

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94190966.2

C07F 5/02
C07C215/28
C07D207/08 C07C 29/143
C07D215/14 C07B 53/00
C07B 41/02

[45]授权公告日 1999年12月8日

[11]授权公告号 CN 1047173C

[22]申请日 94.1.17 [24]颁证日 99.10.2
 [21]申请号 94190966.2
 [30]优先权
 [32]93.1.20 [33]JP [31]7827/93
 [32]93.3.25 [33]JP [31]66825/93
 [86]国际申请 PCT/JP94/00056 94.1.17
 [87]国际公布 WO94/17079 英 94.8.4
 [85]进入国家阶段日期 95.7.20
 [73]专利权人 日产化学工业株式会社
 地址 日本东京
 [72]发明人 植原宏 铃木幹夫 小原義夫
 [56]参考文献
 J57146786 1982. 9.10 CO7F5/02
 POLISH JOURNAL OF CHEMISTRY 1985.12.19
 CHIRAL N - ARYLALKYL Z - AMINO - L -
 BUTANOL DELECTINS AS STEREO -
 SELECTINE REDUCTI ON AGENTS OF
 CETONES BY MA
 审查员 张轶东

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
 代理人 林蕴和

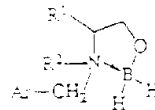
权利要求书 4 页 说明书 68 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 旋光性 β- 氨烷氧基甲硼烷配合物

[57]摘要

本发明提供了式(I)旋光性 β- 氨烷氧基配合物:

其中, R¹为 C₁-C₈烷基, C₃-C₇环烷基, C₇-C₁₁芳烷基或 C₆-C₁₀芳基, R²是氢, C₁-C₈烷基, C₃-C₇环烷基或 C₇-C₁₁芳烷基, 或者 R¹和 R²一起构成(CH₂)_n, 其中 n 为 3 或 4, 且 Ar 为可能被 1—3 个下列取代基取代的萘基, 蒽基或非基; 卤素, 硝基, C₁-C₆烷基, C₃-C₇环烷基, C₂-C₆链烯基, C₂-C₆炔基, C₇-C₁₁芳烷基, C₆-C₁₀芳基, C₁-C₆烷氧基和聚 苯乙烯等取代基。

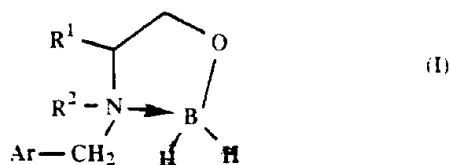


(I)

ISSN 1008-4274

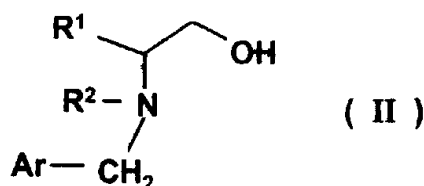
权利要求书

1.一种式(I)旋光性β-氨烷氧基甲硼烷配合物:



其特征在于,其中, R^1 为苯基, R^2 是氢, 或者 R^1 和 R^2 一起构成 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 3 或 4, 且 Ar 为萘基, 蒽基或非基.

2.一种生产权利要求 1 所述的式(I)旋光性β-氨烷氧基甲硼烷配合物的方法, 其特征在于, 包括将式(II)旋光性β-氨基醇化合物的



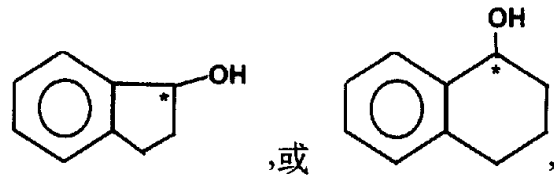
其中, R^1 为苯基, R^2 是氢, 或者 R^1 和 R^2 一起构成 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 3 或 4, 和 Ar 为萘基, 蒽基或非基,

与甲硼烷试剂反应.

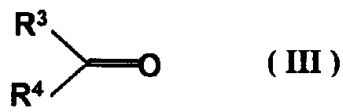
3.一种生产式(IV)旋光性醇化合物的方法:



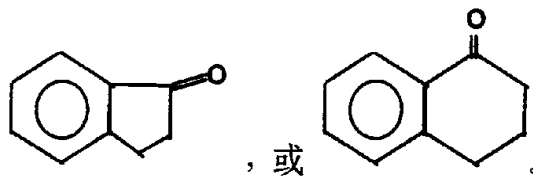
其中, R^3 和 R^4 不同, 各自为 $C_1 - C_6$ 烷基或苯基, 和*表示旋光活性中心, 或者该化合物是



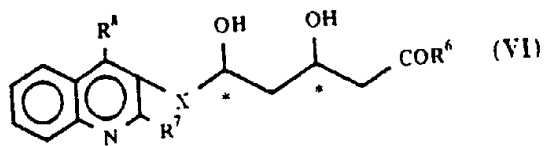
其特征在于，它包括用权利要求 1 中所述的旋光性 β -氨烷氧基甲硼烷配合物，来还原式(III)羰基化合物：

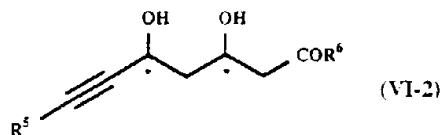


其中 R^3 和 R^4 如上所述，或者来还原下列物质：

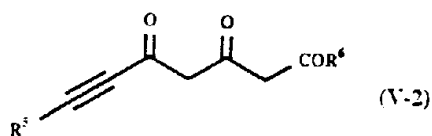


4.一种生产式(VI)化合物的方法：





其中 R^5 为氢, R^6 为羟基或 $C_1 - C_4$ 烷氧基, 以及*为旋光活性中心, 只要二个旋光活性中心互相呈顺式构象, 其特征在于, 该方法包括用权利要求 1 所述的旋光性 β -氨基烷氧基甲硼烷配合物, 来还原式(V-2)1, 3-二羰基化合物:



其中 R^5 和 R^6 的定义如上。

说明书

旋光性 β -氨烷氧基甲硼烷配合物

本发明涉及新的旋光性 β -氨烷氧基甲硼烷配合物和一种生产旋光性醇的方法,在该方法中,将该配合物作为还原剂施用于羰基化合物。具体地说,本发明涉及一种通过将该甲硼烷配合物施用于1,3-二羰基化合物以生产旋光性1,3-顺-二醇化合物的方法。

许多供药物、农用药品或化妆品用的生理活性物质具有1,2-或1,3-顺-二醇结构。例如,作为一类抗高脂血症剂的一系列HMG-CoA还原酶抑制剂,在其甲瓦龙酸链部分中都有1,3-顺-二醇作为共同的局部结构,它是抑制还原酶活性的必要结构。

此外,在天然生理活性物质中,有许多物质具有1,3-顺-二醇结构。可以提及的有,例如具有催产作用或血管加压作用的前列腺素F1 α 和F2 α 、戊霉素(一种多烯大环内酯抗生素),二性霉素B(一种多烯型抗霉菌剂),misaquinolide A(一种大环内酯抗肿瘤剂),G-strophatine(一种强心苷)和pulkerine(一种印度天人菊Gaillardia pulchella中含有的倍半萜烯)。

在此之前,通过化学技术已经开发出了多种制备1,3-顺-二醇的方法(Tetrahedron Lett., 28, 155(1987), Tetrahedron Lett., 26, 2951(1985))但是,这些方法需要许多步骤。因为要先引入第一手性中心,然后在第一手性中心的基础上构建第二手性中心。而且需要极低的温度作为反应条件以便以高光学产率和高顺式选择性地获得所需的1,3-顺-二醇。因此,存在许多工业上的局限性。

在此之前,已知有许多通过使用旋光性试剂不对称地还原羰基化合物而生产旋光性醇的方法。可以提及的有许多方法,包括,例如,

Corey 等人的采用旋光性甲硼烷配合物的方法(E. J. Corey and A. V. Gavai, *Tetrahedron Lett.*, 29, 3201 (1988)), Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) 型不对称还原法(M. M. Midland, D. C. McDowell and Gabriel, *J. Org. Chem.*, 54, 159 (1989))和采用酶或微生物的方法(G. Frater, *Helv. Chim. Acta*, 62, 2815, 2829 (1979))。

对于不对称地还原芳族羰基化合物,已开发了多种选择性高的试剂。但是,即使使用这些试剂,据认为仍难以达到不对称还原二烷基羰基的高选择性。而且最好也只能使不对称产率达到 50%ee(异构体过量)。通常,芳族羰基化合物的不饱和基团的高电子密度据信会在过渡状态中为不对称还原提供实质性的电子效应。而对于没有这种实质性的电子效应的二烷基羰基而言,则需要一种能够识别位阻效应的差别的试剂(*Organic Synthetic Chemistry*, Vol. 45, No. 2, p. 101(1987))。因此,在底物为 2-己酮等时,已知没有一种还原剂能充分提供这种能力。上述的用于不对称还原反应的试剂都是只能用于单羰基化合物的不对称还原,而且已知应用于二羰基化合物者几乎没有。

另一方面,已知有一种 Yamazaki 等人的采用旋光性甲硼烷配合物的方法,(日本未审查的专利版号 No. 146786/1982)。即该方法使用由(S)-1-苄基-2-吡咯烷甲醇和甲硼烷制得的旋光性甲硼烷,对乙酰苯进行不对称还原。但是,可获得的旋光性纯度最多仅为 69%,而且要花约 60 小时。因此,不能认为该方法是一种实用的方法。Itsuno 等人尝试用一种甲硼烷配合物对羰基化合物进行不对称还原,该配合物具有引入到(S)-1-苄基-2-吡咯烷甲醇的苄基部分上的聚苯乙烯(S. Itsuno, K. Ito, T. Maruyama, A. Hirao and S. Nakahama, *Bul. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 3329 (1986))。但是不能获得满意的旋光纯度。Yamazaki 等人的方法和 Itsuno 等人的方法已用于

还原单羰基化合物,但没有用于还原二羰基化合物。已知 Noyori 等人采用 BINAP-Ru 配合物的方法是应用于二羰基化合物的(Ryoji Noyori and Hidemasa Takaya, Chemistry, 43, 146 (1988)和 R. Noyori, chem, Soc. Rev., 18, 187 (1988)),而且该方法也应用于直接还原 1,2-二羰基和 1,3-二羰基化合物。但在任何情况下,得到的旋光性二醇是反式的。

根据 Hiayama 等人的最近的采用旋光性甲硼烷试剂直接不对称还原具有引入的不对称酯基的 1,3-二羰基化合物(欧洲专利 No. 475627)或不对称还原 1,3-二羰基化合物的方法(Tetrahedron, Lett., 29, 6467 (1988)),用所期望的顺式选择性的不对称还原反应可以获得 1,3-顺-二醇,但是没有获得足够的不对称产率。因此,目前为止还未建立一种直接还原二羰基化合物以获得旋光性顺式二醇化合物的方法。

本发明的目的是通过不对称还原羰基化合物从而以高不对称产率获得旋光性醇,尤其是通过同时还原二羰基化合物的二个羰基团从而在高顺式形成速度下以高不对称产率获得旋光性 1,3-顺式二醇化合物。目的还在于提供能实现该目的的出色的还原催化剂以及通过使用该催化剂而提供一种旋光性 1,3-顺式二醇化合物。

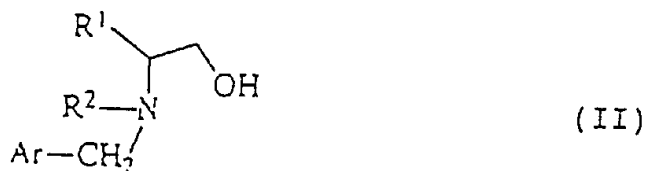
发明者们已进行了广泛的研究,其目标是开发一种还原剂,它能提供高不对称产率和高顺式选择性并且能在广泛的反应条件范围内使用,以及开发一种生产旋光性 1,3-顺式二醇化合物的方法。结果,发现有可能以最高不对称产率 100%ee 和 99%的高顺式选择性生产旋光性 1,3-顺式二醇化合物,其办法是使用由旋光性 β -(N-萘甲基)氨基醇化合物和甲硼烷制得的旋光性 β -(N-萘甲基)氨烷氧基甲硼烷配合物来还原 1,3-二羰基化合物。本发明是在该发现的基础上加以完成的。

因此,本发明提供了式(I)旋光性 β -氨烷氧基配合物:



其中, R^1 为 C_1-C_8 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_7-C_{11} 芳烷基或 C_6-C_{10} 芳基, R^2 是氢, C_1-C_8 烷基, C_3-C_7 环烷基或 C_7-C_{11} 芳烷基, 或者 R^1 和 R^2 一起构成 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 3 或 4, 且 Ar 为可能被 1—3 个下列取代基取代的萘基, 蒽基或菲基: 卤素, 硝基, C_1-C_6 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_2-C_6 链烯基, C_2-C_6 炔基, C_7-C_{11} 芳烷基, C_6-C_{10} 芳基, C_1-C_6 烷氧基和聚苯乙烯等取代基。

本发明还提供式(II)旋光性 β -氨基醇化合物:



其中, R^1 为 C_1-C_8 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_7-C_{11} 芳烷基或 C_6-C_{10} 芳基, R^2 是氢, C_1-C_8 烷基或 C_7-C_{11} 芳烷基, 或者 R^1 和 R^2 一起构成 $(CH_2)_n$, 其中 n 为 3 或 4, 和 Ar 为可被 1—3 个下列取代基取代的萘基, 蒽基或菲基; 卤素, 硝基, C_1-C_6 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_2-C_6 链烯基, C_2-C_6 炔基, C_7-C_{11} 芳烷基, C_6-C_{10} 芳基, C_1-C_6 烷氧基和聚苯乙烯等取代基。

此外, 本发明提供了一种生产式(IV)旋光性醇化合物的方法:

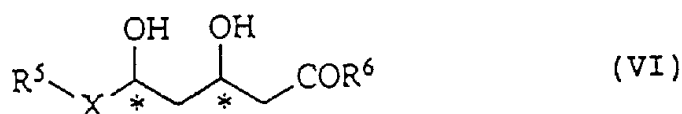


其中, R^3 和 R^4 不同, 各自为 C_1 — C_{10} 烷基, C_3 — C_{10} 环烷基, C_2 — C_{10} 链烯基, C_2 — C_{10} 炔基, C_3 — C_{10} 环烯基, C_7 — C_{11} 芳烷基, 或 C_6 — C_{14} 芳基, 或者 R^3 和 R^4 一起构成环结构, 和 * 表示旋光性活性中心, 它包括用上述的旋光性 β -氢烷氧基甲硼烷配合物还原式(III)羰基化合物:



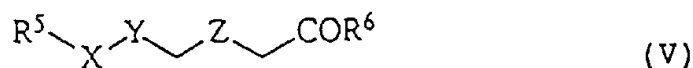
其中 R^3 和 R^4 的定义如上。

此外, 本发明提供了一种生产式(VI)化合物的方法:



