



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101087774 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 08

(21) 申请号 200580044518. 4
 (22) 申请日 2005. 12. 20
 (30) 优先权数据
 04030432. 1 2004. 12. 22 EP
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2007. 06. 22
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/EP2005/013694 2005. 12. 20
 (87) PCT申请的公布数据
 W02006/066863 EN 2006. 06. 29
 (73) 专利权人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司
 地址 荷兰海尔伦
 (72) 发明人 维尔纳·邦拉蒂
 弗雷德里克·蒙格斯
 托马斯·内切尔
 安德里亚斯·法勒茨
 贝蒂娜·乌斯腾伯格
 (74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
 有限责任公司 11258
 代理人 李剑
 (51) Int. Cl.
 C07D 311/72 (2006. 01)
 C07C 67/303 (2006. 01)
 C07C 49/04 (2006. 01)
 C07F 15/00 (2006. 01)
 C07C 29/17 (2006. 01)

(56) 对比文件
 US 6632954 B2, 2003. 10. 14, 全文.
 US 5600015 A, 1997. 02. 04, 权利要求 1.
 US 20010047110 A1, 2001. 11. 29, 全文.
 Guopin XU, Scott R. Gilbertson.
 Asymmetric hydrogenation of aromatic
 olefins catalyzed by iridium
 complexes of proline derived
 phosphine-oxazolineligands. Tetrahedron
 letters 44. 2003, 44 第 953-955 页.
 Frederik Menges, Andreas
 Pfaltz. Threonine-Derived
 Phosphinite-Oxazoline Ligands for
 the Ir-Catalyzed Enantioselective
 Hydrogenation. Advanced Synthesis and
 Catalysis 344 1. 2002, 344(1), 第 40-44 页, 特
 别是第 40 页第 1-3 行、第 41 页 Table 1、Ir 络合物
 3a-f.
 Andreas Pfaltz et al. Iridium-Catalyzed
 Enantioselective Hydrogenation of Olefins.
 Advanced Synthesis and Catalysis 345
 1+2. 2002, 345(1+2), 第 33-42 页, 特别是
 Scheme 1、7-16, Figure 1-2、第 33 页左栏第一段、
 第 33 页左栏第 3 段第 1 行 - 右栏第 2 行.
 Robert H. Crabtree, Mark W. Davis.
 Directing effects in homogeneous
 hydrogenation with [Ir(cod)(PCy)₃(py)]PF₆.
 Journal of organic chemistry 51. 1986, 51 第
 2655-2661 页.

审查员 韦欣煜

权利要求书 10 页 说明书 18 页 附图 5 页

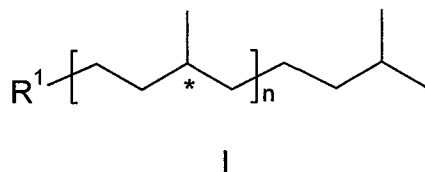
(54) 发明名称
 用手性铱络合物对烯烃的非对称氢化

(57) 摘要
 本发明涉及具有至少一个碳碳双键的化合物
 (例如异戊二烯类化合物、非环式倍半萜烯、生育
 单烯酚、生育二烯酚、生育三烯酚或其衍生物) 中
 的碳碳双键的(立体选择性)氢化, 本发明还涉及
 包含这样的生育三烯酚或其衍生物的植物油的部

分/提取物在作为催化剂的手性 Ir 络合物存在下
 的(立体选择性)氢化, 其中优选一种立体异构体
 以过量形式制备。

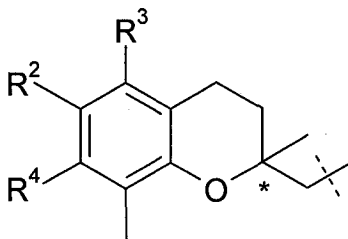
CN 101087774 B

1. 制备式 I 的至少一种化合物的方法

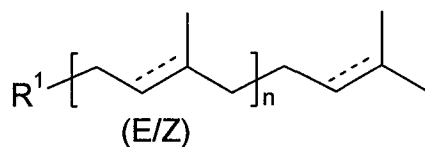


式中,星号标记的位置为非对称中心,并且

R^1 选自直链 C_{1-3} -烷基、 C_{5-7} -环烷基、羟基、其中烷基 = C_{1-4} -烷基的羟烷基、其中烷基 = C_{1-4} -烷基的氧代烷基、其中烷基 = C_{1-4} -烷基的烷羰基、其中烷氧基 = 直链 C_{1-4} -烷氧基的烷氧羰基以及下式的基团

