选的,例如乙炔基、2-丙炔基或2-丁炔基-2-丙烯基。

[0318] 术语“环烷基”(孤立地或作为化学基团的一部分)表示饱和的或部分不饱和的单环、二环或三环的烃,优选3至10个碳原子,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基或金刚烷基。

[0319] 术语“杂环基”(孤立地或作为化学基团的一部分)表示饱和的或部分不饱和的单环、二环或三环的烃,优选3至10个碳原子,其至少一个碳原子被选自O、N和S杂原子取代,例如四氢呋喃、吡咯烷、四氢噻吩。

[0320] 术语“芳基”表示具有优选6至14个、更优选6至10个环碳原子的单环、二环或多环

的芳香族体系,例如苯基、萘基、蒽基、菲基,优选苯基。“芳基”还表示多环系统,例如四氢萘基、茛基、茛满基、茛基、联苯基。芳烷基是取代的芳基的实例,其可以进一步在所述芳基或烷基部分二者中被相同或不同的取代基取代。苄基和1-苯乙基是此类芳烷基的实例。

[0321] 术语“杂芳基”表示杂芳香族基团,即完全不饱和的芳香族杂环基团,其落入以上杂环的定义中。“杂芳基”,具有5至7元环,这些环具有1至3个、优选1或2个相同或不同的选自N、O和S的杂原子。“杂芳基”的实例是呋喃基,噻吩基,吡唑基,咪唑基,1,2,3-和1,2,4-三唑基,异噻唑基,噻唑基,异噻唑基,1,2,3-、1,3,4-、1,2,4-和1,2,5-噁二唑基,氮杂卓基,吡咯基,吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,1,3,5-、1,2,4-和1,2,3-三嗪基,1,2,4-、1,3,2-、1,3,6-和1,2,6-噁嗪基,氧杂环庚三烯基,硫杂环庚三烯基,1,2,4-三唑酮基和1,2,4-二氮杂卓基。

[0322] 术语“卤素”或“卤代”表示氟、氯、溴或碘,特别是氟、氯或溴。被卤素取代的化学基团,例如卤烷基、卤代环烷基、卤代烷氧基、卤代烷基硫烷基、卤代烷基亚磺酰基或卤代烷基磺酰基是被卤素取代一次或直到最大数量的取代基。如果“烷基”、“烯基”或“炔基”被卤素取代,则卤素原子可以是相同或不同的并且可以是结合在同一碳原子或者不同的碳原子上。

[0323] 术语“富含对映异构体的”意指化合物的对映异构体之一与其他对映异构体相比过量存在。这种过量在下文将被称为对映异构体过量或ee。ee可以由手性GC或HPLC分析来测定。ee等于对映异构体数量的差值除以对映异构体数量的总和,其商可以作为与100相乘后的百分数表示。

[0324] 实验

[0325] 实例

[0326] 以下实例旨在说明本发明,而不应解释为对其的限制。

[0327] 仪器

[0328] HPLC方法

[0329] 方法1

[0330] HPLC仪器:热电公司(Thermo Electron Corporation);SpectraSystem P200、SpectraSystemAS1000和SpectraSystem UV1000。

[0331] 柱:CHIRALPAK IA-3,3 μ m,4.6mm x 100mm。

[0332] 温度:室温(rt.)

[0333] 流动相:EtOH+0.1二乙胺/MeOH+0.1%二乙胺(50/50)。

[0334] 流速:1.0ml/min。

[0335] 梯度:等度的。

[0336] 检测:223nm。

[0337] 样品尺寸:10 μ L。

[0338] (1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环-丁烷胺的Rt(保留时间):4.8min。

[0339] (1R,2R)-2-(2,4-二氯苯基)环-丁烷胺的Rt:3.0min。

[0340] 方法2

[0341] HPLC仪器:安捷伦科技1260Infinity。

[0342] 柱:安捷伦XDB-C18,1.8 μ m,4.6x 50mm。

[0343] 温度:rt

[0344] 流动相:A:乙腈;B:MeOH;C:H₂O+0.1%H₃PO₄。

[0345] 流速:1.5mL/min。

[0346] 梯度:

时间[min]	A[%]	B[%]	C[%]
0.00	5.0	82.5	12.5
0.50	5.0	82.5	12.5
7.00	85.0	2.5	12.5
9.00	5.0	82.5	12.5

[0348] 检测:220nm。

[0349] 样品尺寸:1μL。

[0350] 2-(2,4-二氯苯基)环丁烷胺的顺式异构体的Rt:2.8min。

[0351] 方法3

[0352] HPLC仪器:安捷伦科技1200系列。

[0353] 柱:菲罗门公司(Phenomenex)的Kinetex XB C18,2.6μm,4.6x 150mm。

[0354] 温度:40℃。

[0355] 流动相:A:H₂O+0.1% (v/v)H₃PO₄;B:乙腈。

[0356] 流速:1.0mL/min。

[0357] 梯度:

时间[min]	A[%]	B[%]
0.0	70	30
15.0	50	50
20.0	10	90
25.0	10	90
25.1	70	30
33.0	70	30

[0359] 检测:223nm。

[0360] 样品尺寸:5μL。

[0361] N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁基]乙酰胺的顺式异构体的Rt:9.2min。

[0362] 方法4

[0363] HPLC仪器:安捷伦科技1200系列。

[0364] 柱:CHIRALPAK IA-3,3μm,4.6mm x 100mm。

[0365] 温度:rt。

[0366] 流动相:正己烷/乙醇(98/2)。

[0367] 流速:1.0ml/min。

[0368] 梯度:等度的。

[0369] 检测:223nm。

[0370] 样品尺寸:5μL。

[0371] N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]乙酰胺的Rt:12.4min。

[0372] N-[(1R,2R)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]乙酰胺的Rt:15.6min。

[0373] 第一方面:

[0374] 方案1的反应(a1):

[0375] 实例1.1:

[0376] 向配备有在真空连接、双压力气球和磁力搅拌棒的50-mL火焰干燥的双颈烧瓶中添加1-(2,4-二氯苯基)环丙烷腈(1.0g,4.61mmol)和三氟乙酸(6mL)。将反应烧瓶抽空并用氮气释放真空两次。然后将钯(5%在泥炭碳上,50%水)(50mg,0.013mmol)的添加到所述反应烧瓶中并在附接氢气球之前用氮气吹扫所述烧瓶。将反应混合物在rt(室温)下搅拌2h至4h。一旦转化率>98%,释放氢气并用氮气吹扫所述反应烧瓶。在氮气气氛下过滤反应物质。将三氟乙酸在减压下蒸馏掉,并且用MTBE稀释残余物并用水洗涤。将各相分离并且将下层水相用MTBE萃取两次。将合并的有机层用水洗涤并在减压下浓缩,以获得呈油状物的1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(1.1g)。

[0377] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.75(s,1H),7.60(d,J=1.90Hz,1H),7.46-7.27(m,2H),1.80-1.61(m,2H),1.47-1.36(m,2H)。

[0378] 实例1.2:

[0379] 向配备有真空连接、氮气进口和连接到氢气进口的阀门的100mL反应器中添加1-(2,4-二氯苯基)环丙烷腈(9.49g,44.0mmol)、三氟乙酸(70g)、水(4.7g)和钯(5%在碳上,50%水)(300mg,0.15mol%)。将反应器抽空并且真空用氮气替换三次。用 H_2 重复相同的程序,并且然后将反应混合物在5°C下在1.5巴的 H_2 压力下搅拌2小时。转化完成之后,释放氢气并用氮气吹扫烧瓶。将反应混合物通过硅藻土垫(经TFA洗涤)过滤,并且将滤液在减压下浓缩,溶解在甲苯中并用水洗涤两次。将所得有机层在减压下浓缩,以提供呈澄清褐色油状物的1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(4.2g)。

[0380] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.75(s,1H),7.60(d,J=1.90Hz,1H),7.46-7.27(m,2H),1.80-1.61(m,2H),1.47-1.36(m,2H)。

[0381] 方案1的反应(a2):

[0382] 实例2.1:

[0383] 向配备有在真空连接、双压力气球和磁力搅拌棒的50-mL火焰干燥的双颈烧瓶中添加1-(2,4-二氯苯基)环丙烷腈(1.0g,4.64mmol)、乙酸(17.5mL)和水(5ml)。将反应烧瓶抽空并用氮气释放真空两次。然后将含有50%水的拉内镍(50%强度w/w)(201mg,0.71mmol)添加到所述反应烧瓶中并在附接氢气球之前用氮气吹扫所述烧瓶。将反应混合物在室温下搅拌6h至10h。一旦转化率>98%,释放氢气并用氮气吹扫所述反应烧瓶。在氮气气氛下通过硅藻土床过滤反应物质。将滤液用浓缩的HCl水溶液酸化至pH 1.0,并用水和乙酸乙酯稀释。将有机层用15%碳酸钠水溶液萃取,并随后用水萃取。将溶剂在减压下去除,以获得呈油状物的1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(0.81g)。

[0384] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.75(s,1H),7.60(d,J=1.90Hz,1H),7.46-7.27(m,2H),1.80-1.61(m,2H),1.47-1.36(m,2H)。

[0385] 实例2.2:

[0386] 向配备有真空连接、氮气进口和连接到 H_2 进口的阀门的100mL反应器中添加DCP-腈(9.50g,44.0mmol)、三氟乙酸(70g)、水(7.0g)和拉内镍(520mg,20mol%)。将反应器抽空

并且真空用氮气替换三次。施加0.5巴的H₂分压并且在20℃下搅拌反应混合物。转化完成之后,释放H₂并用氮气吹扫烧瓶。将反应混合物通过硅藻土垫(经TFA洗涤)过滤,并且将滤液在减压下浓缩,溶解在甲苯中并用水洗涤。将所得有机层在减压下浓缩,以提供呈微黄色油状物的DCP-醛(7.4g)。

[0387] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.90Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H)。

[0388] 方案1的反应(a3):

[0389] 实例3:

[0390] 将1.2M DIBAL在甲苯(75.2g, 105mmol)中的溶液以这样的方式添加到1-(2,4-二氯苯基)环丙烷腈(20g, 91.5mmol)在甲苯(40g)中的溶液中,使得温度保持在-5℃与0℃之间。在30分钟的添加后搅拌时间之后,在-20℃下将2M HCl水溶液添加到反应混合物中。随后,允许所述反应混合物达到室温。将所述反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且用水进行萃取。将各相分离并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用水和盐水萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。分离出呈黄色油状物的1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(20.1g)。

[0391] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.05 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)。

[0392] 方案1的反应(a4):

[0393] 实例4.1:

[0394] 在0℃的温度下,在4h内将60%的REDAL在甲苯(87.6g, 260mmol)中的溶液配入到1-(2,4-二氯苯基)环丙烷腈(84.8g, 400mmol)在甲苯(212g)中的溶液中。在0℃下在2小时的添加后搅拌时间之后,将反应混合物以使所述反应混合物的温度保持<25℃的方式配入到50%的乙酸水溶液(384g, 3.2mol)中。随后,将32%HCl水溶液(137g, 1.2mol)配入到混合物中。在有机相的溶剂在减压下被除去之前,将各相分离并且将有机相用水(75g)萃取两次。分离出呈橙色油状物的1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(81.0g)。

[0395] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.90Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H)。

[0396] 实例4.2:

[0397] 在20℃-25℃的温度下,在80分钟内将70%的REDAL在甲苯(97.3g, 0.34mol)中的溶液配入到1-(2,4-二氯苯基)环丙烷腈(120.0g, 0.54mmol)在甲苯(182g)中的溶液中。在20℃-25℃下在1h的添加后搅拌时间之后,将反应混合物以使所述反应混合物的温度保持低于25℃的方式配入到由50%的乙酸水溶液(266.0g, 2.19mol)和35%的HCl水溶液(160.0g, 1.54mol)的混合物中。在有机相的溶剂在减压下被除去之前,将各相分离并且将有机相用水(60g)萃取两次。分离出呈深橙色油状物的1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(118.4g)。

[0398] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.90Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H)。

[0399] 第二方面:

[0400] 方案1的反应(b):

[0401] 实例5.1:

[0402] 在氩气下,向配备有温度计和鼓泡器的10-mL火焰干燥的双颈烧瓶(含有1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(1.4g,6.0mmol))中添加氯苯(6mL),接着添加无水 AlCl_3 (1.2g,9.0mmol)。将所得悬浮液在45°C下搅拌1h。

[0403] 在冷却至室温后,将混合物倾倒在1N冷HCl上,并用乙酸乙酯进行萃取。水相用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相用1N HCl洗涤一次并用盐水洗涤一次,然后用固体 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩。分离出呈褐色油状物的2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(1.35g)。

[0404] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=2.2$ 和 8.4Hz , 1H), 4.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H)。

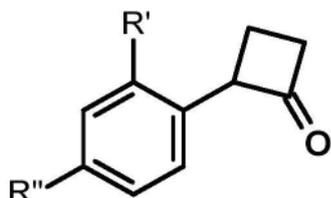
[0405] 实例5.2:

[0406] 在 $T_i=50^\circ\text{C}-55^\circ\text{C}$ 下,在90分钟内将1-(2,4-二氯苯基)环丙基甲醛(109.9g,0.5mol)在1,2-二氯苯(64.8g,0.44mol)中的溶液添加到 AlCl_3 (87.6g,0.65mol)在1,2-二氯苯(100.0g,0.68mol)中的悬浮液中。在配料和添加后搅拌时间期间,用轻的氮气流吹扫所述悬浮液。在 $T_i=50^\circ\text{C}-55^\circ\text{C}$ 下在1h的添加后搅拌时间之后,基本上实现了完全转换。将反应混合物冷却至室温并且然后以使 T_i 保持低于 40°C 的方式配入到14%的HCl水溶液(352.7g,1.34mol)中。在分离各相之前,将混合物搅拌45分钟。随后,在将有机相在减压下浓缩之前,将所述有机相用水(83.3g,4.6mol和80.0g,4.4mol)洗涤两次。分离出呈褐色油状物的2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(110.6g)。

[0407] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=2.2$ 和 8.4Hz , 1H), 4.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H)。

[0408] 实例6-9:

[0409] 以类似于实例5的方式制备以下化合物:



[0410]

[0411] 表1:

实例	R'	R''	^1H NMR (400MHz, CDCl_3)
6	H	Cl	7.31-7.10 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H)。
7	F	F	7.22 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.13 (m, 1H)。
8	Br	Cl	7.35 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。
9	Cl	F	7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

[0412] 第三方面:

[0414] 方案1的反应(c):

[0415] 实例10-18:

[0416] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(0.5mmol)、[RuCl(对伞花烃)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.005mmol)、相应的铵盐(0.5mmol,参见表2)和MeOH(5mL)。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80°C。在22h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温并通过手性HPLC(方法1)和¹H NMR进行分析。

[0417] 表2:

实例	铵盐	产率[%]	ee[%](S,S)
10	乙酸铵	79	83
11	苯甲酸铵	94	74
12	水杨酸铵	85	76
13	邻氯苯甲酸铵	79	78
14	间氯苯甲酸铵	>99	72
15	对甲氧基苯甲酸铵	84	73
16	氯乙酸铵	n.d.	83
17	二氯乙酸铵	19	n.d.
18	三氯乙酸铵	13	n.d.

[0419] n.d.=未测出

[0420] 实例19-24:

[0421] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(0.5mmol)、[RuCl(对伞花烃)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.005mmol)、相应的铵盐(0.6mmol,参见表3)和MeOH(2.5mL)。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80°C。在18.5h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温,并添加H₂O(20mL)和HCl(1M,2mL)。用MTBE(20mL)萃取混合物,并用HCl水溶液(2mL 1M和20mLH₂O)萃取有机层。使用NaOH水溶液(5M,2mL)碱化水相并用MTBE(3x20mL)萃取它。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下去除溶剂。通过手性HPLC(方法1)和¹H NMR对残余物进行分析。

[0422] 表3:

实例	铵盐	产率[%]	ee[%](S,S)
19	对氯苯甲酸铵	58	70
20	羟基乙酸铵	58	86
21	乳酸铵	57	80
22	(S)-乳酸铵	40	80
23	甲氧基乙酸铵	72	82
24	2-乙酰氧基乙酸铵	60	84

[0424] 实例25-26:

[0425] 在室温下,将MeOH(108mmol)中的7N氨溶液添加到MeOH中相应的酸(110mmol)的混合物中(差不多得到10%的铵盐溶液)。将混合物搅拌约10分钟并且准备好在直接不对称还原胺化步骤中使用。