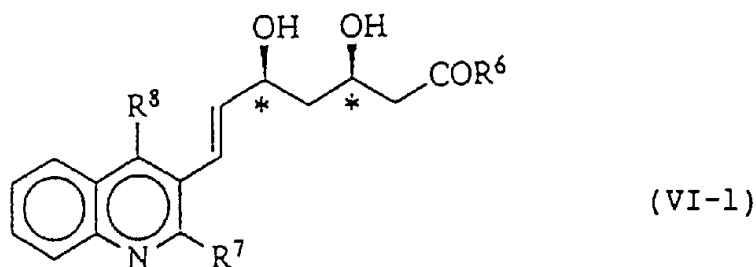
其中当 X 为键时, R^5 为 CHO , $\text{CH}(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$ (其中 R^9 和 R^{10} 各自独立, 可为氢或 C_1 — C_3 烷基, 或者 R^9 和 R^{10} 一起构成 C_2 — C_5 亚烷基), $\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ (其中 R^{11} 为氢, C_1 — C_3 烷基, 可能被甲基或甲氧基取代的苄基, 三苯甲基, 四氢吡喃基, 甲氧甲基, 三甲基甲硅烷基, 二甲基叔丁基甲硅烷基或二苯基叔丁基甲硅烷基), CH_2R^{12} (R^{12} 为氟, 氯,

溴或碘), CN, CO₂R¹³ (R¹³为氢, C₁—C₄ 烷基或可能被甲基或甲氧基取代的苄基), 或 CONR¹⁴R¹⁵ (其中 R¹⁴和 R¹⁵各自独立, 可为氢, C₁—C₃ 烷基, 苄基, 1-甲基苄基, 或可能被甲基或甲氧基取代的苄基), 以及当 X 为 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH = CH-, -(CH₃)C = CH-, -CH = C(CH₃)- 或 -C≡C- 时, R⁵ 是氢, 三烷基甲硅烷基, 碳环脂族基, 碳环芳族基, 杂环芳族基, 稠合杂环芳族基, 链状不饱和脂族基, 或环状不饱和脂族基, 和 R⁵ 为羟基, C₁—C₁₀ 烷氧基, OM (M 为锂, 钠, 钾, 钙, NHR'₃) (其中 R' 为氢, C₁—C₃ 烷基, C₃—C₇ 环烷基, C₂—C₅ 链烯基, 苄基或苄基) 或 C₀—C₇ 氨基, 以及 * 为旋光活性中心, 只要二个旋光活性中心互相呈顺式构象, 该方法包括用上述的旋光性 β-氨烷氧基甲硼烷配合物还原式 (V) 羰基化合物:



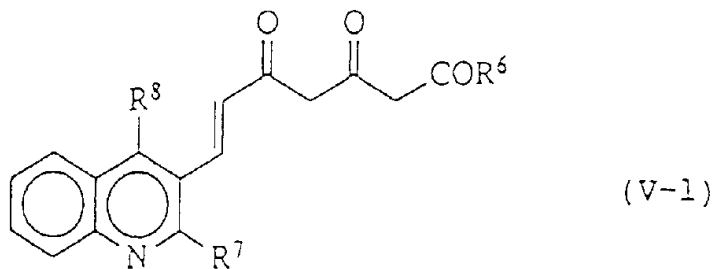
其中 R⁵, R⁶ 和 X 如上所述, 而且 Y 和 Z 各自独立, 为 -CO- 或 -CH(OH)-, 只要 Y 和 Z 不同时为 -CH(OH)-。

此外, 本发明还提供了一种生产式 (VI-1) 化合物的方法:



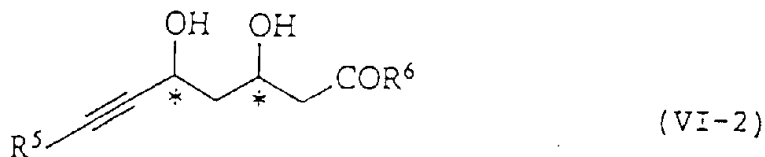
其中 R⁶ 为羟基, C₁—C₁₀ 烷氧基, OM (M 为锂, 钠, 钾, 钙, NHR'₃) (其中 R' 为氢, C₁—C₃ 烷基, C₃—C₇ 环烷基, C₂—C₅ 链烯基, 苄基或苄基)

基))或 C_0-C_7 氨基, R^7 为 C_1-C_7 烷基或 C_3-C_7 环烷基, R^8 为可能被 C_1-C_7 烷基, 氟, 氯或溴取代的苯基, * 为旋光活性中心, 只要二个旋光活性中心互相呈顺式构象, 该方法包括用上述的旋光性 β -氨基烷氧基甲硼烷配合物还原式(V-1)1,3-二羰基化合物:

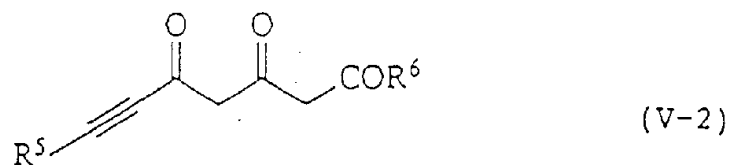


其中 R^6, R^7 和 R^8 的定义如上。

此外, 本发明提供了一种生产式(VI-2)旋光活性1,3-顺-二醇化合物的方法:



其中 R^5 为氢, 三烷基甲硅烷基, 碳环脂族基, 碳环芳族基, 杂环芳族基, 稠合杂环芳族基, 链状不饱和脂族基或环状不饱和脂族基, R^6 为羟基, C_1-C_{10} 烷氧基, OM (M 为锂, 钠, 钾, 钙, NHR') (R' 为氢, C_1-C_3 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_2-C_5 链烯基, 苯基或苄基) 或 C_0-C_7 氨基, 以及 * 为旋光活性中心, 只要二个旋光活性中心互相呈顺式构象, 该方法包括用上述的旋光性 β -氨基烷氧基甲硼烷配合物还原式(V-2)1,3-二羰基化合物:



其中 R^5 和 R^6 的定义如上。

在该说明书中, n 代表“正”, i 代表“异”, sec 代表“仲”, $tert$ 代表“叔”, Me 代表“甲基”, Et 代表“乙基”, Bu 代表“丁基”, Ph 代表“苯基”和 THF 代表“四氢呋喃”。

现在, 详细描述本发明的化合物。作为式(I)和(II)中的 R^1 的取代基, 可以提及下列取代基:

C_1-C_8 烷基包括, 例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 正己基, 正庚基和正辛基。

C_3-C_7 环烷基包括, 例如, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和环庚基。

C_7-C_{11} 芳烷基包括, 例如, 苄基, 邻甲基苄基, 间甲基苄基, 对甲基苄基, 对氯苄基, 1-甲基苄基, 苯乙基, 邻甲基苯乙基, 间甲基苯乙基, 对甲基苯乙基, 3-苯基丙基, 3-(邻甲基苯基)丙基, 3-(间甲基苯基)丙基, 3-(对甲基苯基)丙基, 4-苯基丁基, α -萘甲基和 β -萘甲基。

C_6-C_{10} 芳基包括, 例如, 苯基, 邻甲苯基, 间甲苯基, 对甲苯基, 2,3-二甲基苯基, 2,4-二甲基苯基, 2,5-二甲基苯基, 2,6-二甲基苯基, 3,4-二甲基苯基, 3,5-二甲基苯基, 2,3,4-三甲基苯基, 2,3,5-三甲基苯基, 2,3,6-三甲基苯基, 3,4,5-三甲基苯基, 3,4,6-三甲基苯基, 2,4,6-三甲基苯基, α -萘基和 β -萘基。

作为 R^2 取代基的 C_1-C_8 烷基, C_3-C_7 环烷基和 C_7-C_{11} 芳烷基与对应的 R^1 取代基相同。

Ar 为萘基, 蒽基或菲基, 它可任意地被 1—3 个下列取代基取代: 卤素, 硝基, $C_1—C_6$ 烷基, $C_3—C_7$ 环烷基, $C_2—C_6$ 链烯基, $C_2—C_6$ 炔基, $C_7—C_{11}$ 芳烷基, $C_6—C_{10}$ 芳基, $C_1—C_6$ 烷氧基和聚苯乙烯取代基。各取代基在下面加以描述。

卤素包括氟, 氯, 溴和碘。

$C_1—C_6$ 烷基包括, 例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基和正己基。

$C_3—C_7$ 环烷基与相应的 R^1 取代基相同。

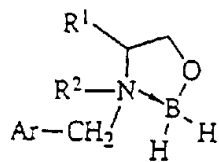
$C_2—C_6$ 链烯基包括, 例如, 乙烯基, 2-丙烯基, 3-丁烯基, 4-戊烯基和 5-己烯基。

$C_2—C_6$ 炔基包括, 例如, 乙炔基, 2-丙炔基, 3-丁炔基, 4-戊炔基和 5-己炔基。

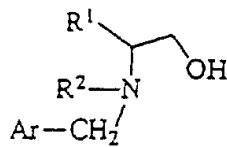
$C_1—C_6$ 烷氧基包括, 例如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 正戊氧基和正己氧基。

本发明的式(I)和(II)化合物包括, 例如, 表 1 中所列的化合物。但是, 应理解, 本发明的化合物并不局限于这些具体实施例。此处, Me 为甲基, t-Bu 为叔丁基和 Ph 为苯基。

表 1



(I)



(II)

R ¹	R ²	Ar
CH ₃	CH ₃	
CH ₃	t-Bu	
CH ₃		
CH ₃		
CH ₃		
CH ₃	CH ₃	

表 1(续)

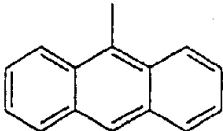
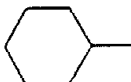
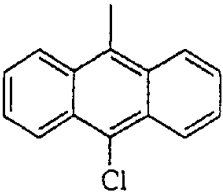
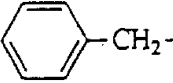
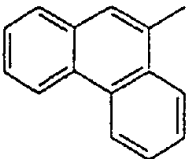
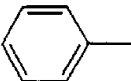
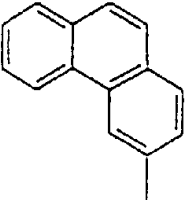
R ¹	R ²	Ar
CH ₃	t-Bu	
CH ₃		
CH ₃		
CH ₃		

表 1 (续)

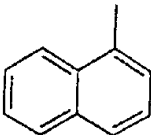
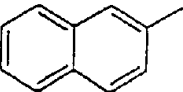
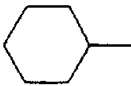
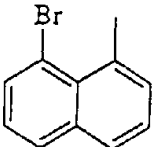
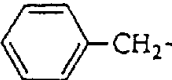
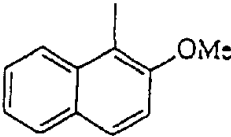
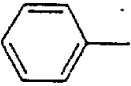
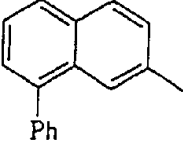
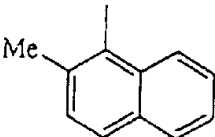
R ¹	R ²	Ar
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	t-Bu	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	

表 1 (续)

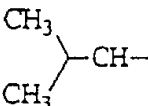
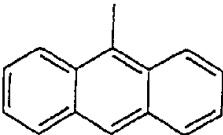
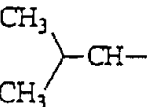
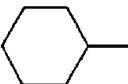
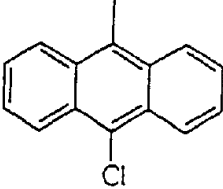
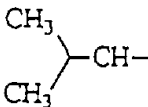
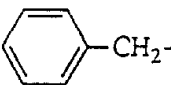
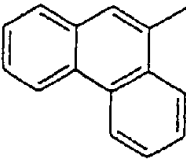
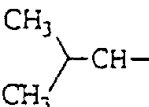
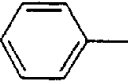
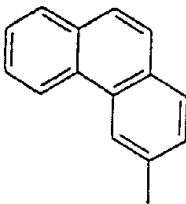
R ¹	R ²	Ar
	t-Bu	
		
		
		

表 1 (续)

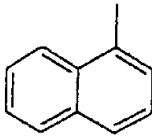
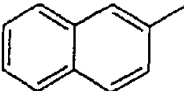
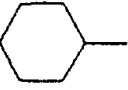
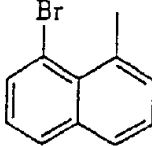
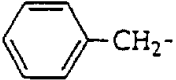
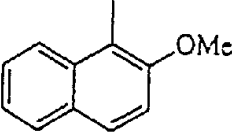
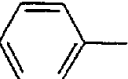
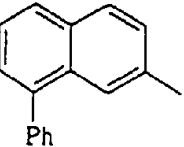
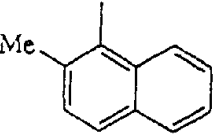
R ¹	R ²	Ar
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	t-Bu	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	

表 1 (续)

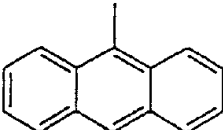
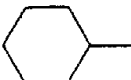
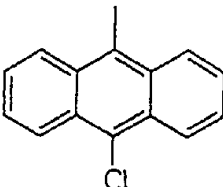
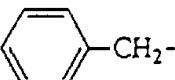
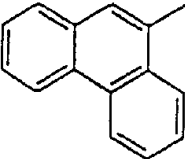
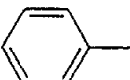
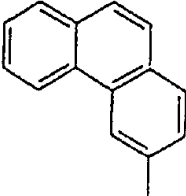
R ¹	R ²	Ar
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CHCH}_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	t-Bu	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CHCH}_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CHCH}_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CHCH}_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		

表 1 (续)

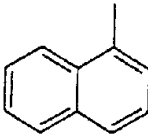
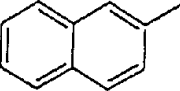
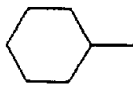
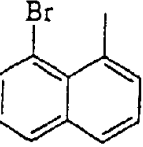
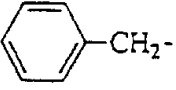
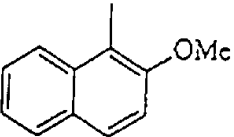
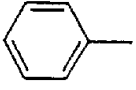
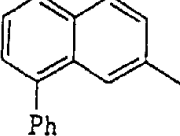
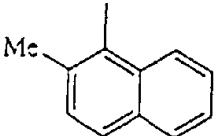
R ¹	R ²	Ar
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$	CH ₃	
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$	t-Bu	
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$		
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$		
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$		
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$	CH ₃	

表 1 (续)

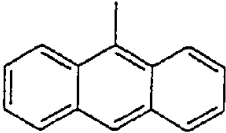

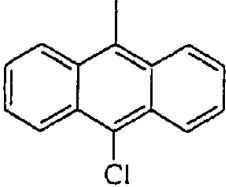
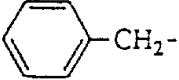
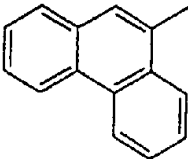
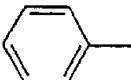
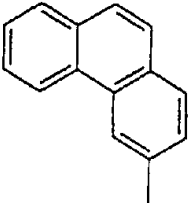
R ¹	R ²	Ar
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	t-Bu	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CHCH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		

表 1 (续)

R ¹	R ²	Ar
	CH ₃	
	t-Bu	
	CH ₃	

表 1 (续)