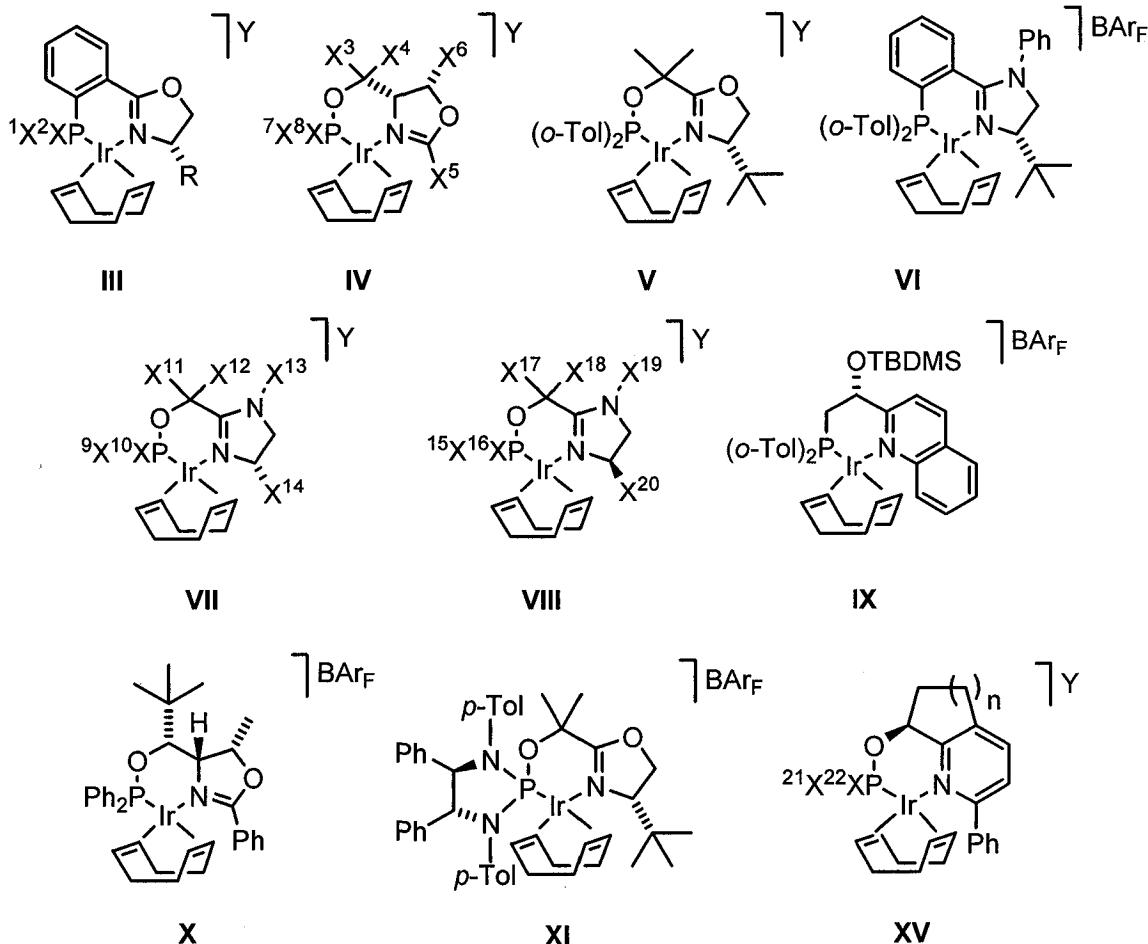


其中, R^2 为羟基或受保护羟基, R^3 和 R^4 各自独立地为氢或甲基, n 为 1-10 的整数, 所述方法包括如下步骤: 在作为催化剂的手性 Ir 络合物的存在下, 将式 II 的化合物氢化



式中,存在至少一个碳碳双键,并且式中虚线表示这种碳碳双键的可能位置; R^1 和 n 定义如上,

其中,所述 Ir 络合物如式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 或 XV,或相应的对映异构式,



式中, R 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、 X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 和 X^{22} 各自独立地为氢、 C_{1-4} -烷基、 C_{5-7} -环烷基、苯基或被 1-3 个 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基和 / 或 C_{1-4} -全氟烷基取代的苯基、苯甲基、1-萘基或二茂铁基;