[0426] 直接不对称还原胺化

[0427] 向压力高压釜中加入[NH₂Me₂][(RuCl((R)-xylbinap))₂(μ-Cl)₃](0.135mmol)、预

先制备的10%的相应铵盐在MeOH(108mmol, 参见表4)中的溶液和MeOH(44g)。将反应混合物加热至80℃并施加30巴的氢气压力。随后,在4h内将2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(624mmol)在MeOH(20g)中的溶液添加到所述高压釜中。在2h的添加后搅拌时间之后,将反应混合物冷却至室温。随后,将所述反应混合物碱化并通过手性(方法1)和非手性(方法2)HPLC进行分析。

[0428] 表4:

实例	铵盐	产率[%]	ee[%] (S,S)
25	苯氧基乙酸铵	73	84
26	呋喃-2-羧酸铵	73	77

[0430] 实例27-46:

[0431] 在筛选平台中对不同的添加剂进行了测试。向反应容器中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(2.0mmol)、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xy1binap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ (0.25mol%)、乙酸铵(2.4mmol)、相应的添加剂(参见表5)和MeOH(2.5mL)。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80℃。在16h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温并通过手性(方法1)和非手性(方法2)HPLC进行分析。

[0432] 表5.1:

实例	添加剂	添加剂 [当量]	产率 [%]	ee [%] (S,S)
27	无	n.a.	68	73
28	氯乙酸	1.0	67	70
29	氯乙酸	0.1	77	74
[0433] 30	三氟乙酸	1.0	36	74
31	三氟乙酸	0.1	76	71
32	甲氧基乙酸	1.0	81	71
33	甲氧基乙酸	0.1	77	74
34	水杨酸	1.0	55	61
35	水杨酸	0.1	74	75
36	2-甲氧基苯甲酸	1.0	46	67

[0434]	37	2-甲氧基苯甲酸	0.1	71	74
	38	N-甲基甘氨酸	1.0	33	80
	39	N-甲基甘氨酸	0.1	67	76
	40	HOAc	1.0	80	70
	41	NH₄Br	0.1	75	77
	42	碘	0.1	75	80
	43	2,2,2-三氟乙醇	1.0	77	75
	44	2,2,2-三氟乙醇	0.1	75	75
	45	MgSO₄		61	71
	46	分子筛		73	75

[0435] 实例46.1,46.2:

[0436] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(93.0mmol)、 $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xylbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ (0.1mol%)、苯氧基乙酸铵(158.4mmol)、相应的添加剂(参见表5.2)和MeOH(4.1mol)。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80℃。在17h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温并通过手性(方法1)和非手性(方法2)HPLC进行分析。

[0437] 表5.2:

[0438]	实例	添加剂	添加剂 [当量]	产率 [%]	ee [%] (S,S)
	46.1	NH₄Cl	0.1	69	82
	46.2	苯氧基乙酸	0.25	71	83

[0439] 实例47-51:

[0440] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(0.5mmol)、 $[\text{RuCl}(\text{对伞花烃})((\text{S})\text{-DM-SEGPPOS})]\text{Cl}$ (0.005mmol)、乙酸铵(0.6mmol)和相应的溶剂(5.0mL)。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80℃。在19h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温,并添加H₂O(20mL)和1M HCl水溶液(2mL)。用MTBE(20mL)萃取混合物,并用HCl水溶液(2mL 1M和20mL H₂O)萃取有机层。使用5M NaOH水溶液(2mL)碱化水相并用MTBE(3x 20mL)萃取它。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下去除溶剂。通过手性HPLC(方法1)和¹H NMR对残余物进行分析。

[0441] 表6:

[0442]	实例	溶剂	产率 [%]	ee [%] (S,S)
	47	MeOH	67	81
	48	CF ₃ CH ₂ OH	38	55
	49	EtOH	61	74
	50	CH ₂ Cl ₂	60	57
	51	甲苯	17	63

[0443] 实例52:

[0444] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(1.4mmol)、[RuCl(对伞花烃)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.014mmol)、间氯苯甲酸铵(1.4mmol)和MeOH(13.8mL)。施加5巴的氢气压力并将反应混合物加热至80℃。在16h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。添加H₂O(50mL)和1M HCl水溶液(5mL)。用MTBE(50mL)萃取混合物,并用HCl水溶液(5mL HCl 1M和20mLH₂O)萃取有机层。使用5M NaOH水溶液(5mL)碱化水相并用MTBE(3x 50mL)萃取它。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下去除溶剂。通过手性HPLC(方法1)和¹H NMR对残余物进行分析。

[0445] 实例53:

[0446] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(0.5mmol)、[RuCl(对伞花烃)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.005mmol)、间氯苯甲酸铵(0.5mmol)和MeOH(5mL)。施加10巴的氢气压力并将反应混合物加热至80℃。在17h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温并通过手性HPLC(方法1)和¹H NMR进行分析。

[0447] 实例54:

[0448] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(0.46mmol)、[RuCl(对伞花烃)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl(0.0046mmol)、间氯苯甲酸铵(0.55mmol)和MeOH(2.3mL)。施加10巴的氢气压力并将反应混合物加热至80℃。在19h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。添加H₂O(20mL)和1M HCl水溶液(2mL)。用MTBE(20mL)萃取混合物,并用HCl水溶液(2mL HCl 1M和20mLH₂O)萃取有机层。使用5M NaOH水溶液(2mL)碱化水相并用MTBE(3x 20mL)萃取它。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下去除溶剂。通过手性HPLC(方法1)和¹H NMR对残余物进行分析。

[0449] 实例52-54的结果汇总在表7中。

[0450] 表7:

实例	H ₂ 压力 [巴]	反应时间 [h]	产率 [%]	ee [%] (S,S)
[0451] 52	5	16	70	70
53	10	17	73	71
54	30	19	69	69

[0452] 实例55-56:

[0453] 向压力高压釜中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(4.0mmol)、Ru(OAc)₂[(R)-xylbinap](0.02mmol)、乙酸铵(4.8mmol)、乙酸(6.4mmol)和MeOH(10mL)。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80℃。在相应的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。将混合物用MTBE和水稀释,并添加1M HCl溶液。将有机相用1M HCl溶液萃取两次。使用5M NaOH水溶液碱化合并的水相并将它用MTBE萃取三次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下去除溶剂。通过手性HPLC(方法1)和¹H NMR对残余物进行分析。

[0454] 表8:

实例	T [°C]	反应时间 [h]	产率 [%]	ee [%] (S,S)
[0455] 55	50	16	18	n.d.
56	80	4	76	75

[0456] 实例57-66:

[0457] 在筛选平台中对不同的预先形成的Ru催化剂进行了测试。向反应容器中加入2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(2.0mmol)、相应的催化剂(参见表9)、乙酸铵(2.4mmol)和MeOH(2.5mL)。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80°C。在16h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温并通过手性(方法1)和非手性(方法2)HPLC进行分析。

[0458] 表9:

实例	催化剂	催化剂 装填 [mol%]	产率 [%]	ee [%] (S,S)
57	[NH ₂ Me ₂][(RuCl((R)-xylbinap)) ₂ (μ-Cl) ₃]	0.25	68	73
58	[NH ₂ Me ₂][(RuCl((R)-xylbinap)) ₂ (μ-Cl) ₃]	0.125	57	74
59	Ru(OAc) ₂ [(R)-xylbinap]	0.25	58	73
[0459] 60	Ru(OAc) ₂ [(R)-xylbinap]	0.125	20	72
61	[RuCl(对伞花烃)((R)-xylbinap)]Cl	0.25	70	75
62	[RuCl(对伞花烃)((R)-xylbinap)]Cl	0.125	53	74
63	RuCl ₂ [(R)-xylbinap][(R)-daipen]	0.25	60	75
64	RuCl ₂ [(R)-xylbinap][(R)-daipen]	0.125	20	73
65	RuCl ₂ [(R)-xylbinap][(R,R)-dpen]	0.25	74	75
66	RuCl ₂ [(R)-xylbinap][(R,R)-dpen]	0.125	58	74

[0460] 实例67-93:

[0461] 在筛选平台中对不同的与钌组合的手性配体进行了测试。将[Ru(Me-烯丙基)₂(cod)]和相应的配体(参见表10)溶解于丙酮(2.5ml)中并随后在25°C下搅拌1h。将混合物蒸干,添加MeOH并将催化剂溶液(0.25mol%)与2-(2,4-二氯苯基)环丁酮(2.0mmol)、乙酸铵(2.4mmol)和MeOH(2.5mL)一起转移入高压釜中。施加30巴的氢气压力并将反应混合物加热至80°C。在16h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温并通过手性(方法1)和非手性(方法2)HPLC进行分析。