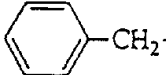
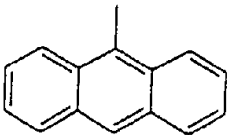
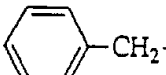
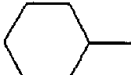
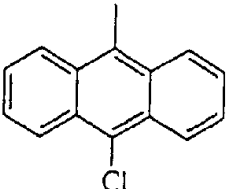
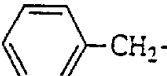
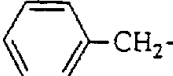
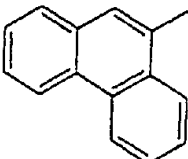
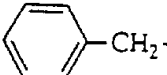
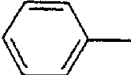
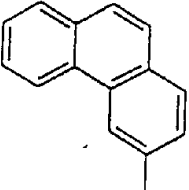
R^1	R^2	Ar
	t-Bu	
		
		
		

表 1 (续)

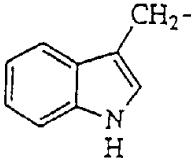
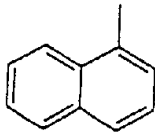
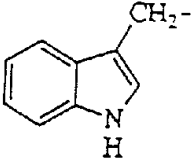
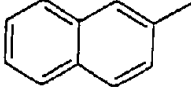
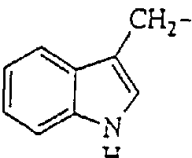
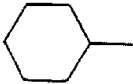
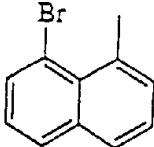
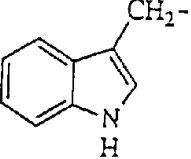
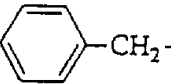
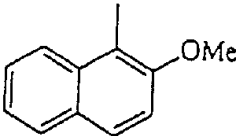
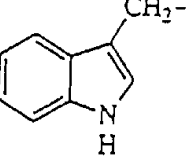
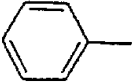
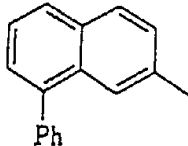
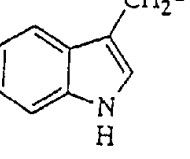
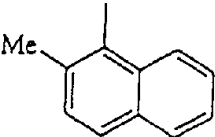
R ¹	R ²	Ar
	CH ₃	
	t-Bu	
		
		
		
	CH ₃	

表 1 (续)

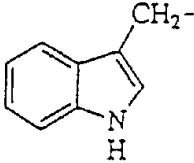
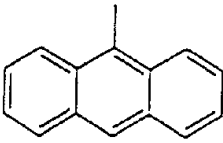
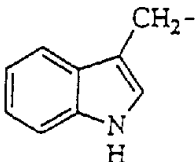
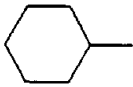
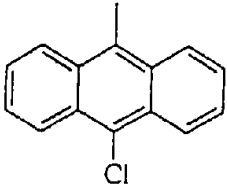
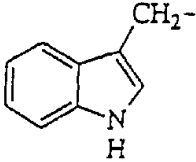
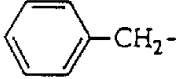
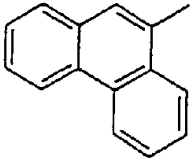
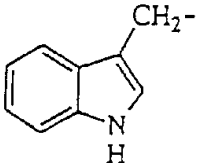
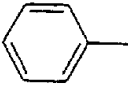
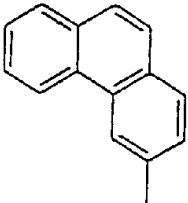
R ¹	R ²	Ar
	t-Bu	
		
		
		

表 1 (续)

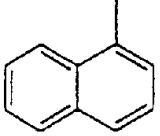
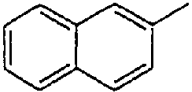
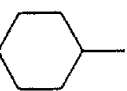
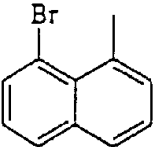
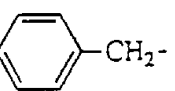
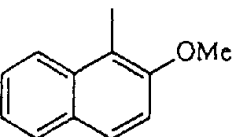
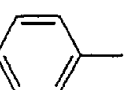
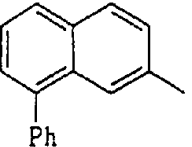
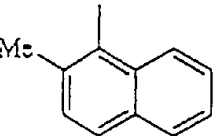
R ¹	R ²	Ar
CH ₃ S-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	
CH ₃ S-CH ₂ CH ₂ -	t-Bu	
CH ₃ S-CH ₂ CH ₂ -		
CH ₃ S-CH ₂ CH ₂ -		
CH ₃ S-CH ₂ CH ₂ -		
CH ₃ S-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	

表 1 (续)

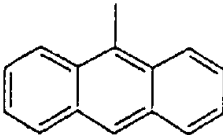
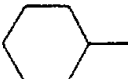
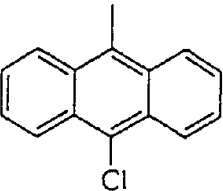
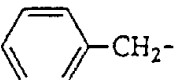
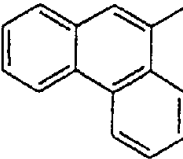
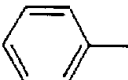
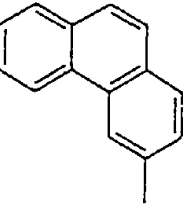
R^1	R^2	Ar
$\text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$	t-Bu	
$\text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$		
$\text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$		
$\text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$		

表 1 (续)

R^1	R^2	Ar
HO·CH ₂ -	CH ₃	
HO·CH ₂ -	t-Bu	
HO·CH ₂ -		
HO·CH ₂ -		
HO·CH ₂ -		
HO·CH ₂ -	CH ₃	

表 1 (续)

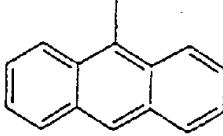
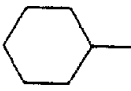
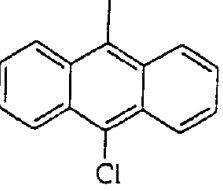
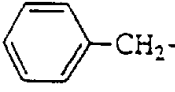
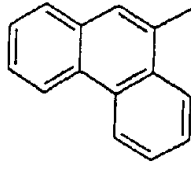
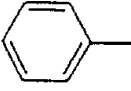
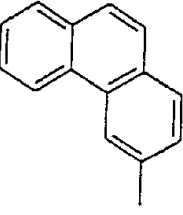
R ¹	R ²	Ar
HO·CH ₂ -	t-Bu	
HO·CH ₂ -		
HO·CH ₂ -		
HO·CH ₂ -		

表 1 (续)

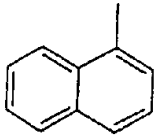
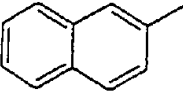
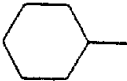
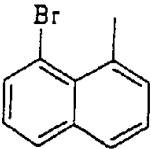
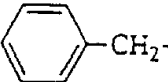
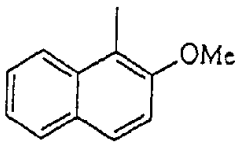
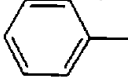
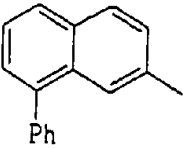
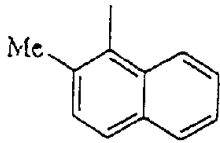
R ¹	R ²	Ar
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	CH ₃	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	t-Bu	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	CH ₃	

表 1 (续)

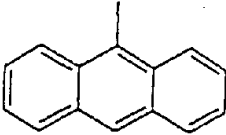
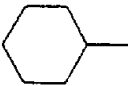
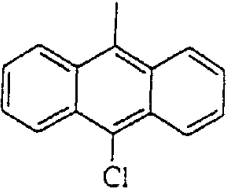
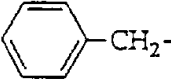
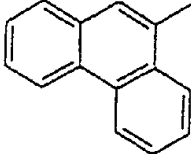
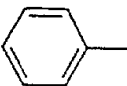
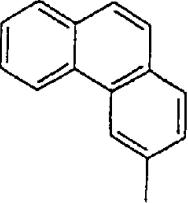
R ¹	R ²	Ar
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	t-Bu	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		

表 1 (续)

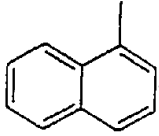
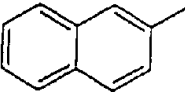
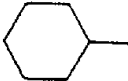
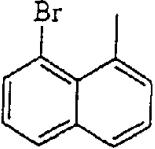
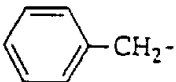
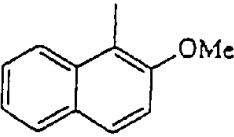
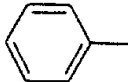
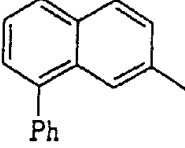
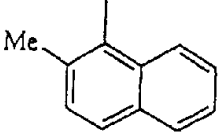
R ¹	R ²	Ar
HS-CH ₂ -	CH ₃	
HS-CH ₂ -	t-Bu	
HS-CH ₂ -		
HS-CH ₂ -		
HS-CH ₂ -		
HS-CH ₂ -	CH ₃	

表 1 (续)

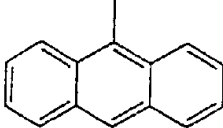
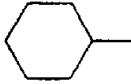
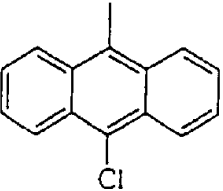
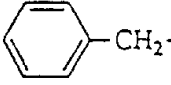
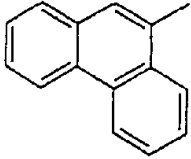
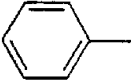
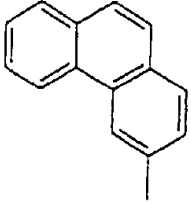
R ¹	R ²	Ar
HS-CH ₂ -	t-Bu	
HS-CH ₂ -		
HS-CH ₂ -		
HS-CH ₂ -		

表 1 (续)

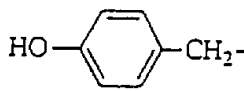
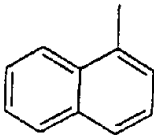
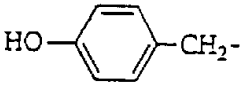
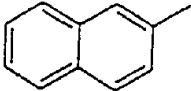
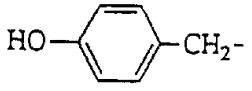
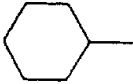
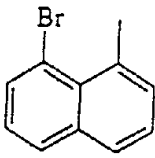
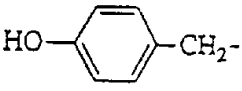
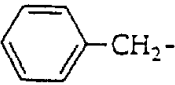
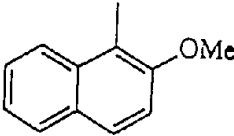
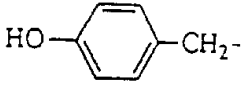
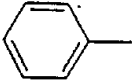
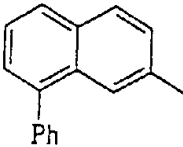
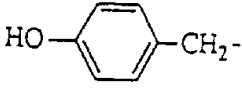
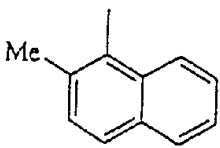
R^1	R^2	Ar
	CH_3	
	t-Bu	
		
		
		
	CH_3	

表 1 (续)


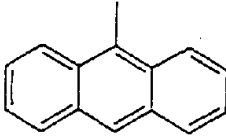
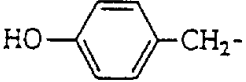
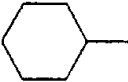
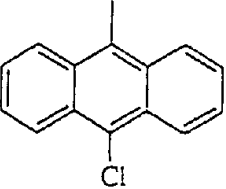
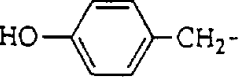
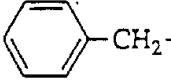
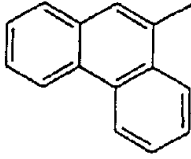
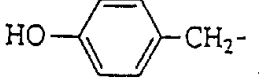
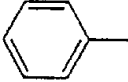
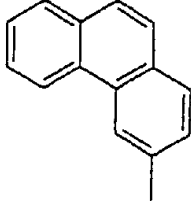
R^1	R^2	Ar
	t-Bu	
		
		
		

表 1 (续)

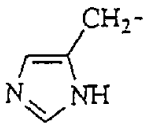
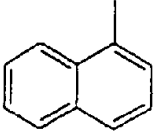
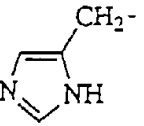
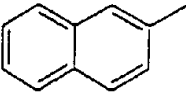
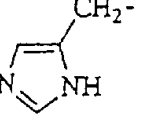
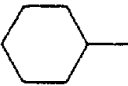
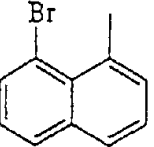
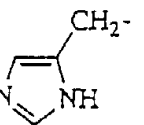
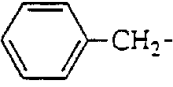
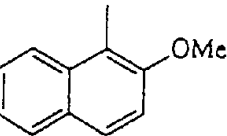
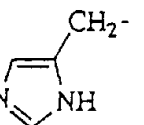
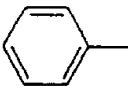
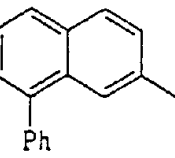
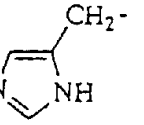
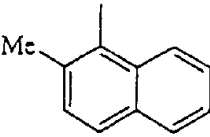
R ¹	R ²	Ar
	CH ₃	
	t-Bu	
		
		
		
	CH ₃	

表 1 (续)

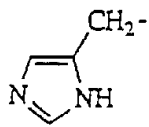
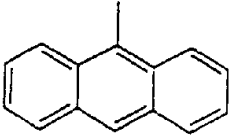
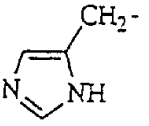
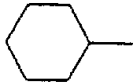
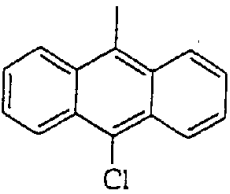
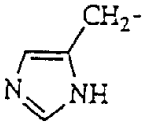
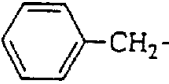
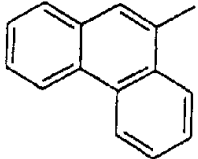
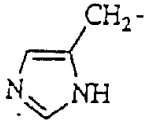
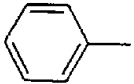
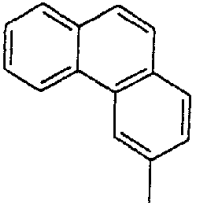
R ¹	R ²	Ar
	t-Bu	
		
		
		

表 1 (续)