阴离子 Y 为弱配位阴离子, n 为 1 或 2; 并且

“ $o-Tol$ ”表示邻甲苯基, “ Ph ”表示苯基, “ $TBDMS$ ”表示叔丁基二甲基甲硅烷基, “ $p-Tol$ ”对甲苯基, “ $BARF$ ”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根,

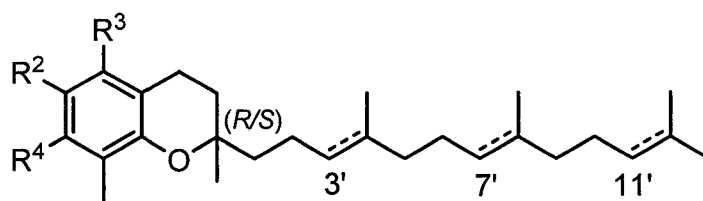
或者, 所述 Ir 络合物是其中的环辛二烯配位体被乙烯或降冰片二烯代替的上述相应的如式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 或 XV 的 Ir 络合物或其对映体。

2. 如权利要求 1 的方法, 其中, n 为 1-3 的整数。

3. 如权利要求 1 的方法, 其中化合物 I 的一种立体异构体以过量形式制备。

4. 如权利要求 1-3 中任意一项的方法, 其中式 II 的化合物为可被氢化为相应的式 I 的化合物的异戊二烯类化合物、非环式倍半萜烯、生育单烯酚、生育二烯酚、生育三烯酚或其衍生物。

5. 如权利要求 4 的方法, 其中所述生育单烯酚、生育二烯酚、生育三烯酚或其衍生物如式 XIII,



XIII

式中,虚线键是可选的,并且存在至少一个虚线键; R^2 为羟基或受保护羟基, R^3 和 R^4 各自独立地为氢或甲基。

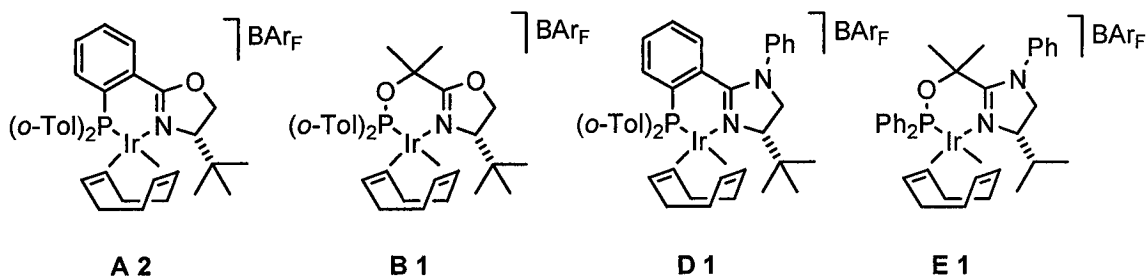
6. 如权利要求1的方法,其中所述催化剂的量,基于式II的化合物的量,为0.05-5mol%。

7. 如权利要求6的方法,其中所述催化剂的量,基于式II的化合物的量,为0.09-2.5mol%。

8. 如权利要求7的方法,其中所述催化剂的量,基于式II的化合物的量,为0.1-2.0mol%。

9. 如权利要求1的方法,其中式II的化合物选自(E)-香叶基丙酮、(E)-橙花基丙酮、(Z)-橙花基丙酮、(E)-二氢香叶基丙酮、(E)-二氢橙花基丙酮、(Z)-二氢橙花基丙酮、(全E)-法呢醇、(2E,6E)-法呢烯酸乙酯、(2R,3'E,7'E)- α -生育三烯酚、(2R,3'E,7'E)- β -生育三烯酚、(2R,3'E,7'E)- γ -生育三烯酚、(2R,3'E,7'E)- δ -生育三烯酚、其衍生物和混合物。

10. 如权利要求1的方法,其中式II的化合物为(E)-橙花基丙酮或(Z)-橙花基丙酮或(E)-香叶基丙酮,在选自催化剂A2、D1、B1和E1或其对映体的手性Ir络合物的存在下,所述化合物被氢化为对映体(6S)-6,10-二甲基十一烷-2-酮和(6R)-6,10-二甲基十一烷-2-酮的混合物,



式中,“o-Tol”表示邻甲苯基,“BAR_F”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根,“Ph”表示苯基。