[0462] 表10:

[0463]

实例	配体	产率 [%]	ee [%]
67	(R)-(-)-5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯	27.0	66.5 (S,S)
68	(S)-1,13-双(二苯基膦基)-7,8-二氢-6H-二苯并[f,h][1,5]二氧杂环壬四烯(dioxonin)	20.4	64.2 (S,S)
69	(S,S)Fc-1,1'-双[双(3,5-二甲基苯基)膦基]-2,2'-双[(R,R)C-(N,N-二甲基氨基)苯基甲基]二茂铁	20.7	67.7 (S,S)
70	(R)-2,2'-双[双(3,5-二异丙基-4-二甲基氨基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	35.3	63.1 (S,S)
71	(S)-2,2'-双[双(3,4,5-三甲氧基苯基)膦基]-4,4',5,5',6,6'-六甲氧基-1,1'-联苯	14.0	78.2 (R,R)
72	(R)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘	50.9	74.1 (S,S)
73	(R)-1-二苯基膦基-2-[(R)-(N,N-二甲基氨基)[2-(二苯基膦基)苯基]甲基]二茂铁	32.9	16.6 (S,S)
74	(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘	65.8	73.5 (S,S)
75	(R)-1-[(R)-1-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁	49.5	88.8 (R,R)
76	(R)-2,2'-双[双(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	16.4	71.5 (S,S)
77	(S)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	43.9	73.7 (R,R)
78	(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-联吡啶	47.3	76.7 (S,S)

79	(<i>R</i>)-1-[(<i>R</i>)-1-(二苯基膦基)乙基]-2-[2-(二苯基膦基)苯基]二茂铁	69.4	34.6 (<i>R,R</i>)
80	(<i>S</i>)-2,2'-双(二-对二甲基氨基苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	17.3	46.5 (<i>R,R</i>)
81	(<i>R</i>)-2,2'-双[双(3,5-二-叔丁基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	26.2	70.8 (<i>S,S</i>)
82	(<i>S</i>)-(-)-6,6'-双(二苯基膦基)-2,2',3,3'-四氢-5,5'-联-1,4-苯并二噁英	24.4	69.0 (<i>R,R</i>)
83	(<i>R</i>)-1-[(<i>R</i>)-1-[二(3,5-二甲苯基)膦基]乙基]-2-[2-[二(3,5-二甲苯基)膦基]苯基]二茂铁	63.6	50.5 (<i>R,R</i>)
84	(<i>R</i>)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	24.4	69.6 (<i>S,S</i>)
85	(<i>S</i>)-2,2'-双(二-间-二甲基氨基苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	39.2	63.8 (<i>S,S</i>)
[0464] 86	(<i>R</i>)-2,2'-双[双(3,5-二异丙基-4-二甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	19.4	68.2 (<i>S,S</i>)
87	(<i>R</i>)-(+)-5,5'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯	43.7	72.9 (<i>S,S</i>)
88	(+)-1,2-双[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-二异丙基磷杂环戊烷基]苯	71.9	11.2 (<i>R,R</i>)
89	(<i>S</i>)-2,2'-双(二-对甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	18.9	65.9 (<i>R,R</i>)
90	(<i>S</i>)-2,2'-双(二-6-甲氧基-2-萘基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	14.7	75.8 (<i>R,R</i>)
91	(<i>R</i>)-2,2'-双[双(3,5-二异丙基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	15.4	67.0 (<i>S,S</i>)
92	1-二环己基膦基-1'-[(<i>S</i>) _P -[(<i>S</i>) _{FC} -2-[(<i>R</i>) _C -1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁	17.6	44.7 (<i>S,S</i>)
93	(<i>S</i>)-(-)-5,5'-双(二苯基膦基)-2,2,2',2'-四氟-4,4'-联-1,3-苯并间二氧杂环戊烯	15.6	75.2 (<i>R,R</i>)

[0465] 实例94:

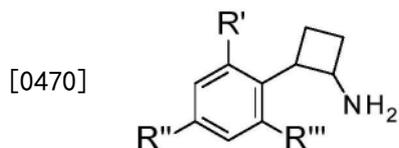
[0466] 向压力反应器中加入甲氧基乙酸铵在MeOH (323g, 301mmol) 中的溶液、甲醇 (123g)、二乙酸盐 ((*R*)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘基) 钨 (0.72g, 0.75mmol)。将所述反应器密封并且对N₂ (6巴) 不伴随搅拌而进行3次变压,接着对H₂ (6巴) 伴随搅拌进行3次变压,并且将混合物加热至55℃。使用氢气将压力增加至10巴,并且将所述反应器加热至80℃。在80℃下,将压力增加至30巴。在4h内将2-(2,4-二氯苯基) 环丁酮在MeOH (110g, 249mmol) 中的溶液添加到所述反应器中。将反应混合物搅拌8h,直至停止吸氢。释放压力并对N₂ (6巴) 进行3次变压。然后将反应物质在真空 (60℃, 90mbar) 中浓缩,以给出

褐色油状物。将水 (450mL) 和乙酸乙酯 (300mL) 添加到粗产物中。添加32% HCl水溶液 (37.5g) 以达到pH 1, 并且使各相分离。去除下层水相, 并用1M HCl水溶液 (50mL) 洗涤上层有机相, 并且使各相分离。将下层水相与先前的水相合并, 并且弃去上层有机相。将甲苯 (100mL) 添加到合并的水相中并将双相系统冷却至10°C。添加30% NaOH水溶液 (80g) 以达到pH 10, 保持温度低于20°C。使各相分离。去除下层水相并用甲苯 (2x 100mL) 洗涤两次。将合并的有机层和甲苯层用水 (100mL) 洗涤并在减压下浓缩, 以给出呈油状物的 (1S, 2S) -2- (2, 4-二氯苯基) 环丁胺 (45.5g)。

[0467] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (m, 1H), 7.41 (d, $J=1\text{Hz}$, 2H); 3.85-3.75 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.15 (br s, 2H)。

[0468] 实例95-98:

[0469] 以类似于实例10-94的方式制备表11中的以下化合物:



[0471] 表11:

Entry	R'	R'	R'''	$^1\text{H NMR}$
95	F	F	H	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.20 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H)。
96	CF_3	H	H	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H)。
97	F	CF_2H	H	$^{19}\text{F NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ -109.7, -114.1。
98	F	F	F	$^{19}\text{F NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ -135.6 (d, $J=21\text{Hz}$, 2F), -164.3 (t, $J=21\text{Hz}$, 1F)。

[0473] 第四方面:

[0474] 方案1的反应(d):

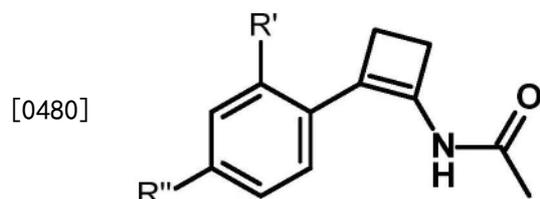
[0475] 实例99:

[0476] 在室温下, 向2- (2, 4-二氯苯基) 环丁酮 (5.00g, 23.2mmol) 在氯苯 (23.2mL) 中的溶液中添加 AlCl_3 (4.65g, 34.9mmol)、 CH_3CN (6.08mL, 116mmol) 和 AcCl (2.48mL, 34.9mmol)。在添加 AcCl 时观察到轻微放热。将所得淡黄色悬浮液在50°C下加热1h。在冷却至室温之后, 将反应混合物逐滴地添加到4N NaOH (116mL) 和50mL的甲苯的0°C冷的水溶液中。在添加期间形成淡黄色沉淀。过滤后, 获得呈白色固体的N- [2- (2, 4-二氯苯基) 环丁烯-1-基] 乙酰胺 (3.56g)。

[0477] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (bs, 1H) ; 7.51 (s, 1H) , 7.47 (m, 2H) , 2.85 (m, 2H) , 2.68 (m, 2H) , 1.92 (s, 3H) 。

[0478] 实例100-107:

[0479] 以类似于实例99的方式制备表12中的以下化合物:



[0481] 表12:

实例	R'	R''	^1H NMR
100	H	OCF ₃	^1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.30-7.13 (m, 5H), 3.05 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.1 (s, 3H)。
101	H	OCHF ₂	^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 9.05 (bs, 1H), 7.38 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.97 (t, J = 74.5Hz, 1H), 3.01 (t, J = 3.5Hz, 2H), 2.55 (t, J = 3.5Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。
102	CF ₃	H	^1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.66 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 3.05 (t, J = 2.9Hz, 2H), 2.72 (t, J = 2.9Hz, 2H), 2.01 (s, 3H)。
103	CF ₃	F	^1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.40-7.30 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 2H), 3.05 (t, J = 3Hz, 2H), 2.69 (bs, 2H), 2.02 (s, 3H)。
[0482] 104	Br	F	^1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.47 (bs, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4 和 2.6Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.6 和 6.1Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.6 和 8.3Hz, 1H), 3.03 (t, J = 3.3Hz, 2H), 2.70 (t, J = 3.3Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。
105	Cl	Br	^1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (bs, 1H), 7.50 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.44 和 1.83Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.04 (bs, 2H), 2.67 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H)。
106	Cl	F	^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.94 (bs, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6 和 6.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8 和 2.5Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 2.5 和 8.4Hz, 1H), 2.99 (t, J = 3.4Hz, 2H), 2.74 (t, J = 3.3Hz, 2H), 2.02 (s, 3H)。
107	F	F	^1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (bs, 1H), 7.09 (dt, J = 6.6 和 8.4Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 3.09 (t, J = 3.3Hz, 2H), 2.56 (t, J = 3.5Hz, 2H), 2.08 (s, 3H)。

[0483] 实例108-119:

[0484] N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(具有式(VI)的化合物)可以类似于实例99来制备,应用实例108-119中提到的反应参数:

[0485] 表13:

实例	路易斯酸/布 朗斯特酸 (当量)	CH ₃ CN (当量)	添加剂 (当量)	T [°C]	t [h]	溶剂	CC ^a [mol /L]	化学 产率 [%]
108	AlCl ₃ (1.5)	5	p-MeOC ₆ H ₄ COCl (0.25)	50	3	C ₆ H ₅ Cl	1	80%
109	FeCl ₃ (1)	5	AcCl (2)	25	1.25	DCE	0.33	42%
110	BF ₃ .Et ₂ O (1.5)	5	AcCl (2)	40	18	DCE	0.33	56%
111	HBF ₄ .Et ₂ O (1.5)	5	AcCl (2)	25	3.5	DCE	0.33	57%
112	HBF ₄ .Et ₂ O (1.5)	5	对甲氧基苯 甲酸酐 (0.5)	50	18	C ₆ H ₅ Cl	0.5	46%
[0486] 113	HBF ₄ .Et ₂ O (1.5)	5	乙酸异丙烯 酯 (0.5)	25	16	C ₆ H ₅ Cl	0.5	53%
114	三氟甲磺酸 (1.5)	5	AcCl (2)	25	0.5	DCE	0.33	62%
115	全氟丁磺酸 (1.5)	5	AcCl (1.5)	50	6	DCE	0.33	52%
116	MeSO ₃ H(5)	5	AcCl (2)	30	16	DCE	0.11	28%
117	MeSO ₃ H (2.5)	10	对甲氧基苯 甲酸酐 (0.5)	25	1	无	-	31%
118	伊顿试剂 (2.5)	5	AcCl (2)	25	23	C ₆ H ₅ Cl	0.5	33%
119	伊顿试剂 (2.5)	10	乙酸异丙烯 酯 (1)	25	1.5	无	-	44%

[0487] 相对于具有式(III)的化合物的浓度。

[0488] 第五方面:

[0489] 方案1的反应(d'):

[0490] 实例120:

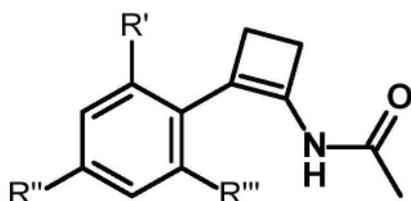
[0491] 在室温下,向1-(2,4-二氯苯基)环丙烷醛(2.1g,9.3mmol)在氯苯(9mL)中的溶液中添加AlCl₃(1.9g,14mmol)。将所得的淡黄色悬浮液在60°C加热30min。在冷却至35°C之后,添加CH₃CN(4.38mL,83.7mmol)和AcCl(1.70mL,23.3mmol)。在添加AcCl时观察到轻微放热。将反应升温至50°C持续30min,然后在冷却至5°C时,将所述反应混合物逐滴地添加到4N NaOH(46mL)和50mL的甲苯的0°C冷的水溶液中。在添加期间形成淡黄色沉淀。将内部温度保持在0°C与5°C之间。将双相悬浮液转移入含有200mL甲苯的250mL分液漏斗中。将水相用甲苯(250mL和50mL)萃取两次,将合并的有机相用1N NaOH水溶液(50mL)洗涤一次并用水(2x 50mL;直到水相的pH为中性)洗涤。然后将有机层经固体Na₂SO₄进行干燥,过滤并且在减压下浓缩。获得呈黄色固体的N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(2.3g)。

[0492] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。

[0493] 实例121-125:

[0494] 以类似于实例120的方式制备表14中的以下化合物:

[0495]



[0496] 表14:

实例	R'	R''	R'''	¹ H NMR
121	F	F	F	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.51 (bs, 1H), 6.65 (m, 2H), 3.1 (bs, 2H), 2.76 (bs, 2H), 2.08 (s, 3H)。
122	H	Cl	H	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (bs, 1H), 7.36 (s, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。
123	Cl	H	H	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (bs, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8Hz, 1H), 2.87 (t, J = 3.5Hz, 2H), 2.69 (t, J = 3.5Hz, 2H), 1.94 (s, 3H)。
124	Cl	F	H	¹ H NMR (400MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.94 (bs, 1H), 7.41 (dd, J = 8.62 和 6.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8 和 2.6Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 2.6 和 8.4Hz, 1H), 2.99 (t, J = 3.5Hz, 2H), 2.74 (t, J = 3.3Hz, 2H), 2.02 (s, 3H)。
125	F	F	H	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (bs, 1H), 7.09 (dt, J = 6.6 和 8.4Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 3.09 (t, J = 3.3Hz, 2H), 2.56 (t, J = 3.5Hz, 2H), 2.08 (s, 3H)。

[0499] 第六方面:

[0500] 方案1的反应(e):

[0501] 实例126-131:

[0502] 催化剂的预形成

[0503] 向手套箱中的小瓶中加入双(COD)钨(I)三氟甲磺酸盐预催化剂(0.01mmol)和(R)-1-[2-(2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基)乙基]-2-邻甲苯基膦(0.011mmol)。随后,添加相应的溶剂(10.0mL),并且将溶液在室温下搅拌90分钟。

[0504] 不对称氢化:

[0505] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(0.97mmol)、相应的溶剂(1.50mL)和预先制备的催化剂溶液(1.00mL)。施加10巴的氢气压力并将反应混合物加热至50℃。在50℃下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0506] 将反应混合物在减压下浓缩并通过定量¹H NMR和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0507] 表15:

实例	溶剂	转化率 [%]	选择性 [%]	ee [%] (S,S)
126	TFE	> 99	> 99	86
127	THF	67	> 99	92
128	DCE	38	> 99	90
129	EtOAc	50	> 99	90
130	MeTHF	45	> 99	88
131	丙酮	50	> 99	86

[0509] TFE:2,2,2-四氟乙醇;DCE:1,2-二氯乙烷。如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0510] 实例132-133:

[0511] 催化剂的预形成

[0512] 向手套箱中的小瓶中加入双(COD)铑(I)三氟甲磺酸盐预催化剂(0.01mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦(0.011mmol)。随后,添加MeOH(5.00mL),并且将溶液在室温下搅拌30分钟。

[0513] 不对称氢化:

[0514] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(0.98mmol)、MeOH(4.00mL)和预先制备的催化剂溶液(1.00mL)。施加相应的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在50°C下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0515] 将反应混合物在减压下浓缩并通过定量¹HNMR和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0516] 表16:

实例	H ₂ 压力 [巴]	转化[%]	选择性 [%]	ee [%] (S,S)
132	10	> 99	> 90	85
133	50	> 99	> 90	88

[0518] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0519] 实例134-135:

[0520] 催化剂的预形成

[0521] 向手套箱中的小瓶中加入双(COD)铑(I)三氟甲磺酸盐预催化剂(0.01mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦(0.011mmol)。随后,添加MeOH(5.00mL),并且将溶液在室温下搅拌30分钟。

[0522] 不对称氢化:

[0523] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(0.98mmol)、MeOH(4.00mL)和预先制备的催化剂溶液(1.00mL)。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至表中指定的温度。在表中指定温度下,在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0524] 将反应混合物在减压下浓缩并通过定量¹HNMR和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0525] 表17:

实例	T [°C]	转化率 [%]	选择性 [%]	ee [%] (S,S)
[0526] 134	rt	98	> 90	88
135	50	100	> 90	89

[0527] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0528] 实例136-139:

[0529] 催化剂的预形成

[0530] 向手套箱中的小瓶中加入相应的预催化剂(0.01mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基-2-邻甲苯基膦(0.011mmol)。随后,添加相应的溶剂(10.0mL),并且将溶液在室温下搅拌90分钟。

[0531] 不对称氢化:

[0532] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(0.97mmol)、相应的溶剂(1.50mL)和预先制备的催化剂溶液(1.00mL)。施加10巴的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在50°C下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0533] 将反应混合物在减压下浓缩并通过定量¹HNMR和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0534] 表18:

实例	Rh 预催化剂	溶剂	转化率 [%]	选择性 [%]	ee [%] (S,S)
[0535] 136	[Rh(COD)₂]O₃SCF₃	THF	67	> 99	88
137	[Rh(COD)₂]BF₄	THF	21	> 99	88
138	[Rh(COD)₂]BARF	THF	77	> 99	90
139	[Rh(nbd)₂]BF₄	THF	63	> 99	92

[0536] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0537] 实例140-149:

[0538] 在筛选平台中对不同的预先形成的Rh催化剂进行了测试。向反应容器中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(31.7μmol)、相应的催化剂(0.158μmol)和相应的溶剂(500μL)。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在16h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温并通过非手性(方法3)和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0539] 表19:

实例	催化剂	溶剂	转化率[%]	选择性[%]	ee (S,S) [%]
140	[Rh(COD)((1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-2,2'-二叔丁基-2,3,2',3'-四氢-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> (1,1')二异磷吡啶基 (biisophosphindolyl))]BF ₄	MeOH	47.6	55.8	6.1
141	[Rh(COD)((1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-2,2'-二叔丁基-2,3,2',3'-四氢-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> (1,1')二异磷吡啶基]BF ₄	THF	52.6	41.3	5.5
[0540] 142	[Rh(COD)((<i>R</i> , <i>R</i>)-1,2-双[(2-甲氧基苯基)(苯基膦基)]乙烷)]BF ₄	MeOH	93.2	82.1	0.9
143	[Rh(COD)((<i>R</i> , <i>R</i>)-1,2-双[(2-甲氧基苯基)(苯基膦基)]乙烷)]BF ₄	THF	99.8	81.9	-14.7
144	[Rh(COD)((<i>S</i>)-叔丁基甲基膦基-二叔丁基膦基甲烷)]BF ₄	MeOH	100.0	90.3	32.7
145	[Rh(COD)((<i>S</i>)-叔丁基甲基膦基-二叔丁基膦基甲烷)]BF ₄	THF	100.0	90.2	28.4
146	[Rh(COD)((-)-1,2-双[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]苯)]O ₃ SCF ₃	MeOH	69.7	49.3	-1.3
[0541] 147	[Rh(COD)((-)-1,2-双[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]苯)]O ₃ SCF ₃	THF	60.9	47.0	-7.2
148	[Rh(COD)(3,4-双[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-二甲基磷杂环戊-1-基]咪喃-2,5-二酮)]O ₃ SCF ₃	MeOH	70.7	55.2	0.5
149	[Rh(COD)(3,4-双[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-二甲基磷杂环戊-1-基]咪喃-2,5-二酮)]O ₃ SCF ₃	THF	72.2	57.2	7.0

[0542] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0543] 实例150-166:

[0544] 催化剂的预形成

[0545] 向手套箱中的小瓶中加入[Rh(COD)₂]₂O₃SCF₃ (0.158μmol) 和相应的手性配体 (0.190μmol)。随后,添加二氯乙烷,并且在溶剂被减压蒸发之前,将溶液在室温下搅拌30分钟。

[0546] 不对称氢化:

[0547] 将N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(31.7μmol)和MeOH(500μL)添加到预先制备的催化剂中。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至50℃。在50℃下在16h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0548] 将所述反应混合物在减压浓缩并通过非手性(方法3)和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0549] 表20:

实例	配体	产率 [%]	选择性 [%]	ee [%]
[0550] 150	(R)-1-[(S)-2-(二叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦	100.0	89.9	93.7 (S,S)
151	(S,S) _{Fe} -1,1'-双[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]-2,2'-双[(R,R) _C -(N,N-二甲基氨基)苯基甲基]二茂铁	100.0	90.2	22.4 (R,R)
152	(R)-1-[(S)-2-环己基膦基)二茂铁基]乙基双(2-甲基苯基)-膦	100.0	89.5	85.6 (S,S)
153	(R)-1-二苯基膦基-2-[(R)-(N,N-二甲基氨基)基]2-(二苯基膦基)苯基 甲基]二茂铁	100.0	91.8	5.9 (R,R)
154	(R,R)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹啉啉	94.5	73.4	24.1 (S,S)
155	(2R,3R)-(-)-2,3-双(二苯基膦基)二环[2.2.1]庚-5-烯	99.2	86.2	9.3 (R,R)
156	(S)-2,2'-双(二异丙基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	100.0	89.3	26.5 (S,S)
157	(2S,4S)-(-)-2,4-双(二苯基膦基)戊烷	100.0	91.4	3.0 (S,S)
158	1,1'-双[(S) _P -[(S) _{Fe} -2-[(R) _C -1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁	11.3	19.3	73.0 (R,R)
159	1-二环己基膦基-1'-[(S) _P -[(S) _{Fe} -2-[(R) _C -1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁	97.1	87.6	68.8 (S,S)
[0551] 160	(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲苯基)膦	99.9	91.3	20.0 (S,S)
161	(S) _{Fe} -1-[(R) _P -叔丁基膦酰基]-2-[(R)-1-(二苯基膦基)乙基]二茂铁	100.0	90.0	72.1 (R,R)
162	(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦	100.0	91.3	73.9 (R,R)
163	(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦乙醇加合物	100.0	89.6	70.3 (R,R)
164	(R)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯	98.1	84.5	7.2 (S,S)
165	(R)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷	78.3	38.5	10.9 (S,S)
166	(R)-1-[(S)-2-[二(1-萘基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基膦	100.0	85.5	22.3 (S,S)

[0552] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0553] 实例167-172:

[0554] 催化剂的预形成

[0555] 向手套箱中的小瓶中加入[Rh(COD)₂]₂O₃SCF₃(4.52mg, 0.0096mmol)和相应的手性配体(0.01208mmol)。随后,添加经氩气脱气的三氟乙醇(10.0mL),并且将溶液在室温下搅拌60分钟。

[0556] 不对称氢化:

[0557] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(250mg,

0.966mmol)、三氟乙醇(0.50mL)和预先制备的催化剂溶液(2.00mL)。施加10巴的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在50°C下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0558] 将所述反应混合物在减压浓缩并通过非手性(方法3)和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0559] 表21:

实例	配体	转化率 [%]	选择性 [%]	ee [%]
167	(R)-1-[(S)-2-[二(2-呋喃基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基膦	> 99	> 99	64 (R,R)
168	(R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦	> 99	> 99	86 (S,S)
169	(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦	> 99	> 99	68 (R,R)
[0560] 170	(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦	> 99	> 99	0
171	(R)-1-[(S)-2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲苯基)膦基]二茂铁基]乙基二环己基膦	> 99	> 99	44 (R,R)
172	(R)-1-[(S)-2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲苯基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基-膦	> 99	> 99	58 (R,R)

[0561] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0562] 实例173:

[0563] 将Rh(COD)₂Otf(1.3kg,0.5mol%)和(R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基膦(2.1kg,0.7mol%)在TFE(174kg,1.74kmol)中的混合物在50°C下搅拌90分钟,在它被添加到N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(142kg,0.55kmol)在IPA(异丙醇,866kg,14.4kmol)中的悬浮液中之前。在50°C和10巴氢下进行氢化,直至实现完全转化。然后将反应溶液(1176kg;ee(S,S)91%)转移至下一个步骤。