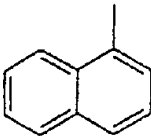
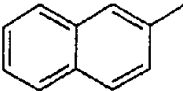
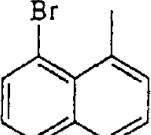
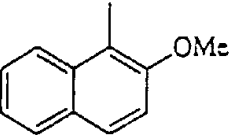
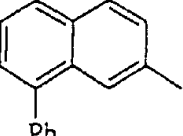
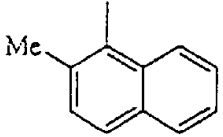
R ¹	R ²	Ar
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		

表 1 (续)

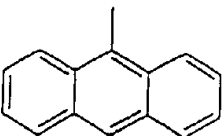
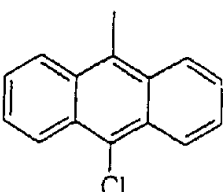
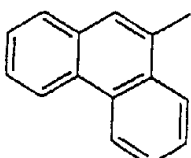
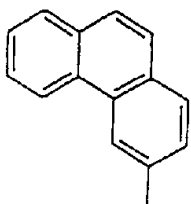
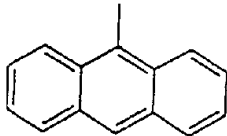
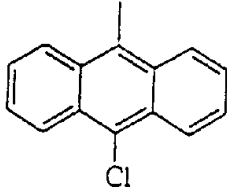
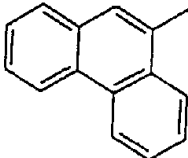
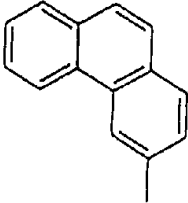
R ¹	R ²	Ar
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		
—(CH ₂) ₃ —		

表 1 (续)

R ¹	R ²	Ar
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		

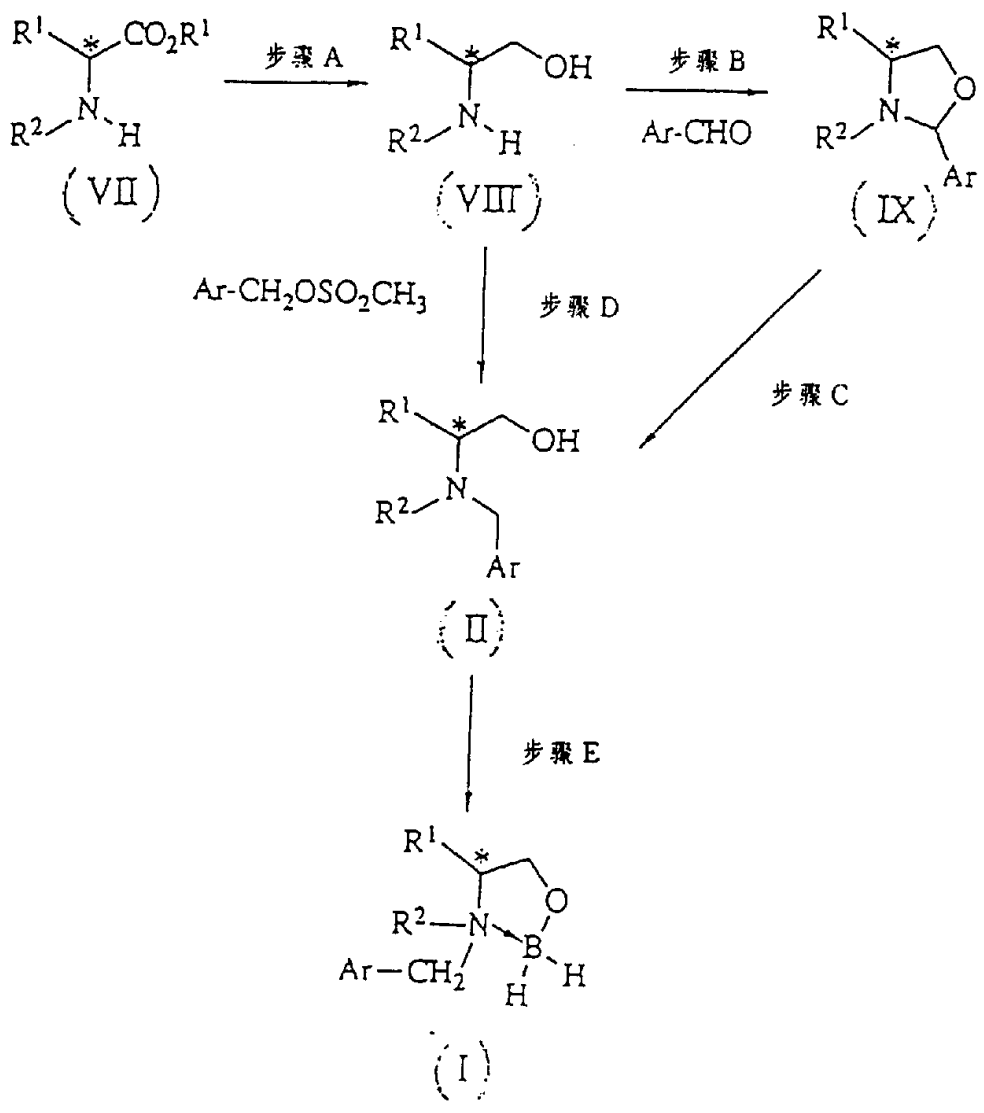
表 1 (续)

R ¹	R ²	Ar
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		
—(CH ₂) ₄ —		

现在,详细描述甲硼烷配合物(I)的合成的以及使用该甲硼烷配合物的羰基化合物的不对称反应。

使用旋光性 β -氨基醇(VIII)作为原料采用已知方法可以高产率地分两步或三步方便地制取本发明的旋光性的 β -氨基醇化合物(II)及其甲硼烷配合物(I),而旋光性 β -氨基醇又可方便地从氨基酸酯获得(JIKKEN KAGAKU KOZA 17, YUKI KAGOBUTSU NO HANNO (GE) P. 25, P. Karrer, P. Portmann and M. Suter, *Helv. Chim. Acta*, 31, 1617 (1948); P. Karrer and P. Portmann, *ibid.*, 32, 1034 (1949); P. Karrer, P. Portmann and M. Suter, *ibid.*, 32, 1156 (1949); R. R. Gebhard and P. Karrer, *ibid.*, 38, 915 (1955); *Synthetic Methods of Organic Chemistry* Vol. 11, 52; H. Bauer, E. Adams and H. Tabor, *Biochem. Prep.* 4, 46 (1955)).

下面的反应图式表示了旋光性的式(I) β -氨基甲硼烷配合物和旋光性的式(II) β -氨基醇化合物的合成路线。在下式中, R^1, R^2 和Ar的定义如上。



步骤 A 是将氨基酸酯(VII)的酯部分还原成醇(VIII)的还原反应。作为还原剂,可以使用例如氢化铝锂,氢化二异丁基铝,氢化二烷氧基铝钠或氢化硼锂。较佳的是,采用氢化铝锂。作为反应溶剂,可以使用醚型溶剂如二乙基醚,二正丙基醚,四氢呋喃,1,3-或1,4-二噁烷。反应可以在 -78°C — 60°C ,较佳的为 -10°C — 20°C 之间进行。

步骤 B 为通过步骤 A 中所获得的 β -氨基醇(VIII)和芳香醛的脱水缩合反应而形成噁唑烷环的反应。反应溶剂可以是例如醇溶剂如甲醇,乙醇,正丙醇或异丙醇,极性溶液如乙腈,二甲基甲酰胺或二甲基亚砷,卤素型溶剂如二氯甲烷,1,1-或1,2-二氯乙烷,氯仿或四氯化碳,或醚型溶剂如二乙基醚,二正丙基醚,四氢呋喃,1,3-或1,4-二噁烷。较佳的是使用甲醇,乙腈或四氢呋喃。反应在 -78°C — 60°C ,较佳的是在 -10°C — 30°C 之间进行。

步骤 C 是通过使步骤 B 中获得的噁唑烷化合物(IX)还原开环而制得 N-(芳基)甲基- β -氨基醇化合物的反应。作为还原剂,可以使用例如氢化铝锂,氢化二异丁基铝,氢化二烷氧基铝钠,氢化硼锂,氢化硼钾或氢化硼钠。较佳的是使用氢化硼钾或氢化硼钠。反应溶剂可以是例如醇型溶剂如甲醇,乙醇,正丙醇或异丙醇,或醚型溶剂如二乙基醚,二正丙基醚,四氢呋喃,1,3-或1,4-二噁烷。较佳的是使用甲醇,乙腈或四氢呋喃。反应在 -78°C — 60°C ,较佳的是在 -10°C — 20°C 之间进行。

步骤 D 是 N-(芳基)甲基- β -氨基醇化合物(II)的另一合成途径,即通过 β -氨基醇化合物(VIII)和相应的磺酸的芳基甲基酯的反应而制取 N-(芳基)甲基- β -氨基醇化合物(II)。

作为含有芳基甲基基团的磺酸酯,可以使用例如甲基化产物,苯磺酸酯,对氯苯磺酸酯,对甲苯磺酸酯,对硝基苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。优选使用甲基化产物。作为碱,可以使用叔胺或不饱和胺如三乙胺,三甲胺,吡啶,DBU(1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一烯)或

DBU(1,5-二氮杂二环[4.3.0]-5-壬烯)。优选使用三乙胺。反应溶剂可以是,例如,醚型溶剂如二乙基醚,二正丙基醚,四氢呋喃,1,3-或1,4-二噁烷,极性溶剂如乙腈,二甲基甲酰胺或二甲基亚砷,卤素型溶剂如二氯甲烷,1,1-或1,2-二氯乙烷,氯仿或四氯化碳。较佳的是采用二氯甲烷或氯仿,更佳的是采用二氯甲烷。反应在 -78°C — 60°C ,更佳的是在 -10°C — 30°C 之间。

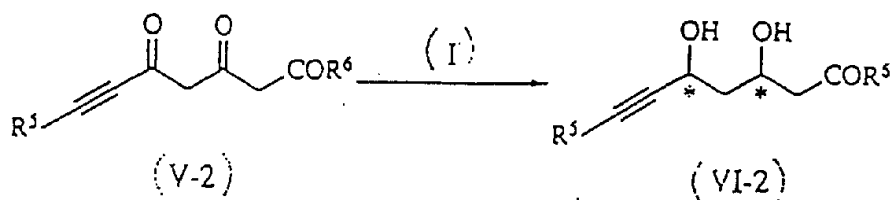
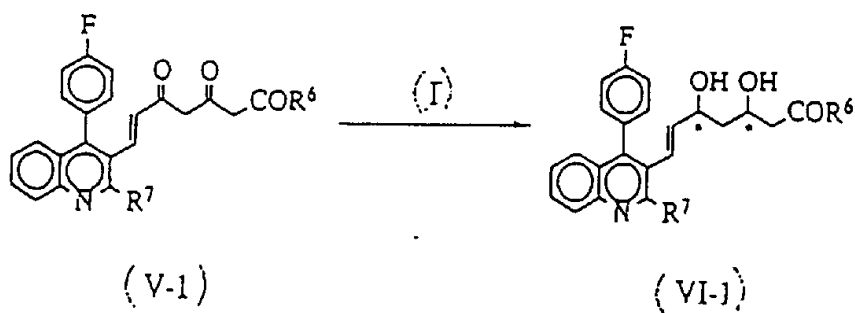
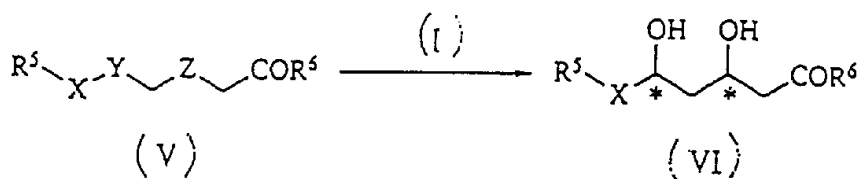
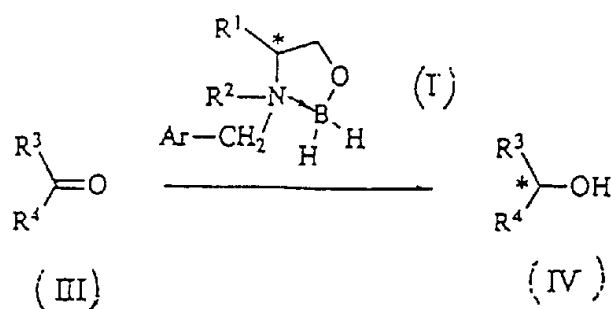
步骤E是通过步骤C或D中获得的N-(芳基)甲基- β -氨基醇化合物(II)与甲硼烷试剂的反应而合成 β -氨基烷氧基甲硼烷配合物(I)的反应。作为甲硼烷试剂,可以使用,例如甲硼烷·四氢呋喃配合物,甲硼烷·二乙基醚配合物,甲硼烷·吡啶配合物,甲硼烷·氨配合物,甲硼烷·叔丁胺配合物,甲硼烷·N,N-二乙基苯胺配合物,甲硼烷·N,N-二异丙基乙胺配合物,甲硼烷·二甲胺配合物,甲硼烷·4-二甲基氨吡啶配合物,甲硼烷·4-乙基吗啉配合物,甲硼烷·二甲硫配合物,甲硼烷·三甲胺配合物,甲硼烷·三苯膦配合物或甲硼烷·亚磷酸三苯基酯配合物。较佳的是使用甲硼烷·四氢呋喃配合物或甲硼烷·二乙基醚配合物。更佳的是使用甲硼烷·四氢呋喃配合物。反应溶剂可以是例如醇溶剂如甲醇,乙醇,正丙醇或异丙醇,极性溶剂如乙腈,二甲基甲酰胺或二甲基亚砷,卤素型溶剂如二氯甲烷,1,1-或1,2-二氯乙烷,氯仿或四氯化碳,或醚型溶剂如二乙基醚,二正丙基醚,四氢呋喃,1,3-或1,4-二噁烷。较佳的是使用甲醇,二氯甲烷,二乙基醚或四氢呋喃。更佳的是使用四氢呋喃。反应在 -100°C — 80°C ,较佳的是在 -78°C — 40°C 之间进行。

β -氨基烷氧基甲硼烷配合物(I)对光、水和热是稳定的,而且能溶于各种不同的溶剂,它因而具有在实验中非常便于操作的优点。

此外,在某些情况下, β -氨基烷氧基甲硼烷配合物(I)可以如下地在反应体系中形成而不必将其分离以供使用:即在羰基化合物的还原反应时,将N-(芳基)甲基- β -氨基醇化合物(II)和甲硼烷试剂加入

到反应体系中。

羰基化合物(III)或(V)被步骤E中获得的旋光性β-氨基氧基甲硼烷配合物(I)立体选择性地还原,从而获得相应的旋光性醇化合物(IV)或(VI)。



下面将描述式(III), (IV), (V)和(VI)化合物的各个取代基。

R^3 和 R^4 不同, 各自为 $C_1—C_{10}$ 烷基, $C_3—C_{10}$ 环烷基, $C_2—C_{10}$ 链烯基, $C_2—C_{10}$ 炔基, $C_3—C_{10}$ 环烯基, $C_7—C_{11}$ 芳烷基, 或 $C_6—C_{14}$ 芳基, 否则, R^3 和 R^4 可一起构成环结构。