11. 如权利要求10的方法,其中所述手性Ir络合物选自催化剂D1、B1和E1或其对映体。

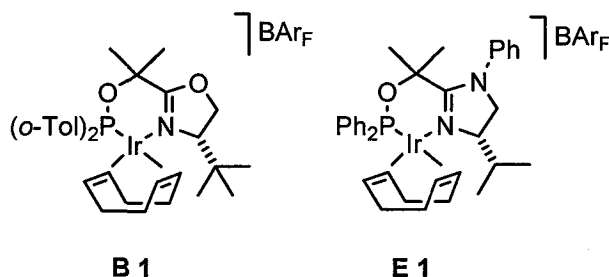
12. 如权利要求11的方法,其中所述手性Ir络合物选自催化剂B1和E1或其对映体。

13. 如权利要求10-12中任意一项的方法,其中所述混合物中的一种对映体以过量形式存在。

14. 如权利要求13的方法,其中所述混合物中的一种对映体以过量形式存在,其量为至少84%。

15. 如权利要求14的方法,其中所述混合物中的一种对映体以过量形式存在,其量为至少90%。

16. 如权利要求 1 的方法,其中式 II 的化合物为 (E)-法呢醇,在手性 Ir 络合物 E1 或 B1 或相应的对映体的存在下,所述化合物被氢化为两对对映体 (3R,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇和 (3S,7R)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇以及 (3R,7R)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇和 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇的混合物,



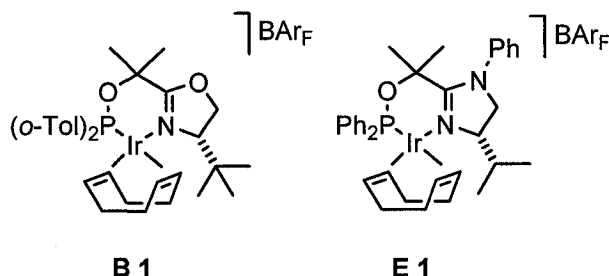
式中,“o-Tol”表示邻甲苯基,“BAr_F”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根,“Ph”表示苯基。

17. 如权利要求 16 的方法,其中,与其它立体异构体相比,所述混合物中的立体异构体 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇以过量形式存在。

18. 如权利要求 17 的方法,其中,与其它立体异构体相比,所述混合物中的立体异构体 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇以过量形式存在,其量为至少 70%。

19. 如权利要求 18 的方法,其中,与其它立体异构体相比,所述混合物中的立体异构体 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇以过量形式存在,其量为至少 75%。

20. 如权利要求 1 的方法,其中式 II 的化合物为 (E)-法呢烯酸乙酯,在手性 Ir 络合物 B 1 或 E1 或相应的对映体的存在下,所述化合物被氢化为两对对映体 (3R,7S)-3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯和 (3S,7R)-3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯以及 (3R,7R)-3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯和 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯的混合物,



式中,“o-Tol”表示邻甲苯基,“BAr_F”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根,“Ph”表示苯基。

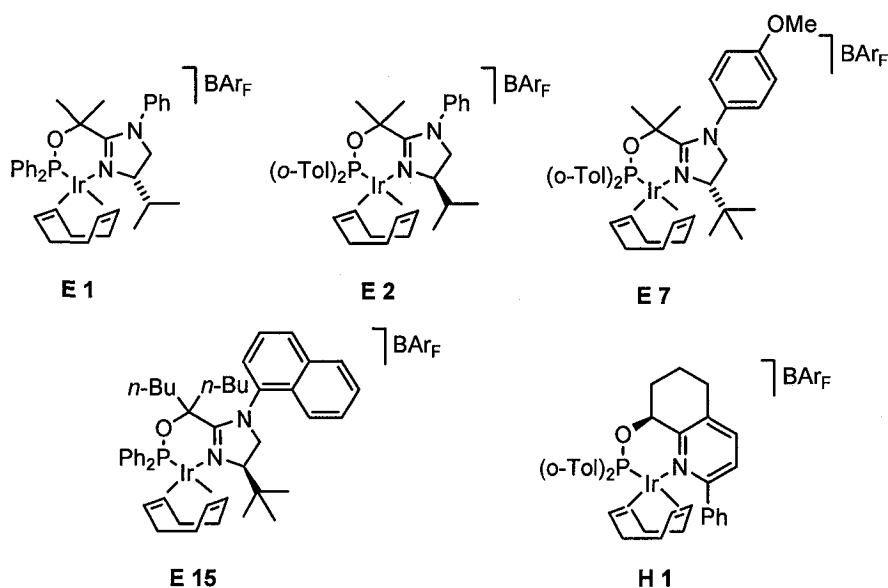
21. 如权利要求 20 的方法,其中,与其它立体异构体相比,所述混合物中的立体异构体 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯以过量形式存在。