[0564] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.1(bs,1H),7.6(d,J=4Hz,1H),7.5(m,2H),4.1(m,1H),4.0(m,1H),3.3(s,3H),2.9(五重峰,J=8Hz,1H),2.5(m,1H),2.2(m,1H),1.8(m,1H)。

[0565] 使用Ru催化剂的方案1的反应(e):

[0566] 实例174-180:

[0567] 催化剂的预形成:

[0568] 向手套箱中的小瓶中加入双(2-甲基烯丙基)(COD)钌预催化剂(3.72mg)和(S,S)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹啉(4.26mg)。随后,添加经氩气脱气的二氯甲烷(3.0mL),接着添加甲磺酸(1.2mg)。将溶液在室温下搅拌30分钟。

[0569] 不对称氢化:

[0570] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(0.25g,

0.97mmol)、相应的经氙气脱气溶剂(2.0mL)和预先制备的催化剂溶液(0.5mL)的一部分。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至50℃。在50℃下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0571] 将反应混合物在减压下浓缩并通过定量¹HNMR和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0572] 表22:

实例	溶剂	转化率 [%]	选择性 [%]	ee [%] (S,S)
174	TFE	0	0	0
175	丙酮	94	98	95
[0573] 176	iPrOH	100	100	94
177	DCE	91	97	94
178	THF	50	98	96
179	MeTHF	75	95	96
180	MeOH	100	100	97

[0574] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0575] 实例181-182:

[0576] 催化剂的预形成:

[0577] 向手套箱中的小瓶中加入双(2-甲基烯丙基)(COD)钨(6.2mg)和(S,S)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹啉(7.1mg)。随后,添加经氙气脱气的二氯甲烷(4.0mL),接着添加氟硼酸-二乙醚络合物(0.24ml,0.081mmol/mL)。将溶液在室温下搅拌30分钟。在添加脱气的MeOH(9mL)之前,通过将氙气鼓泡穿过溶液来减少小瓶中的体积(最终体积:1mL)。

[0578] 不对称氢化:

[0579] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(0.5g, 1.933mmol)、经氙气脱气的MeOH(4.0mL)和一部分相应的催化剂溶液(1.0mL)。施加相应的氢气压力并将反应混合物加热至50℃。在50℃下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0580] 将反应混合物在减压下浓缩并通过定量¹HNMR和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0581] 表23:

实例	H ₂ 压力 [巴]	转化率 [%]	选择性 [%]	ee [%] (S,S)
[0582] 181	10	67	> 99	n.d.
182	50	> 99	> 99	96

[0583] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0584] n.d. = 未测出。

[0585] 实例183:

[0586] 催化剂的预形成:

[0587] 向小瓶中加入双(COD)四[μ-三氟乙酰基]二钨(II)水合物(1.40mg,0.0015mmol)、

(S,S) - (-) - 2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹啉啉 (1.10mg, 0.0032mmol) 和N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺 (0.40g, 1.53mmol)。随后,将小瓶用氩气进行惰性化,并且添加经氩气脱气的MeOH (5.0mL)。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在50°C下在2.5h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0588] 将反应混合物在减压下浓缩并通过定量¹HNMR和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0589] 表24:

实例	Rh 预催化剂	转化率 [%]	选择性 [%]	ee [%] (S,S)
[0590] 183	[Ru(cod)(CF ₃ CO ₂) ₂] ₂ x n H ₂ O	84	95	94

[0591] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0592] 实例184-199:

[0593] 催化剂的预形成

[0594] 向手套箱中的小瓶中加入相应的催化剂前体 (0.158μmol; 当应用[Ru(COD)(2-甲基烯丙基)₂]作为催化剂前体时,也将HBF₄ (0.316μmol) 加入到所述小瓶中) 和相应的手性配体 (0.19μmol)。随后,添加二氯乙烷,并且在溶剂被减压蒸发之前,将溶液在室温下搅拌30分钟。

[0595] 不对称氢化:

[0596] 将N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺 (31.7μmol) 和MeOH (500μL) 添加到预先制备的催化剂中。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在50°C下在16h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0597] 将所述反应混合物在减压浓缩并通过非手性(方法3)和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0598] 表25:

[0599]

实例	催化剂前体	配体	备注	转化 [%]	选择性 [%]	ee [%]
184	[RuCl ₂ (对伞花烃)] ₂	(R)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘		100.0	48.6	80.2 (R,R)
185	[Ru(COD)(2-甲基烯丙基)] ₂	(R)-(+)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘	HBF ₄ 络合物	100.0	54.8	85.2 (R,R)
186	[RuCl ₂ (对伞花烃)] ₂	(S)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联萘		98.8	86.4	60.8 (S,S)
187	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(S)-2,2'-双[二(3,5-二甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联萘		99.2	81.0	59.0 (S,S)
188	[Ru(COD)(2-甲基烯丙基)] ₂	(-)-1,2-双((2R,5R)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯	HBF ₄ 络合物	100.0	91.4	81.8 (R,R)
189	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(S,S) _{Fe} -1,1'-双[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]-2,2'-双[(R,R) _C -(N,N-二甲基氨基)苯基甲基]二茂铁		100.0	75.6	34.1 (S,S)
190	[Ru(COD)(2-甲基烯丙基)] ₂	(R)-1-二苯基膦基-2-[(R)-(N,N-二甲基氨基)[2-(二苯基膦基)苯基]甲基]二茂铁	HBF ₄ 络合物	75.1	72.1	20.1 (S,S)
191	[RuCl ₂ (对伞花烃)] ₂	(S)-2,2'-双[双(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联萘		95.7	60.7	28.8 (R,R)
192	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(S)-2,2'-双[双(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联萘		100.0	70.8	25.8 (R,R)
193	[Ru(COD)(2-甲基烯丙基)] ₂	1-二环己基膦基-1'-[(S) _P -[(S) _{Fe} -2-[(R) _C -1-(二甲基氨基)乙基]二茂铁基]苯基膦基]二茂铁	HBF ₄ 络合物	99.9	61.4	26.1 (S,S)
194	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲苯基)膦		100.0	90.1	54.9 (R,R)
195	[Ru(COD)(2-甲基烯丙基)] ₂	(R,R)-(-)-2,3-双(叔丁基甲基膦基)喹喔啉	HBF ₄ 络合物	99.9	90.4	96.2 (R,R)

	基) ₂]					
196	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦		100.0	83.2	69.7 (R,R)
197	[Ru(COD)(2-甲基烯丙基) ₂]	(2R,3R)-(+)-2,3-双(二苯基膦)丁烷	HBF ₄ 络合物	100.0	85.3	24.8 (R,R)
198	[Ru(COD)(OCCF ₃) ₂]	(R)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯		99.2	82.6	65.7 (R,R)
199	[Ru(COD)(2-甲基烯丙基) ₂]	(R)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷	HBF ₄ 络合物	100.0	88.8	3.3 (R,R)

[0601] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0602] 实例200-206:

[0603] 催化剂的预形成

[0604] 向手套箱中的小瓶中加入双(2-甲基烯丙基)(COD)钌(3.10mg, 0.0097mmol)、相应的手性配体(0.0107mmol)和氟硼酸二乙醚络合物(1.72mg, 0.0106mmol)。随后,添加经氩气脱气的二氯甲烷(2.5mL),并且将溶液在室温下搅拌30分钟。

[0605] 不对称氢化:

[0606] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(250mg, 0.97mmol)、经氩气脱气的MeOH(2.0mL)和预先制备的催化剂溶液(0.5mL)。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在50°C下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0607] 将所述反应混合物在减压浓缩并通过非手性(方法3)和手性HPLC(方法4)进行分析。

[0608] 表26:

实例	配体	转化 [%]	选择性 [%]	ee [%]
200	(S)-1-[(R)-2-(二苄基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦	90	95	72 (S,S)
201	(S)-1-[(R)-2-[二(2-咪喃基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基膦	> 99	> 99	56 (S,S)
202	(R,R)-(+)-1,2-双(叔丁基甲基膦基)苯	98	> 99	94 (R,R)
[0609] 203	(-)-1,2-双[(2R,5R)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基]苯	91	95	80 (R,R)
204	(+)-1,2-双[(2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]苯	> 99	98	79 (S,S)
205	(-)-1,2-双[(2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]乙烷	83	87	76 (R,R)
206	(1S,1S',2R,2R')-1,1'-二-叔丁基-(2,2')-二磷杂环戊烷	56	92	79 (R,R)