$C_1—C_{10}$ 烷基包括, 例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 正己基, 正庚基, 正辛基。正壬基和正癸基。

$C_3—C_{10}$ 环烷基包括, 例如, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基和环癸基。

$C_2—C_{10}$ 链烯基包括, 例如, 乙烯基, 1-丙烯基, 1-甲基乙烯基, 2-丙烯基, 1, 2-二甲基-1-丙烯基, 1-丁烯基, 1-戊烯基, 1-壬烯基, 1-庚烯基, 1-辛烯基, 1-壬烯基和 1-癸烯基。

$C_2—C_{10}$ 炔基包括: 例如, 乙炔基, 1-丙炔基, 2-丙炔基, 1-丁炔基, 3-甲基-1-丁炔基, 1-戊炔基, 1-己炔基, 1-庚炔基, 1-辛炔基, 1-壬炔基和 1-癸炔基。

$C_3—C_{10}$ 环烯基包括, 例如, 2-环丙烯基, 1-环丁烯基, 3-环戊烯基, 1-环己烯基, 2-环己烯基和 3-环己烯基。

$C_7—C_{11}$ 芳烷基与对应的 R^1 的取代基相同。

$C_6—C_{14}$ 芳基包括, 例如, 苯基, 邻甲苯基, 间甲苯基, 对甲苯基, 2, 3-二甲基苯基, 2, 4-二甲基苯基, 2, 5-二甲基苯基, 2, 6-二甲基苯基, 3, 4-二甲基苯基, 3, 5-二甲基苯基, 2, 3, 4-三甲基苯基, 3, 4, 6-三甲基苯基, 2, 4, 6-三甲基苯基, 2-氯苯基, 3-氯苯基, 4-氯苯基, 3, 4-二氯苯基, 2-甲氧苯基, 3-甲氧苯基, 4-甲氧苯基, 3, 4-二甲氧苯基, 3-硝基苯基, α -萘基, β -萘基, (2-甲基)-2-萘基, (3-甲基)-1-萘基, (4-甲基)-1-萘基, (5-甲基)-1-萘基, (6-甲基)-1-萘基, (7-甲基)-1-萘基, (8-甲基)-1-萘基, (1-甲基)-2-萘基, (3-甲基)-2-萘基, (4-甲基)-2-萘基, (5-甲基)-2-萘基, (6-甲基)-2-萘基, (7-甲基)-2-萘基, (8-甲

基)-2-萘基, (2-乙基)-1-萘基, (3-乙基)-1-萘基, (4-乙基)-1-萘基, (5-乙基)-1-萘基, (6-乙基)-1-萘基, (7-乙基)-1-萘基, (8-乙基)-1-萘基, (1-乙基)-2-萘基, (3-乙基)-2-萘基, (4-乙基)-2-萘基, (5-乙基)-2-萘基, (6-乙基)-2-萘基, (7-乙基)-2-萘基, (8-乙基)-2-萘基, (2-丙基)-1-萘基, (3-丙基)-1-萘基, (4-丙基)-1-萘基, (5-丙基)-1-萘基, (6-丙基)-1-萘基, (7-丙基)-1-萘基, (8-丙基)-1-萘基, (1-丙基)-2-萘基, (3-丙基)-2-萘基, (4-丙基)-2-萘基, (5-丙基)-2-萘基, (6-丙基)-2-萘基, (7-丙基)-2-萘基, (8-丙基)-2-萘基, 1-蒎基, 2-蒎基, 9-蒎基, 1-菲基, 3-菲基, 4-菲基和 9-菲基。

R^3 和 R^4 一起构成的环结构包括, 例如,

1-甲基环丁酮, 2,2-二甲基环丁酮, 2,2-二乙基环丁酮, 2,2-二正丙基环丁酮, 2,2-二异丙基环丁酮, 2,2-二正丁基环丁酮, 2,2-二异丁基环丁酮, 2,2-二仲丁基环丁酮, 2,2-二叔丁基环丁酮, 2,2-二正戊基环丁酮, 2,2-二正己基环丁酮, 1-甲基环戊酮, 2,2-二甲基环戊酮, 2,2-二乙基环戊酮, 2,2-二正丙基环戊酮, 2,2-二异丙基环戊酮, 2,2-二正丁基环戊酮, 2,2-二异丁基环戊酮, 2,2-二仲丁基环戊酮, 2,2-二叔丁基环戊酮, 2,2-二正戊基环戊酮, 2,2-二正己基环戊酮, 三甲基环己酮, 2,2-二甲基环己酮, 2,2-二乙基环己酮, 2,2-二正丙基环己酮, 2,2-二异丙基环己酮, 2,2-二正丁基环己酮, 2,2-二异丁基环己酮, 2,2-二仲丁基环己酮, 2,2-二叔丁基环己酮, 2,2-二正戊基环己酮, 2,2-二正己基环己酮, 环丁烯酮, 2-环戊烯酮, 2-环己烯酮, 2,3-二氢-2-茛酮和 1-四氢萘酮。

X 为键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

当 X 为键时, R^5 为 CHO , $\text{CH}(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$ (其中 R^9 和 R^{10} 各自独立, 可为氢或 C_1-C_3 烷基, 或者 R^9 和 R^{10} 一起构成 C_2-C_5 亚烷基), $\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ (其中 R^{11} 为氢, C_1-C_3 烷基, 可能被甲基或甲氧基取

代的苄基,三苯甲基,四氢吡喃基,甲氧甲基,三甲基甲硅烷基,二甲基叔丁基甲硅烷基或二苯基叔丁基甲硅烷基), CH_2R^{12} (R^{12} 为氟,氯,溴或碘), CN , CO_2R^{13} (R^{13} 为氢, C_1 — C_4 烷基或可能被甲基或甲氧基取代的苄基),或 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ (其中 R^{14} 和 R^{15} 各自独立,分别为氢, C_1 — C_3 烷基,苄基,1-甲基苄基,或可能被甲基或甲氧基取代的苄基)。

R^9 和 R^{10} 各自独立,可以是氢,甲基,乙基,正丙基或异丙基,或者 R^9 和 R^{10} 一起构成1,2-亚乙基,1,3-亚丙基,或2,2-二甲基-1,3-亚丙基。

R^{11} 可能是氢,甲基,乙基,正丙基,异丙基,邻甲基苄基,间甲基苄基,对甲基苄基,邻甲氧基苄基,间甲氧基苄基,对甲氧基苄基,三苯甲基,四氢吡喃基,甲氧甲基,三甲基甲硅烷基,二甲基叔丁基甲硅烷基或二苯基叔丁基甲硅烷基。

R^{12} 为氟,氯,溴或碘。

R^{13} 可以是氢,甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,叔丁基,邻甲基苄基,间甲基苄基,对甲基苄基,邻甲氧基苄基,间甲氧基苄基或对甲氧基苄基。

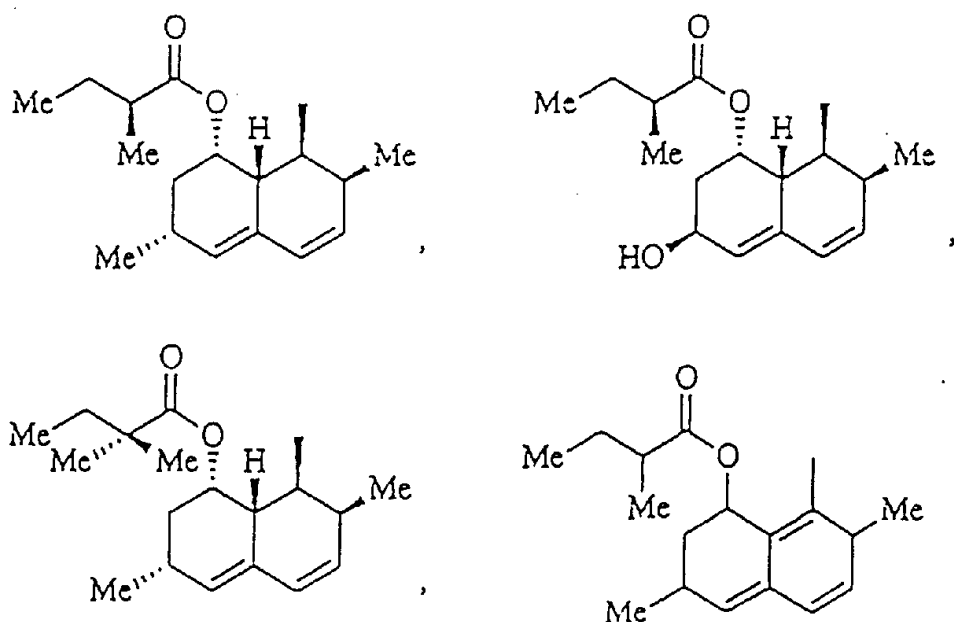
R^{14} 和 R^{15} 各自独立,可以是氢,甲基,乙基,正丙基,异丙基,苄基,1-甲基苄基,邻甲基苄基,间甲基苄基,对甲基苄基,邻甲氧基苄基,间甲氧基苄基或对甲氧基苄基。

X为 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 时, R^5 是氢,三烷基甲硅烷基,脂族碳环基,芳族碳环基,芳族杂环基,芳族稠合杂环基,脂族链状不饱和基,或脂族环状不饱和基。

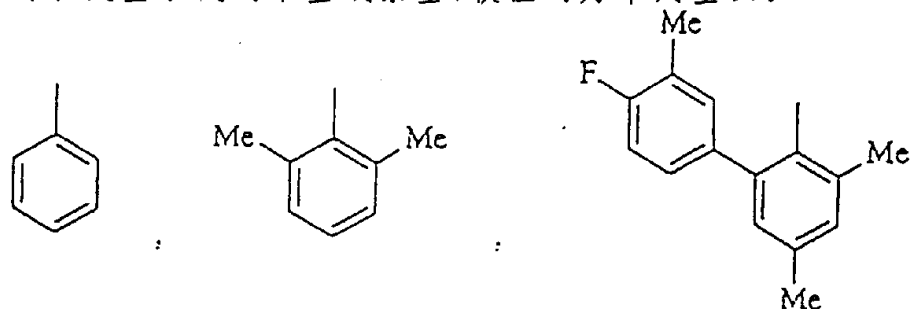
三烷基甲硅烷基包括,例如,三甲基甲硅烷基,三乙基甲硅烷基,三正丙基甲硅烷基,三异丙基甲硅烷基,三正丁基甲硅烷基,三异丁基甲硅烷基,三正己基甲硅烷基,二甲基乙基甲硅烷基,二甲基正丙

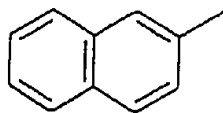
基甲硅烷基, 二甲基正丁基甲硅烷基, 二甲基异丁基甲硅烷基, 二甲基叔丁基甲硅烷基, 二甲基正戊基甲硅烷基, 二甲基正辛基甲硅烷基, 二甲基环己基甲硅烷基, 二甲基己基甲硅烷基, 二甲基-2,3-二甲基丙基甲硅烷基, 二甲基-2-(二环庚基)甲硅烷基, 二甲基苄基甲硅烷基, 二甲基苯基甲硅烷基, 二甲基对甲苯基甲硅烷基, 二甲基六氟苯基甲硅烷基, 甲基二苯基甲硅烷基, 三苯基甲硅烷基, 二苯基叔丁基甲硅烷基, 三苄基甲硅烷基, 二苯基乙烯基甲硅烷基, 二苯基正丁基甲硅烷基和苯基甲基乙烯基甲硅烷基。

脂族碳环基可以是, 例如, 可被一个或多个选自 R^7 , C_2-C_6 酰氧基和羟基取代的六氢化萘基或四氢化萘基, 较佳的是下列基团:

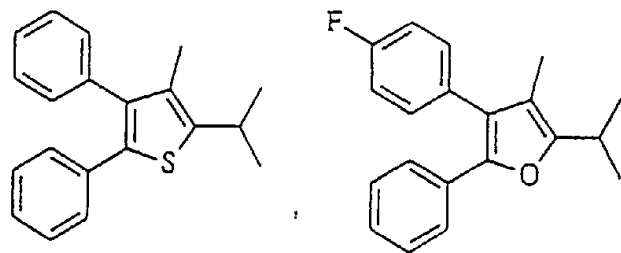
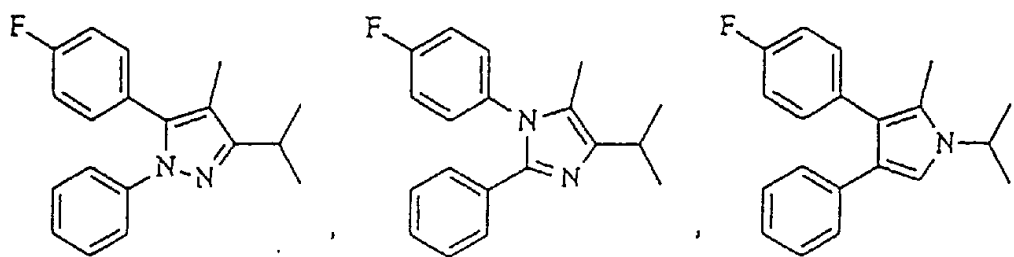
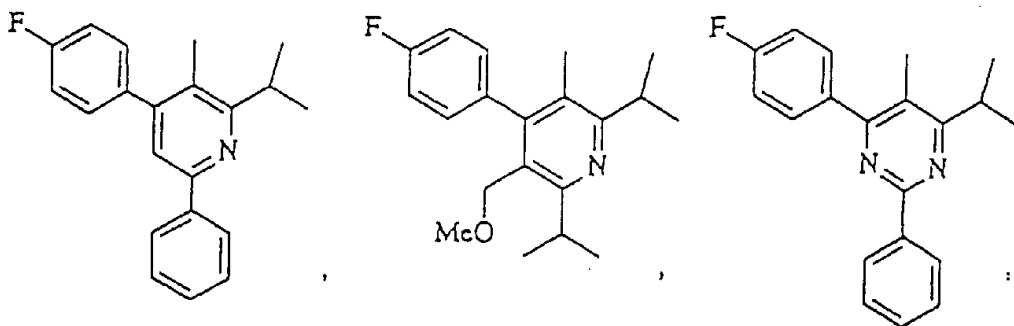


芳族碳环基可以是, 例如, 可被 1—3 个选自 R^7 和/或 1 或 2 个选自 R^8 的取代基取代的苯基或萘基, 较佳的为下列基团:

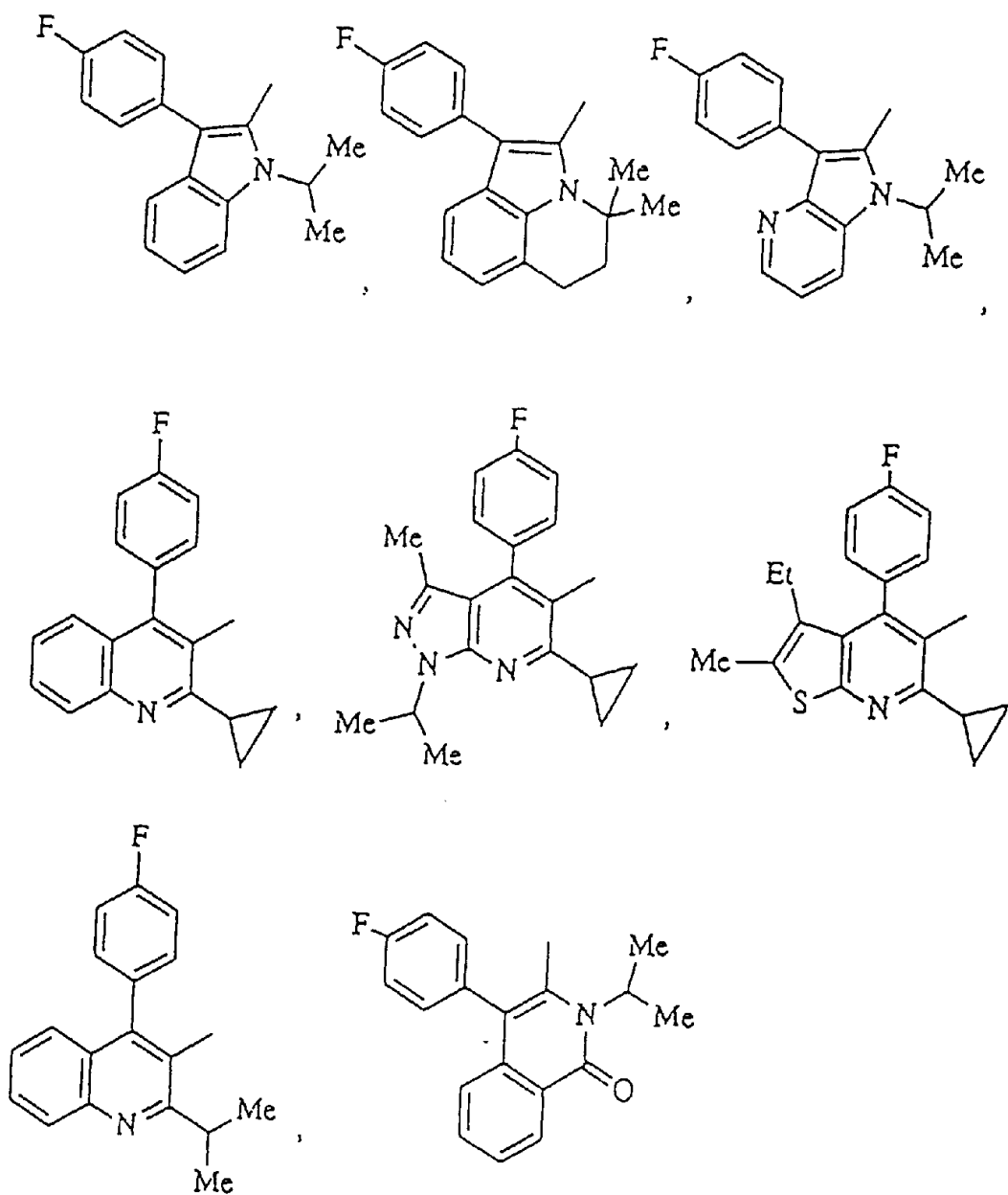




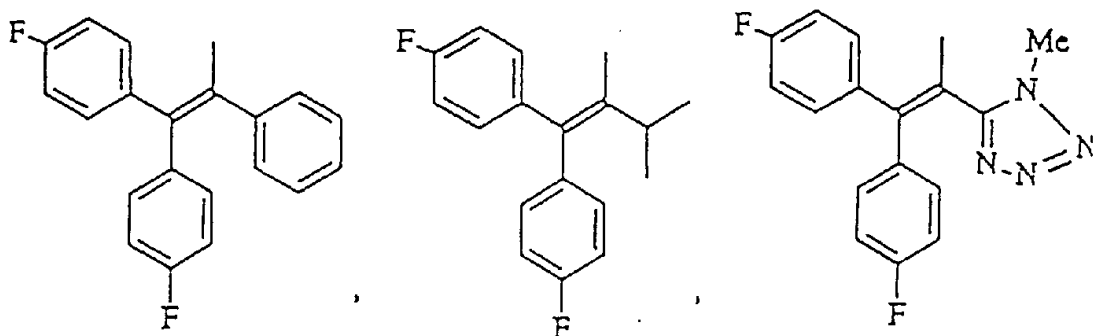
芳族杂环基可以是,例如,可被 1—3 个选自 R^7 , C_1-C_3 烷氧基甲基,苯基氨基甲酰基和/或 1 或 2 个选自 R^8 的取代基所取代的吡啶基,嘧啶基,吡唑基,咪唑基,吡咯基,噻吩基或呋喃基。较佳的是下列基团:



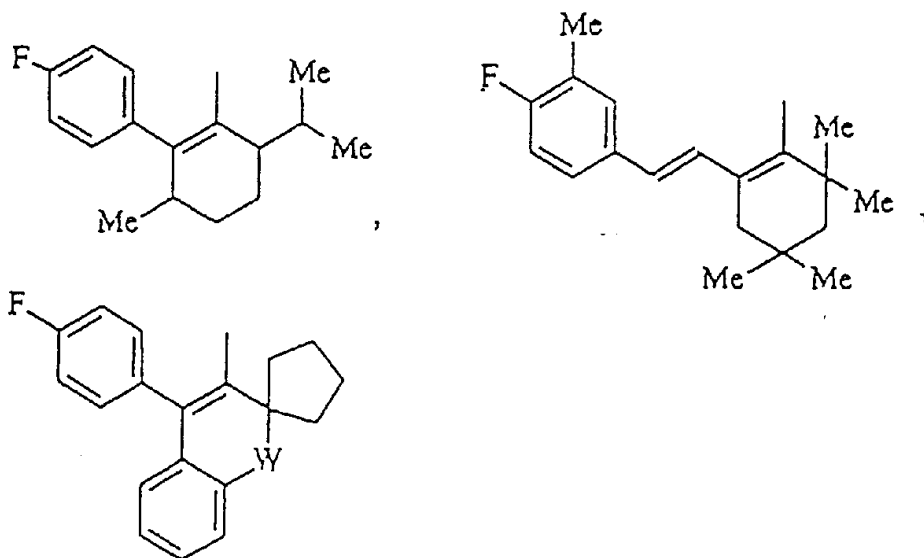
稠合的芳族杂环基可以是,例如,吲哚基,喹啉基,吡唑并吡啶基,噻吩并吡啶基,吡咯并吡啶基或异喹啉基,它可被 1—3 个选自 R^7 , C_1-C_3 烷氧基甲基,苯基氨基甲酰基的取代基和/或 1 或 2 个选自 R^8 的取代基所取代,较佳的是下列基团:



脂族链状不饱和基可以是,例如,乙烯基或乙炔基,它可被 1 个选自 R^7 , 1 个或 2 个选自 R^8 的取代基和/或四唑基所取代,较佳的为下列基团:



脂族环状不饱和基可以是,例如,环己烯基,它可被 1—4 个选自 R^7 和/或 1 或 2 个选自 R^8 的取代基所取代,较佳的是为下列基团:



($W=O, S, CH_2$)

Y 和 Z 各自独立,为-CO-或-CH(OH)-,只要 Y 和 Z 不同时为-CH(OH)-。

R^6 为羟基, C_1 — C_{10} 烷氧基,金属氧基或 C_0 — C_7 氨基。

C_1 — C_{10} 烷氧基包括,例如,甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,正戊氧基,正己氧基,正庚氧基,正辛氧基,正壬氧基,正癸氧基,环丙氧基,环丁氧基,环戊氧基,环己氧基,环庚氧基,环辛氧基,环壬氧基,环癸氧基,2-丙烯氧基,顺-2-丁烯氧基,反-2-丁烯氧基, β -甲基丙烯氧基,苜氧基,邻甲基苜氧基,间甲基苜氧基,对甲基苜氧基,苜氧基,邻甲基苜氧基,间甲基苜氧基,对甲基苜氧基,2,3-二甲基苜氧基,2,4-二甲基苜氧基,2,5-二甲基苜氧基,2,6-二甲基苜氧基,3,4-二甲基苜氧基,3,5-二甲基苜氧基, α -苜氧基和 β -苜氧基。

OM 为羧酸盐基团,而 M 为锂,钠,钾,钙或 NHR'_3 (其中 R' 为氢, C_1 — C_3 烷基, C_3 — C_7 环烷基, C_2 — C_5 链烯基,苜基或苜基),较佳的为钠,钾,铵,三甲基铵,三乙基铵,三正丙基铵,三苜基铵,三苜基铵,三环己基铵或三乙烯基铵。

C_0 — C_7 氨基包括,例如,氨基,甲氨基,乙氨基,二甲氨基,正丙基氨基,异丙基氨基,甲氨基,正丁基氨基,异丁基氨基,仲丁基氨基,叔丁基氨基,甲基正丙基氨基,甲基异丙基氨基,二乙氨基,正戊基氨基,甲基正丁基氨基,甲基异丁基氨基,甲基仲丁基氨基,甲基叔丁基氨基,乙基正丙基氨基,乙基异丙基氨基,正己基氨基,甲基正戊基氨基,乙基正丁基氨基,乙基异丁基氨基,乙基仲丁基氨基,乙基叔丁基氨基,二正丙基氨基,正丙基异丙基氨基,二异丙基氨基,环丙基氨基,环丁基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,二环己基氨基,N-甲基-N-苜基氨基, α -甲基苜基氨基,1-吡丙啉基,1-吡丁啉基,1-吡咯烷基,1-哌啉基和 1-吡咯基。

R^7 为 C_1 — C_8 烷基或 C_3 — C_7 环烷基。 C_1 — C_8 烷基包括,例如,甲

基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,正戊基,正己基和正庚基。C₃—C₇环烷基包括,例如,环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基。

R⁸是可能被C₁—C₇烷基,氟,氯,溴或碘取代的苯基。它可以是,例如,苯基,3-甲基苯基,4-甲基苯基,3,5-二甲基苯基,3-乙基苯基,4-乙基苯基,3,5-二乙基苯基,3-甲基-5-乙基苯基,3-正丙基苯基,4-正丙基苯基,3,5-二正丙基苯基,3-异丙基苯基,4-异丙基苯基,3,5-二异丙基苯基,3-氟苯基,4-氟苯基,3,5-二氟苯基,3-氯苯基,4-氯苯基,3,5-二氯苯基,3-氟-4-氯苯基,3-溴苯基,4-溴苯基或3,5-二溴苯基。

用于该反应的溶剂可以是例如醇型溶剂如甲醇,乙醇,正丙醇或异丙醇,极性溶剂如乙腈,二甲基甲酰胺或二甲基亚砷,卤素型溶剂如二氯甲烷,1,1-或1,2-二氯乙烷,氯仿或四氯化碳,或醚型溶剂如二乙基醚,二正丙基醚,四氢呋喃,1,3-或1,4-二噁烷。较佳的是使用甲醇,二氯甲烷,二乙基醚或四氢呋喃。更佳的是使用四氢呋喃。反应在-78℃—40℃,较佳的是在-10℃—30℃之间进行。

为了化学计量式地进行该反应, β -氨基烷氧基甲硼烷配合物(I)的用量为羰基化合物(III)的1—2当量,或化合物(V)的2—3当量。另一方面,以催化剂方式进行该反应时, β -氨基醇(II)的用量为0.1—20mol%,更佳的为1—10mol%,而甲硼烷试剂可以是,例如,甲硼烷·四氢呋喃配合物,甲硼烷·二乙基醚配合物,甲硼烷·吡啶配合物,甲硼烷·氨配合物,甲硼烷·叔丁胺配合物,甲硼烷·N,N-二乙基苯胺配合物,甲硼烷·N,N-二异丙基乙胺配合物,甲硼烷·二甲胺配合物,甲硼烷·4-二甲基氨吡啶配合物,甲硼烷·4-乙基吗啉配合物,甲硼烷·二甲硫配合物,甲硼烷·三甲胺配合物,甲硼烷·三苯膦配合物或甲硼烷·亚磷酸三苯基酯配合物。较佳的是使用甲硼烷·四氢呋喃配合物或甲硼烷·二乙基醚配合物。更佳的是使用甲

硼烷·四氢吡喃配合物。此外,为使催化反应更易进行,最好使用用量为 3—10 当量,更佳的是 3—6 当量的醇型溶剂,如甲醇,乙醇,正丙醇或异丙醇,较佳的为甲醇或乙醇,更佳的为甲醇。

为了提高 1,3-二羰基化合物的不对称还原反应的顺式选择性,可以使用金属试剂如甲硼烷试剂,铝试剂,硅试剂,锡试剂,磷试剂,钛试剂,锌试剂,镁试剂或钙试剂。

甲硼烷试剂可以是,例如,烷氧甲硼烷试剂如二乙基甲氧基甲硼烷,三甲氧基甲硼烷,三正丁氧基甲硼烷,或儿茶酚硼烷,三烷基甲硼烷试剂如三乙基甲硼烷,三苯基甲硼烷,三正丁基甲硼烷,三仲丁基甲硼烷,或三叔丁基甲硼烷,或二烷基甲硼烷试剂如氰白甲硼烷(cyamelborane),或二环[3.3.1]壬-9-甲硼烷(9-BBN)。

铝试剂可以是例如,三醇铝试剂如三异丙醇铝,三乙醇铝,三正丁醇铝或三仲丁醇铝,或者烷基铝的醇盐试剂如乙醇二乙基铝,乙醇二正丙基铝或乙醇二异丙基铝。

硅试剂可以是,例如,四烷氧基硅烷试剂如四甲氧基硅烷,四乙氧基硅烷,或四苯氧基硅烷,三烷氧基硅烷试剂如三甲氧基(甲基)硅烷,三乙氧基(甲基)硅烷,三甲氧基(苯基)硅烷,三乙氧基(苯基)硅烷,三乙氧基(乙烯基)硅烷或 γ -氯代丙基三甲氧基硅烷,二烷氧基硅烷试剂如二甲氧基二甲基硅烷,二乙氧基二乙基硅烷,二甲氧基(甲基)乙烯基硅烷,二乙氧基(甲基)硅烷,二甲氧基(乙基)乙烯基硅烷,二乙氧基(甲基)乙烯基硅烷,二甲氧基二苯基乙烯基硅烷,或二乙氧基二苯基硅烷,单烷氧基硅烷试剂,如甲氧基三甲基硅烷,乙氧基三甲基硅烷,甲氧基(二甲基)乙烯基硅烷,或乙氧基(二甲基)乙烯基硅烷,或者二羟基硅烷试剂如二羟基二甲基硅烷,二羟基二乙基硅烷,二羟基二正丙基硅烷,二羟基二异丙基硅烷,或二羟基二苯基硅烷。

锡试剂可以是,例如,乙酸烷基(锡)试剂如乙酸三正丁基锡,二

乙酸二正丁基锡,或二乙酸二辛基锡,或者烷基(烷氧基)锡试剂如二甲基二甲氧基锡,二乙基二甲氧基锡,二正丙基二甲氧基锡,二异丙基二甲氧基锡,二正丁基二甲氧基锡,二异丁基二甲氧基锡,二仲丁基二甲氧基锡,或二叔丁基二甲氧基锡。