22. 如权利要求 21 的方法,其中,与其它立体异构体相比,所述混合物中的立体异构体 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯以过量形式存在,其量为至少 55%。

23. 如权利要求 22 的方法,其中,与其它立体异构体相比,所述混合物中的立体异构体 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯以过量形式存在,其量为至少 70%。

24. 如权利要求 1 的方法,其中式 II 的化合物为 (2R,3'E,7'E)- α -生育三烯基乙酸酯,在手性 Ir 络合物 E1、E2、E7、E15 或 H1 或相应的对映体的存在下,所述化合物被氢化为四种非对映异构体 (2R,4'S,8'R)- α -生育酚乙酸酯、(2R,4'R,8'S)- α -生育酚乙酸酯、

(2R,4'R,8'R)- α -生育酚乙酸酯和(2R,4'S,8'S)- α -生育酚乙酸酯的混合物,其中一种非对映异构体以过量形式制备,



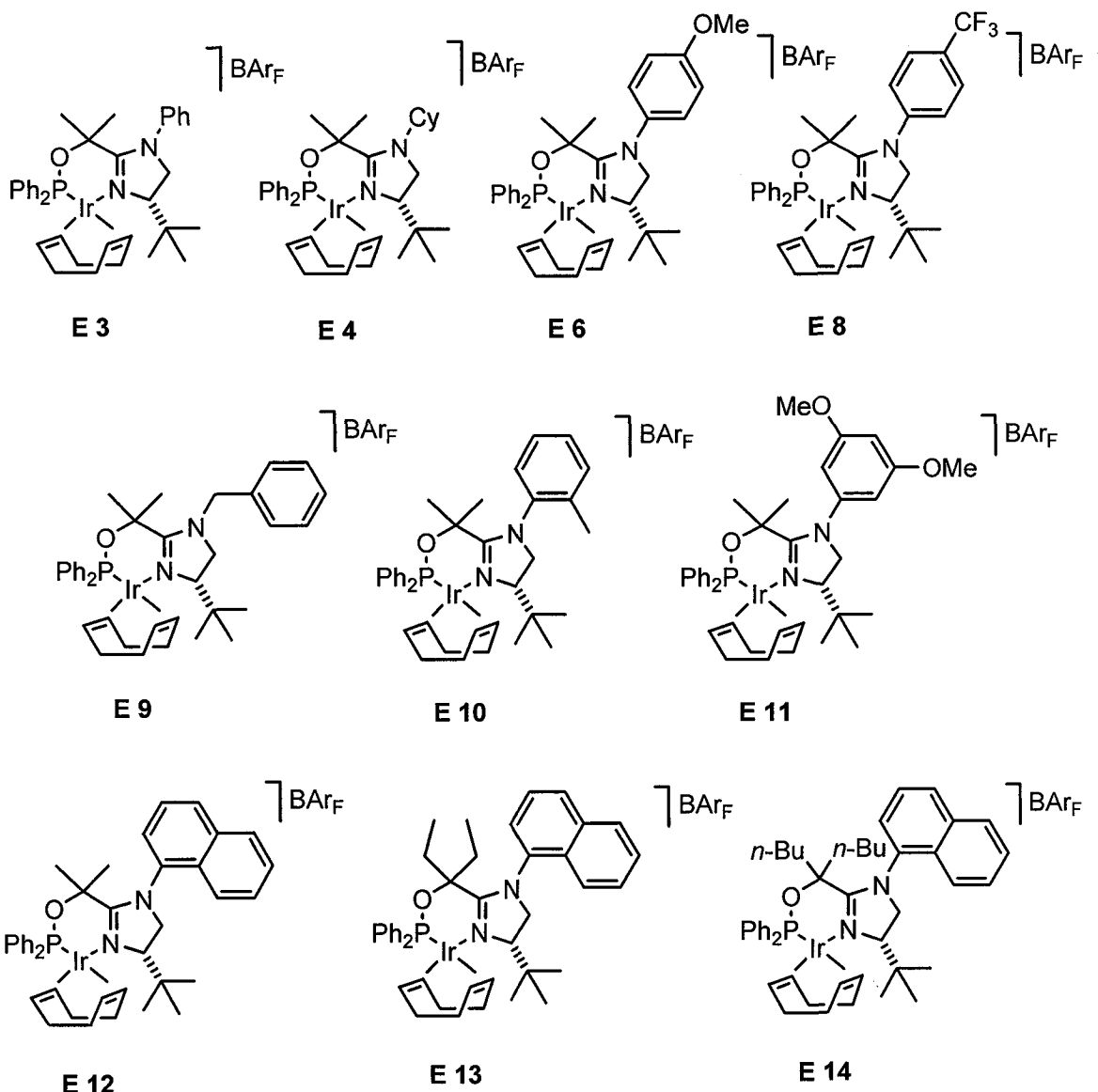
式中,“o-Tol”表示邻甲苯基,“Ph”表示苯基,“BAr_F”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根,“n-Bu”表示正丁基,“Me”表示甲基。