[0610] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0611] 实例207-208:

[0612] 催化剂的预形成

[0613] 向手套箱中的小瓶中加入双(2-甲基烯丙基)(COD)钌(3.72mg, 0.0116mmol)和相应的手性配体(0.0127mmol)。随后,添加经氩气脱气的二氯甲烷(3.00mL)和0.081M的甲磺酸在二氯甲烷(0.16mL, 0.0130mmol)中的溶液,并且将溶液在室温下搅拌30分钟。

[0614] 不对称氢化:

[0615] 向压力高压釜中加入N-[2-(2,4-二氯苯基)环丁烯-1-基]乙酰胺(250mg, 0.97mmol)、经氩气脱气的MeOH(2.0mL)和预先制备的催化剂溶液(0.5mL)。施加50巴的氢气压力并将反应混合物加热至50°C。在50°C下在2h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至室温。

[0616] 将所述反应混合物在减压下浓缩并通过非手性和手性HPLC进行分析。

[0617] 表27:

实例	配体	转化 [%]	选择性 [%]	ee [%]
[0618] 207	(S)-1-[(R)-2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]二茂铁基]乙基二-叔丁基-膦	> 99	95	85 (S,S)
208	(S)-1-[(R)-2-[双(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)膦基]二茂铁基]乙基二环己基膦	95	98	86 (S,S)

[0619] 如在上表中使用的术语“选择性”指的是反应对具有式(VI)的化合物的选择性。

[0620] 第七方面:

[0621] 方案1的反应(f):

[0622] 实例209:

[0623] 将由异丙醇/三氟乙醇中的N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]乙酰胺(428g, 153mmol)和二氧化硅气凝胶-200(23mg)在异丙醇(0.5g)中的悬浮液组成的反应混合物加热至 $T_a=130^{\circ}\text{C}$ 。在添加50% H_3PO_4 水溶液(150g, 765mmol)之前,在蒸馏设备的头部所测量的 82°C 的温度下去除异丙醇和三氟乙醇的一部分(大约220g)。去除更多的异丙醇和三氟乙醇,直至蒸馏柱顶部处的温度达到 100°C 。随后,在回流条件下搅拌反应物质,直至实现>95%的转化率(反应时间:约20h)。

[0624] 一旦反应混合物冷却至 $T_i=60^{\circ}\text{C}$,将水(145g, 8.1mol)添加到其中。在使用25%氨水溶液(117.5g, 1.7mol)将水溶液的pH调节至8.0-8.5之前,将反应混合物用甲苯萃取两次(第一次:169g, 1.8mol;第二次:86g, 0.9mol)。用甲苯(169g, 1.8mol)萃取碱性水相。随后,将有机层在减压下浓缩并过滤,以获得25.3%的(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁胺在甲苯(136g)中的溶液。

[0625] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.54(t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=4\text{Hz}$, 2H); 3.86-3.75(m, 2H), 2.41-2.24(m, 2H), 2.13-2.00(m, 1H), 1.60-1.53(m, 1H)。

[0626] 实例210:

[0627] 将由N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]乙酰胺(10g, 35.8mmol)、甲磺酸(6.9g, 71.5mmol)和水(6.4g, 358mmol)组成的反应混合物加热至 110°C ,以实现回流条件。在反应物质冷却至室温之前,将它在回流条件下搅拌21h。将水(40mL)添加到反应混合物中并随后用甲苯萃取两次(第一次:50mL;第二次:30mL)。使用25%氨水溶液(9.6g, 141mmol)将水溶液的pH调节至8.9。用甲苯(50mL)萃取碱性水相,以获得11.9%的(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁胺在甲苯(59.8g)中的溶液。

[0628] 实例211:

[0629] 将N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]乙酰胺(5.0g, 17.9mmol)添加到60% H_2SO_4 水溶液(17.5g, 107mmol)中。将反应混合物加热至 128°C 以实现回流条件。在回流条件下,在21h的搅拌时间之后,将所述反应混合物冷却至 60°C 。将水(75mL)添加到反应混合物中并随后用甲苯萃取两次(第一次:25mL;第二次:25mL)。使用25%氨水溶液(5.8g, 85.1mmol)将水溶液的pH调节至8.8。用甲苯(100mL)萃取碱性水相。随后,将有机层在减压下浓缩,以获得15.4%的(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁胺在甲苯(17.3g)中的溶液。

[0630] 第八方面:

[0631] 方案1的反应(g):

[0632] 实例212:

[0633] 将(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁胺在甲苯(339g, 0.40mol)中的溶液添加到固体 NaHCO_3 (47g, 0.56mol)中。然后将水(140g, 7.79mol)添加到反应混合物中,并将混合物加热至 $T_i=50^{\circ}\text{C}$ 。随后,在 $T_i=50^{\circ}\text{C}$ 下在53分钟内将2-(三氟甲基)吡啶-3-碳酰氯在甲苯(247g, 0.42mol)中的溶液添加到反应混合物中。一旦实现完全转化,将反应混合物加热至 $T_i=70^{\circ}\text{C}$,并且在这个温度下搅拌20分钟。相分离后,在 $T_i=80^{\circ}\text{C}$ 下用水(201g, 11.1mol)萃取有机相。继相分离之后,浓缩有机相,然后在20分钟内将大约35%MCH溶液(140g, 1.4mol)添加到 $T_i=80^{\circ}\text{C}$ 下的经浓缩的有机相中。然后在2.5h内将反应混合物冷却至 $T_i=5^{\circ}\text{C}$,而在 $T_i=72^{\circ}\text{C}$ 下添加晶种(在没有引晶的情况下结晶也能进行)。在过滤悬浮液之前,一旦反应混合物达到 5°C 的 T_i ,将所述反应混合物搅拌30分钟,用MCH(200g, 2.0mol)洗涤并在升高的

温度下在减压下干燥,以分离出呈无水物的N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧酰胺(141.6g)。

[0634] FT-IR 3282,3077,2981,2952,1650,1593,1543,1473,1353,1187,1138,1074,1066,1054 cm^{-1} 。

[0635] 在 $T_i=55^\circ\text{C}$ 下,将N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧酰胺(80g)的无水物溶解在丙酮(240g,4.1mol)和水(80g,4.4mol)的混合物中。然后将混合物冷却至 $T_i=8^\circ\text{C}$,并且在 $T_i=29^\circ\text{C}$ 下添加晶种。一旦反应混合物达到 8°C 的温度,在60分钟内将水(86g,4.8mol)添加到所述反应混合物中。在将水的另一等分部分(174g,9.7mol)在1h内添加之后,将反应混合物搅拌30分钟。随后,添加水的最终等分部分(340g,18.9mol),并且将悬浮液搅拌80分钟。过滤悬浮液,并且将滤饼在其在 35°C 下在减压下干燥之前用水(2x 80g,4.)洗涤,以产生的N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧酰胺一水合物(94.6g)。

[0636] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.65(dd, $J=4.6\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.47-7.44(m, 1H), 7.41-7.40(m, 1H), 7.33-7.25(m, 2H), 5.54(br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.03(五重峰, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.24(q, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.44-2.28(m, 2H), 2.10-2.01(m, 1H)。

[0637] FT-IR 3403,3232,3079,2948,1660,1645,1593,1575,1471,1326,1186,1126,1076,1054 cm^{-1} 。

[0638] 实例213:

[0639] 将(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁胺(20.0g,87.3mmol)在甲苯(20g)和水(40g)中的双相混合物冷却至 0°C ,并且添加呈水合物形式的产物的晶种(1.53g)。将2-(三氟甲基)吡啶-3-碳酰氯(19.7g,91.6mmol)在甲苯(60g)中的溶液在2h内以使pH保持在7-9之间的方式同步配入到30%的NaOH水溶液(14.0g,105mmol)中。在配料结束之后,将反应搅拌另外的3h。过滤所得浓悬浮液,将滤饼用水(2x 25g)洗涤并在150毫巴的压力下干燥16h,以产生为一水合物的N-[(1S,2S)-2-(2,4-二氯苯基)环丁基]-2-(三氟甲基)吡啶-3-羧酰胺(36.4g,含7%的水)。

[0640] FT-IR 3403,3232,3079,2948,1660,1645,1593,1575,1471,1326,1186,1126,1076,1054 cm^{-1} 。