磷试剂可以是,例如,亚磷酸三酯如亚磷酸三甲酯,亚磷酸三乙酯,亚磷酸三异丙酯,亚磷酸三正丁酯或亚磷酸三苯酯。

钛试剂可以是,例如,醇钛如原钛酸四乙酯,原钛酸三氯代异丙酯,原钛酸四正丙酯,四丙氧基钛或四丁氧基钛。

锌试剂可以是,例如,羧酸锌如乙酸锌,丙酸锌,或苯甲酸锌,卤化锌例如氟化锌,氯化锌,溴化锌或碘化锌,或烷基锌试剂如二甲基锌,二乙基锌,二正丙基锌或二异丙基锌。

镁试剂可以是,例如,醇镁试剂如二甲醇镁,二乙醇镁,二正丙醇镁或异丙醇镁。

钙试剂可以是,例如,醇钙试剂如二甲醇钙,二乙醇钙,二正丙醇钙或异丙醇钙。

在这些金属试剂中,优选的是二乙基甲氧基硼烷,三异丙醇铝和原钛酸三氯化异丙基酯,更优选的是二乙基甲氧基硼烷和三异丙醇铝。

金属试剂的用量为 1,3-二羰基化合物的 1—3 当量,较佳的为 1—1.2 当量。

根据本发明,通过使用旋光性的式(I) β -氨烷氧基甲硼烷配合物对式(V)1,3-二羰基化合物进行还原的简便操作可以高产率地和高选择性地合成所需的旋光性的式(VI)1,3-顺-二醇化合物。旋光性 1,3-顺-二醇构成了抗高脂血治疗剂(HMG-CoA 还原酶抑制剂)的重要的局部结构。因此,本发明的旋光性 β -氨烷氧基甲硼烷配合物(I)能用于生产典型的 HMG-CoA 还原酶抑制剂如 Lovastatin, Simvastatin 或 Pravastatin。此外,本发明的化合物能应用于各种羰

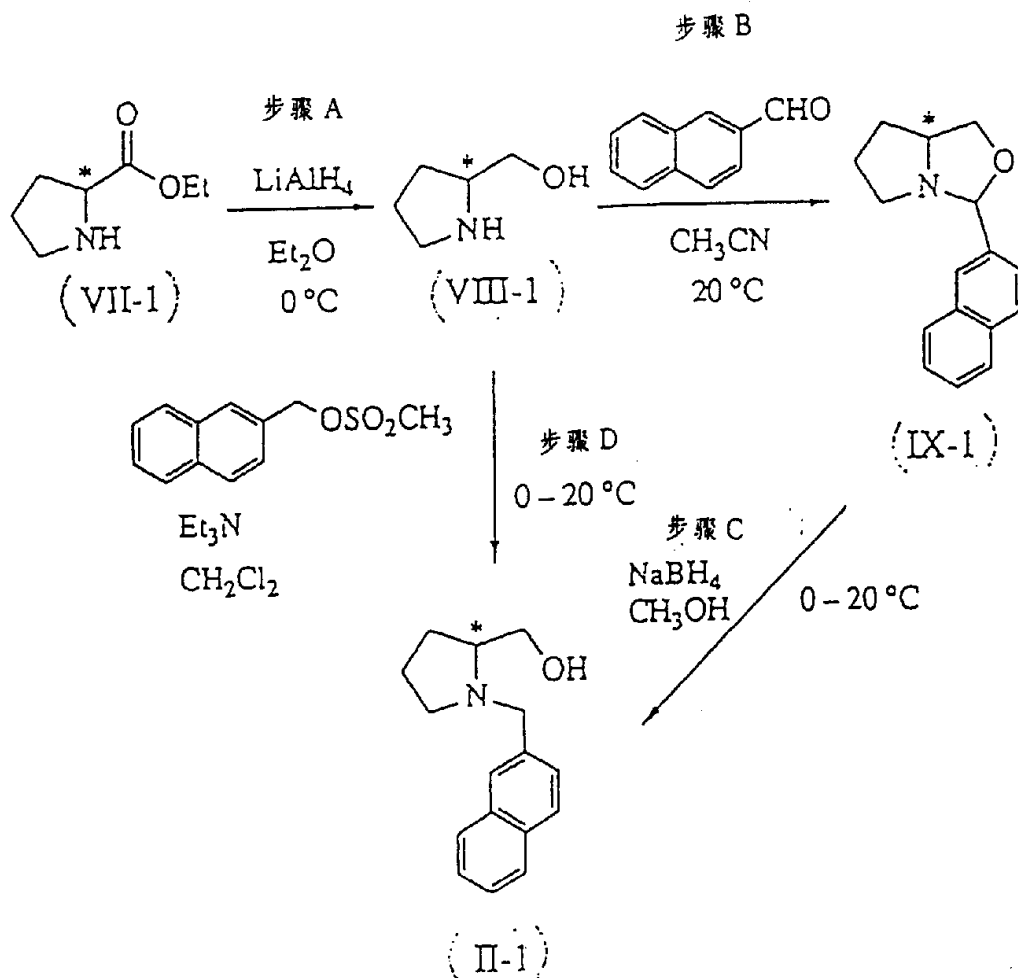
基化合物(式(III)),以高的不对称产率生产成旋光性醇(式(IV))。

现在,结合实施例更详细地描述本发明,但应理解,本发明决非局限于这些具体实施例。

实施例 1

旋光性 β -氨基醇化合物(II)(步骤 A,B 和 D)的制备

(S)-N-(β -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((S)-II-1)的制备

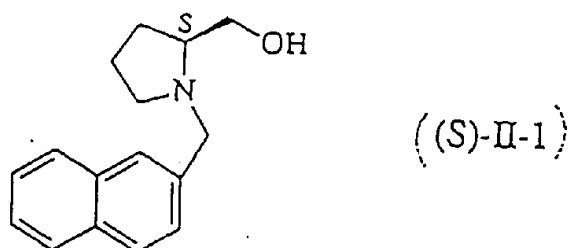


步骤 A

可商购的脯氨酸乙酯(VII-1)用氯化铝锂在用冰冷却的乙醚中还原,获得脯氨酸醇(prolinol)(VIII-1)。使用旋光性的原料,分别获得对应的旋光性脯氨酸醇(VIII-1)。

步骤 B 和 C

将 1.000g(9.89mmol)(S)-脯氨酸醇((S)-VIII-1)溶于 25ml 干乙腈,再搅拌加入 1.545g(9.89mmol) β -萘甲醛。混合物搅拌 24 小时。然后减压蒸馏除去乙腈,定量地获得噁唑烷化合物((S)-IX-1)(粗产品:2.55g)。然后,将噁唑烷化合物溶于 20ml 甲醇中,并用冰冷却。然后加入 374mg(9.89mmol)硼氢化钠,搅拌混合物 4 小时。减压蒸去甲醇,残留物用氯仿重结晶,定量地获得 S-N-(β -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((S)-II-1)(2.40g)。



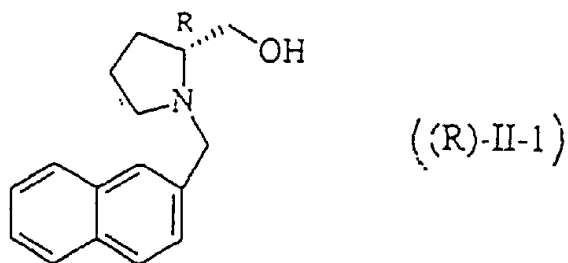
$[\alpha]_D^{20}$ -49.8° (C=0.1, CH₃OH)

IR 光谱 (KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3200, 3030, 2950, 2850, 1600, 1580, 1420, 1340, 1180, 1020, 850, 820, 740

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 7.30—7.83(7H, m, 芳香-H), 2.28—4.23(8H, m, 其他-H), 1.66—1.90(4H, m, C-CH₂CH₂-C)

(R)-N-(β -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((R)-II-1)的制备

使用(R)-脯氨酸醇((R)-VIII-1)为原料,进行类似的操作,获得(R)-N-(β -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((R)-II-1)。



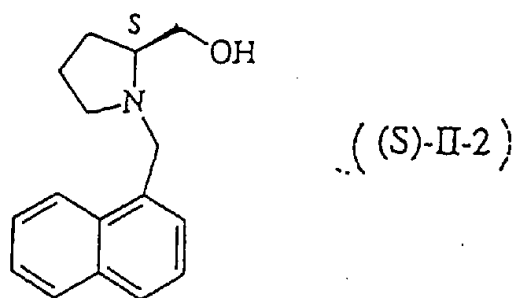
$[\alpha]_D^{20} + 50.7^\circ$ (C=0.1, CH₃OH)

IR 光谱 (KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3200, 3030, 2950, 2850, 1600, 1580, 1420, 1340, 1180, 1020, 850, 820, 740

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 7.30—7.83(7H, m, 芳香-H), 2.28—4.23(8H, m, 其他-H), 1.66—1.90(4H, m, C-CH₂CH₂-C)

(S)-N-(α -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((S)-II-2)的制备

使用(S)-脯氨酸((S)-VIII-1)和 α -萘甲醛为原料,进行类似的操作,获得(S)-N-(α -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((S)-II-2)。



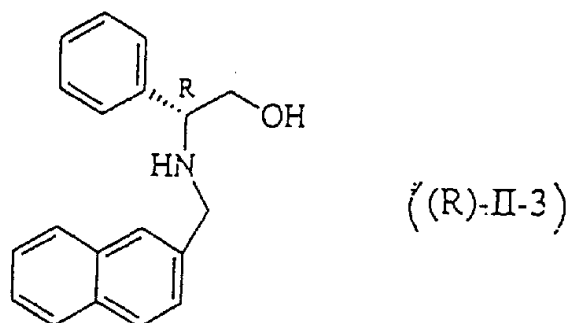
$[\alpha]_D^{20} - 65.6^\circ$ (C=0.16, CH₃OH)

IR 光谱 (NaCl) ν_{\max} cm⁻¹: 3400, 3040, 2950, 2870, 1600, 1500, 1460, 1350, 1170, 1040, 800, 790, 780

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 7.25—8.30(7H, m, 芳香-H), 2.60—4.55(7H, m, 其他-H), 2.35(1H, br, OH), 1.65—2.01(4H, m, C-CH₂CH₂-C)

(R)-N-(β-萘基)甲基-2-苯基甘氨酸((R)-II-3)的制备

使用 1.00g (7.29mmol) (R)-苯基甘氨酸((R)-VIII-2) 和 β-萘甲醛, 进行类似的操作, 定量地获得 (R)-N-(β-萘基)甲基-2-苯基甘氨酸(2.01g)((R)-II-3)。



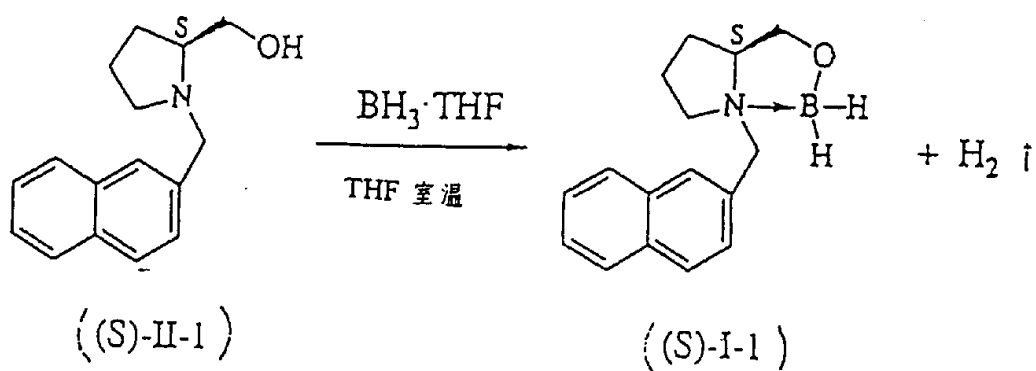
$[\alpha]_D^{20} + 3.1^\circ$ (C=0.1, CH₃OH)

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 7.30–7.80(12H, m, 芳香-H), 3.50–4.30(5H, m, 其他-H), 2.30(1H, br, OH), 2.02(1H, br s, NH)

实施例 2

旋光性 β-氨基烷氧基甲硼烷配合物(I)的制备(步骤 E)

(S)-N-(β-萘基)甲基-2-吡咯烷甲氧基甲硼烷((S)-I-1)的制备



将 2.41g (10mmol) (S)-N-(β-萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((S)-II-1) 溶于 50ml 干 THF 中, 再搅拌滴加 10ml 含有 1.0M 甲硼烷·四氢吡喃配合物的四氢吡喃溶液(以下简称 BH₃·THF 溶液)。氢气的

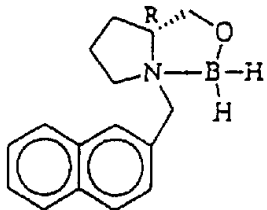
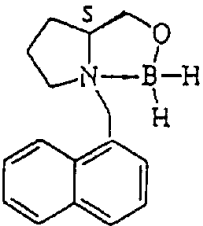
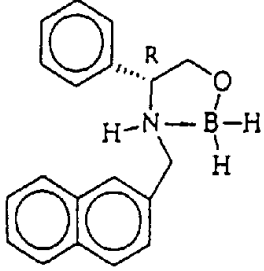
发生结束后,再搅拌混合物 10 分钟。以 THF 溶液形式使用该甲硼烷配合物以还原羰基化合物。然后,于室温减压蒸去 THF,得 2.53g (100%)所需物质,为粘性油状物。该物质的物理性能数值如下:

IR 光谱 (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3030, 2950, 2850, 2350 (B-H), 1600, 1450, 1420, 1360, 1280, 1180, 1030, 850, 820, 750

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm}$: 7.30—7.83(7H, m, 芳香-H), 1.00—5.80(13H, m, 其他-H),

使用化合物((R)-II-1),((S)-II-2)和((R)-II-3)作为原料,进行类似的操作,获得表 2 所示的旋光性 β -氨基烷氧基甲硼烷配合物(I)。

表 2

结构	化学名称
	(R)-[N-(β -萘基)甲基]-吡咯烷 甲氧基甲硼烷 [(R)-I-1]
	(S)-[N-(β -萘基)甲基]-吡咯烷 甲氧基甲硼烷 [(R)-I-2]
	(R)-[N-(β -萘基)甲基]-苯基乙 氧基甲硼烷 [(R)-I-3]