25. 如权利要求 24 的方法,其中,当手性 Ir 络合物 E2、E15 或 H1 被用作催化剂时,与其它非对映异构体相比,所述混合物中的立体异构体(2R,4'R,8'R)- α -生育酚乙酸酯以过量形式存在。

26. 如权利要求 25 的方法,其中,当手性 Ir 络合物 E2、E15 或 H1 被用作催化剂时,与其它非对映异构体相比,所述混合物中的立体异构体(2R,4'R,8'R)- α -生育酚乙酸酯以过量形式存在,其量为至少 55%。

27. 如权利要求 26 的方法,其中,当手性 Ir 络合物 E2、E15 或 H1 被用作催化剂时,与其它非对映异构体相比,所述混合物中的立体异构体(2R,4'R,8'R)- α -生育酚乙酸酯以过量形式存在,其量为至少 90%。

28. 如权利要求 1 的方法,其中式 II 的化合物为(2S,3'E,7'E)- α -生育三烯基乙酸酯,在作为催化剂的选自 E3、E4、E6、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14 或其对映体的手性 Ir 络合物的存在下,



所述化合物被氢化为四种非对映异构体 (2*S*, 4' *S*, 8' *R*)- α -生育酚乙酸酯、(2*S*, 4' *R*, 8' *S*)- α -生育酚乙酸酯、(2*S*, 4' *R*, 8' *R*)- α -生育酚乙酸酯和 (2*S*, 4' *S*, 8' *S*)- α -生育酚乙酸酯的混合物, 其中一种非对映异构体以过量形式制备, 式中, “Ph”表示苯基, “BAr_F”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根 [B(3,5-C₆H₃(CF₃)₂)₄]⁻, “Cy”表示环己基, “Me”表示甲基, “n-Bu”表示正丁基。

29. 如权利要求 28 的方法, 其中所述手性 Ir 络合物为手性 Ir 络合物 E13 或 E14 或相应的对映体。

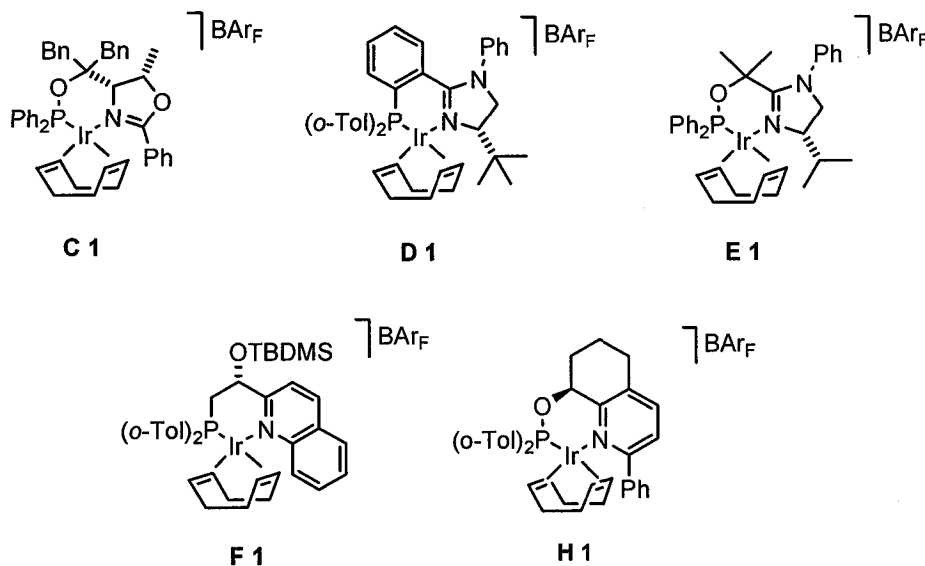
30. 如权利要求 28 的方法, 其中, 与其它非对映异构体相比, 所述混合物中的非对映异构体 (2*S*, 4' *S*, 8' *S*)- α -生育酚乙酸酯以过量形式存在。

31. 如权利要求 30 的方法, 其中, 与其它非对映异构体相比, 所述混合物中的非对映异构体 (2*S*, 4' *S*, 8' *S*)- α -生育酚乙酸酯以过量形式存在, 其量为至少 65%。

32. 如权利要求 31 的方法, 其中, 与其它非对映异构体相比, 所述混合物中的非对映异构体 (2*S*, 4' *S*, 8' *S*)- α -生育酚乙酸酯以过量形式存在, 其量为至少 85%。

33. 如权利要求 1 的方法, 其中式 II 的化合物为 (2*R*, 3' *E*, 7' *E*)- γ -生育三烯基乙酸酯, 在作为催化剂的手性 Ir 络合物 C1、D1、E1、F1 或 H1 的存在下, 所述化合物被氢化为四种

非对映异构体 (2R, 4' S, 8' R) - γ - 生育酚乙酸酯、(2R, 4' R, 8' S) - γ - 生育酚乙酸酯、(2R, 4' R, 8' R) - γ - 生育酚乙酸酯和 (2R, 4' S, 8' S) - γ - 生育酚乙酸酯的混合物, 其中一种非对映异构体以过量形式制备,



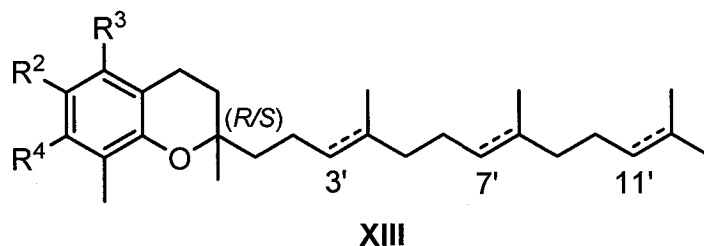
式中, “Ph”表示苯基, “Bn”表示苯甲基, “BAr_F”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根 [B(3,5-C₆H₃(CF₃)₂)₄]⁻, “o-Tol”表示邻甲苯基, “TBDMS”表示叔丁基二甲基甲硅烷基。

34. 如权利要求 33 的方法, 其中, 当手性 Ir 络合物 F1 或其对映体被用作催化剂时, 与其它非对映异构体相比, 所述混合物中的非对映异构体 (2R, 4' R, 8' R) - γ - 生育酚乙酸酯以过量形式存在。

35. 如权利要求 34 的方法, 其中, 当手性 Ir 络合物 F1 或其对映体被用作催化剂时, 与其它非对映异构体相比, 所述混合物中的非对映异构体 (2R, 4' R, 8' R) - γ - 生育酚乙酸酯以过量形式存在, 其量为至少 45%。