参考例 1

(E)7-[2'-环丙基-4'-(对氟苯基)喹啉-3'-基]-3,5-二氧化-6-庚烯酸乙酯的制备

在氮气流中,将 2.35g(63.1mmol)60%氢氧化钠悬浮于 300ml 干 THF 中,搅拌悬浮液 5 分钟,然后用冰冷却,然后用注射器逐渐滴加 7.47g(57.4mmol)乙酰乙酸乙酯,在氢气的发生结束后,再搅拌混合物 15 分钟。然后,用注射器逐渐滴加 37.8ml(60.3mmol)1.6M 正丁基锂,搅拌混合物 15 分钟。在确认反应溶液的颜色变为黄色至橙红色之后,将 6.00g(15.9mmol)(E)-3-[2'-环丙基-4'-(对氟苯基)喹啉-3'-基]-2-丙烯酸-N-甲基-N-甲氧基酰胺(G. B. Reddy, T. Minami, T. Hanamoto, T. Hiyama, J. Org. Chem., 56., 5754, 1991)溶于 100ml 干 THF 中,然后将该溶液滴加入反应溶液。然后,将反应温度升至室温,再搅拌混合物 24 小时。用冰冷却反应溶液,再加入 200ml 1M 乙酸水溶液以结束反应。分离出水相并用 200ml 乙酸乙酯萃取二次。将萃取物加入有机层,用饱和 NaCl 水溶液洗得混合物二次,用无水 MgSO₄ 干燥,然后减压蒸去溶剂。残留物用硅胶柱色谱法纯化(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=10/1),然后用乙酸乙酯重结晶,得 3.11g 目的化合物。

MS 光谱 (EI) m/e 445(M⁺), 400, 358, 330, 316, 288

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.97—7.19(8H, m, 芳香-H), 7.71 (1H, d, J=16Hz, COCH=c), 6.03(1H, d, J=16Hz, COC=CH), 5.51 (1H, s, 烯醇-烯键-H), 4.21 (2H, q, J=7Hz, COOCH₂), 3.40(2H, s, COCH₂COO), 2.35—2.40(1H, m, CH-c-丙基), 1.39—1.41, 1.07—1.09 (4H, m, —CH₂CH₂-), 1.28 (3H, t, J=7Hz, COOCCH₃)。

实施例 3

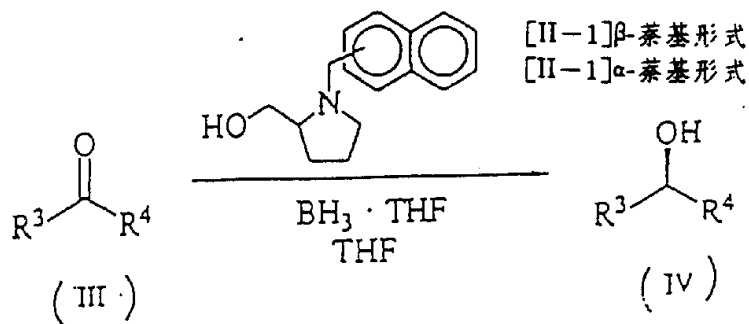
用旋光性 N-萘基甲基-2-吡咯烷甲醇(化合物(II)/BH₃)催化不对称

还原单羰基化合物

将羰基化合物(1mmol)溶于 5mlTHF 中,再加入 192mg (6mmol)甲醇和 23mg (0.1mmol)旋光性 N-萘基甲基-2-吡咯烷甲醇(化合物(II))。然后,加入 3ml 或 10ml(3mmol 或 10mmol) 1M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液,在 20°C 或 30°C 下搅拌混合物 6—19 小时。向反应溶液中加入 13ml 1N HCl 进行盐析,再用 100ml 乙酸乙酯萃取。然后,用 10ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤萃取物,再用无水 MgSO_4 干燥。然后,减压蒸去溶剂,得到的液体用薄层色谱法分离纯化,定量地获得所需的旋光性醇。

表 3 显示了用旋光性 N-萘基甲基-2-吡咯烷甲醇(化合物(II-1)或化合物(II-2)不对称还原各种不同单羰基化合物的结果。所得到的醇的不对称产率和绝对构象是通过与旋光性标准产物的比较而确定的,即将醇产物转化成氨基甲酸酯非对映异构体,然后根据 Daicel Chemical Industries, Ltd. 的使用 CHIRALCEL OD 柱的高效液相色谱分析法,或者根据 Lamed 等人的方法(E. Keinan, E. K. Hafeli, K. K. Seth, and R. Lamed, J. Am. Chem. Soc., 108, 162 (1986))用硅胶进行高效液相色谱法分析。

表 3



测试编号	羰基化合物	化合物(II) (mol 倍数)	化学产率 (%)	不对称 产率(%)	绝对构象
1		[(S)-II-1] 0.1	94 ^{a)}	100	S
2		[(S)-II-2] 0.1	91 ^{a)}	100	S
3		[(S)-II-2] 0.1	94 ^{a)}	70	-
4		[(S)-II-1] 0.002	100 ^{b)}	46	R
5		[(S)-II-1] 0.02	100 ^{b)}	99	R
6		[(S)-II-1] 0.05	100 ^{b)}	99	R
7		[(S)-II-1] 0.2	100 ^{b)}	99	R

a) 反应温度: 30℃, 反应时间: 6 小时, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$: 10 mmol

b) 反应温度: 20℃, 反应时间: 19 小时, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$: 3mmol

在单羰基化合物(III)的不对称还原反应中,催化量的本发明的化合物(I)即能达到高的不对称产率;化合物(I)无需分离,亦即可由化合物(II)在反应体系中就地加以形成。在传统的使用 2-己酮作为底物的不对称还原反应中(J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 2887 (1984), J. Org. Chem. 49, 555 (1984)),即使用化学计算量的甲硼烷配合物时,不对称产率也仅为 25%ee(在(S)-脯氨酸的氮原子上具有被引入的聚合物取代基的一种甲硼烷配合物)或 55%ee(一种(S)-2-氨基-3-甲基-1,1-二苯基丁-1-醇甲硼烷配合物)。因此,证明了本发明的化合物的优越性。

实施例 4

各种旋光性 β -氨基氧基甲硼烷配合物(I)不对称还原 1,3-二羰基化合物(V)。

将 1 mmol (445.5mg) 1,3-二羰基化合物(V)溶于 30ml THF, 搅拌下加入 1M 二乙甲氧基甲硼烷·THF 的 THF 溶液 1 ml 或 1mmol (204.3mg) 三异丙醇铝。在氮气流下调节混合物温度至 -78°C 或 20°C 。

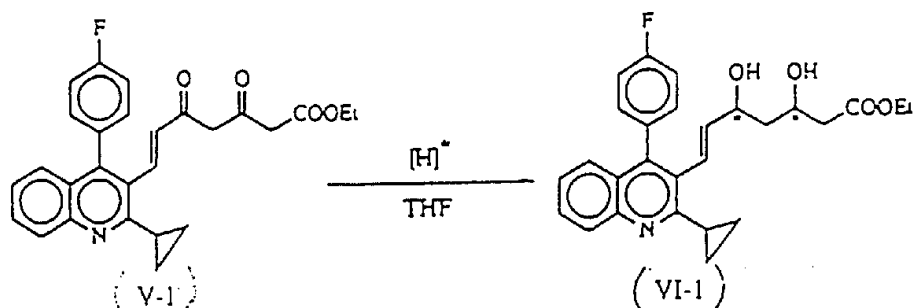
在该 1,3-二羰基化合物(V)溶液中滴加实施例 2 中获得的(S)-N-(β -萘基)甲基-2-吡咯烷甲氧基甲硼烷配合物(S)-I-1), 搅拌混合物 3 小时。或者,为了在反应体系中形成甲硼烷配合物,将 2—10ml (2—10mmol) 1.0M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液滴加入实施例 1 中获得的(S)-N-(β -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇((S)-I-1)或各种旋光性 β -氨基醇的 THF 溶液(0.1—3mmol)中。将该溶液滴加入上述的 1,3-二羰基化合物(V)中,搅拌混合物 3—28 小时。当使用催化量的 β -氨基醇时,再加入 192mg (6mmol) 甲醇。

然后,在反应溶液中加入乙酸(9mmol, 540.5mg),用 300ml 乙酸乙酯稀释混合物,用 20ml 饱和的 NaCl 水溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂,在得到的橙红色液体中加入 1 升甲醇,在

50—60℃加热混合物 1 小时。然后,减压馏去甲醇。得到的黄色液体用硅胶柱色谱纯化,得所需的旋光性 1,3-顺-二醇化合物(VI-1)。采用 Daicel Chemical Industries, Ltd. 生产的 CHIRALCEL OD 柱,通过高效液相色谱法确定不对称产率(%ee)。

就表 4 中所示的还原剂而言,在测试号 No. 1—3 中使用的是 β -氨烷氧基甲硼烷配合物((S)-I-1)。在测试号 No. 4—9 中,使用的是在反应体系中由 β -氨基醇形成的氨基烷氧基甲硼烷配合物。在测试号 No. 5 和 6 中,使用的是催化量的 β -氨基醇((S)-II-1)。此外,在测试号 No. 6 中,用二氯甲烷为溶剂。

表 4



编号	还原剂	金属试剂	化学产率 (%)	顺式形成速率 (%) 顺式/顺式+反式	不对称产率(%ee)	绝对构象
1	[(S)-I-1] 3 摩尔倍数	Et ₂ BOMe	42 ^{a)}	99	100	3S,5R
2	[(S)-I-1] 3 摩尔倍数	Et ₂ BOMe	53 ^{b)}	94	100	3S,5R
3	[(S)-I-1] 3 摩尔倍数	—	51 ^{a)}	95	100	3S,5R
4	[(S)-II-1] +BH ₃ 各 3 摩尔倍数	Et ₂ BOMe	50 ^{b)}	95	100	3S,5R
5	[(S)-II-1] 0.1 摩尔倍数 +BH ₃ 10 摩尔倍数	Et ₂ BOMe	33 ^{c)}	94	91	3S,5R
6	[(S)-II-1] 0.25 摩尔倍数 +BH ₃ 10 摩尔倍数	Et ₂ BOMe	13 ^{d)}	95	94	3S,5R

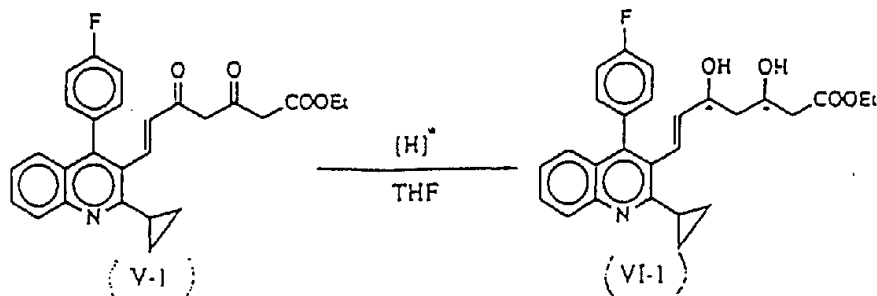
编号	还原剂	金属试剂	化学产率 (%)	顺式形成速率 (%) 顺式/顺式+反式	不对称产率(%ee)	绝对构象
7	[(R)-II-3] +BH ₃ 各 2 摩尔倍数	Et ₂ BOMe	19 ^{a)}	100	24	3R,5S
8	[(R)-II-1] +BH ₃ 各 2 摩尔倍数	Al(OPr-i) ₃	15 ^{e)}	99	100	3R,5S
9	[(R)-II-1] +BH ₃ 各 3 摩尔倍数	Al(OPr-i) ₃	74 ^{f)}	99	100	3R,5S

- a) 反应温度: -78°C, 反应时间: 3 小时,
 b) 反应温度: 20°C, 反应时间: 3 小时,
 c) 反应温度: 20°C, 反应时间: 28 小时,
 d) 反应温度: -78°C, 反应时间: 23 小时, CH₂Cl₂ 溶剂
 e) 反应温度: -78°C, 反应时间: 5 小时,
 f) 反应温度: 20°C, 反应时间: 20 小时.

对比例 1

使用传统的甲硼烷配合物,按实施例 4 同样方式进行操作。结果列于表 5。

表 5



测试编号	还原剂	甲硼烷试剂 Et ₂ BOMe	化学产率 (%)	顺式形成速率 (%) 顺式/顺式+反式	不对称 产率(%ee)	绝对构象
1	 2 摩尔倍数	—	78 ^{a)}	60	21	3S,5R
2	 3 摩尔倍数	leq	65 ^{a)}	82	23	3S,5R
3	 3 摩尔倍数	leq	68 ^{a)}	43	14	3S,5R
4	 3 摩尔倍数	leq	28 ^{a)}	38	6	3S,5R

a) 反应温度: -78℃, 反应时间: 3 小时,

b) 反应温度: 20℃, 反应时间: 3 小时.

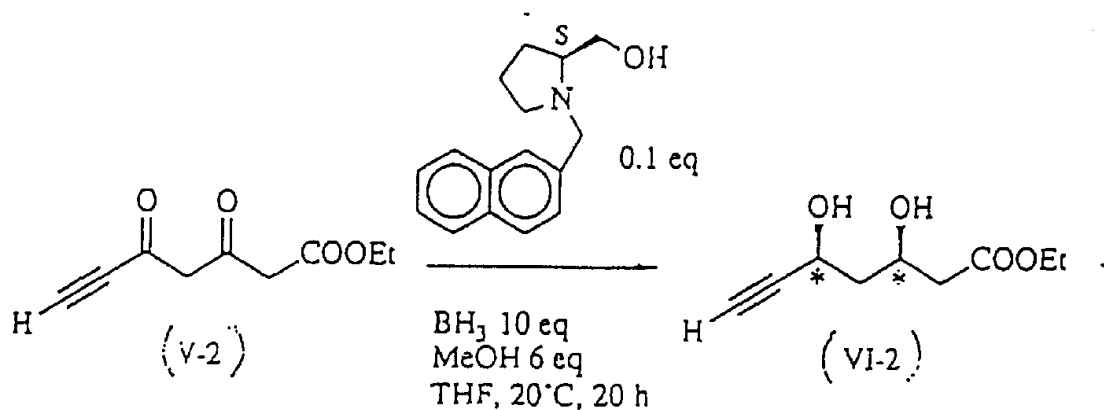
实施例 5

将 50mg (0.27mmol) 3,5-二氧代-6-庚炔酸乙酯溶于 5ml THF 和 52ml 甲醇中。然后,加入或不加入三异丙醇铝作为金属试剂,使用 5.4ml 1.0M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液和 6.2mg (0.027mmol) 实施例 1 中获得的(S)-N-(β -萘基)甲基-2-吡咯烷甲醇(化合物(S)-II-1),在 20°C 进行反应 20 小时,以获得所需的产物 3,5-二羟基-6-庚炔酸乙酯(VI-2)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.81(1H, br, $\equiv\text{-CH-OH}$), 4.17(2H, q, $J=7\text{Hz}$, COOCH_2), 3.60(1H, m, C-CH(OH)-C), 3.04(1H, s, $\text{C}\equiv\text{C-H}$), 1.50–1.65(6H, m, 其它-H), 1.3(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{COOCH}_2\text{C H}_3$).

IR(NaCl) cm^{-1} : 3400(OH), 2220($\text{C}\equiv\text{C}$), 1720(C=O).

表 6



编号	金属试剂	化学产率 (%)	顺式形成速率 (%) 顺式/顺式+反式	不对称产率 (%ee)	绝对构象
1	—	90	99	82	3R,5S
2	Al(OPr ⁻ⁱ) ₃	91	99	100	3R,5S

催化量的本发明的化合物在不对称还原 1,3-二羰基化合物(V-1)和(V-2)中,表现出比传统的甲硼烷配合物催化剂更高的不对称产率和更高的非对映异构体选择性(更高的顺式形成速率)。