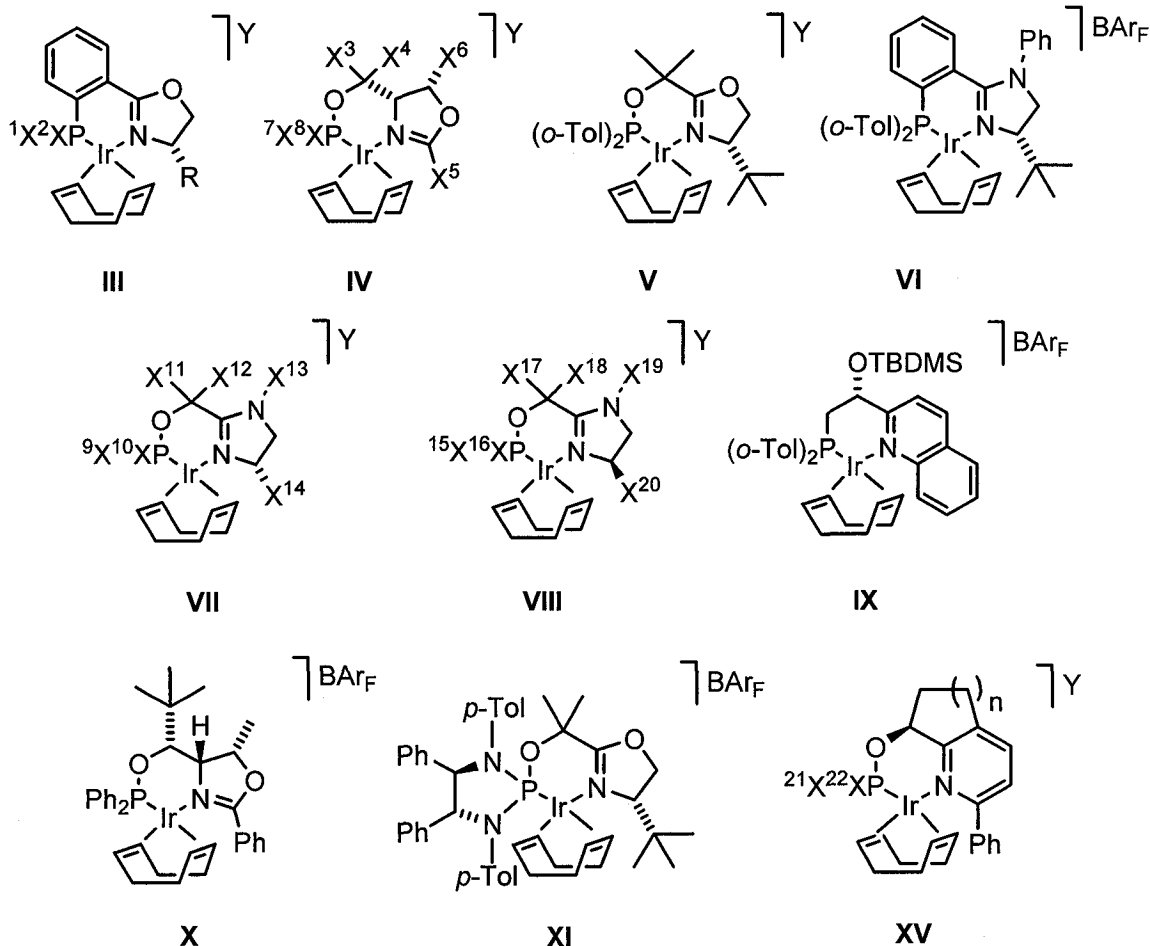
36. 制备氢化的植物油的部分或提取物的方法, 包括如下步骤: 在作为催化剂的手性 Ir 络合物的存在下, 将至少包含如下式 XIII 的生育三烯酚或其衍生物的植物油的部分或提取物氢化,

其中所述生育三烯酚或其衍生物如式 XIII,



式中, 虚线键是可选的, 并且存在至少一个虚线键; R² 为羟基或受保护羟基, R³ 和 R⁴ 各自独立地为氢或甲基,

其中, 所述 Ir 络合物为式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 或 XV 中的一种或相应的对映异构式,



式中, R、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、 X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 和 X^{22} 各自独立地为氢、 C_{1-4} -烷基、 C_{5-7} -环烷基、苯基或被 1-3 个 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基和 / 或 C_{1-4} -全氟烷基取代的苯基、苯甲基、1-萘基或二茂铁基;

阴离子 Y 为弱配位阴离子, n 为 1 或 2; 并且

“o-Tol”表示邻甲苯基, “Ph”表示苯基, “TBDMS”表示叔丁基二甲基甲硅烷基, “p-Tol”对甲苯基, “BAR_F”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根,

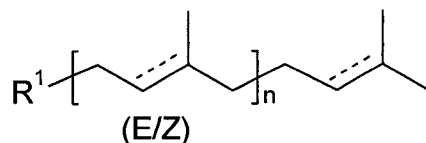
或者, 所述 Ir 络合物是其中的环辛二烯配位体被乙烯或降冰片二烯代替的上述相应的如式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 或 XV 的 Ir 络合物或其对映体。

37. 如权利要求 36 所述的方法, 所述植物油是棕榈油。

38. 如权利要求 36 的方法, 其中所述生育三烯酚或其衍生物被分别氢化为生育酚或其衍生物。

39. 如权利要求 36-38 中任意一项的方法, 其中, Y 为选自 PF_6^- , SbF_6^- , BAR_F^- , BF_4^- , $F_3C-SO_3^-$, ClO_4^- , $B(C_6F_5)_4^-$ 的弱配位的阴离子。

40. 手性 Ir 络合物作为催化剂在式 II 的化合物的氢化中的用途,

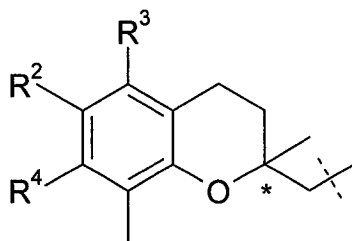


II

式 II 中,

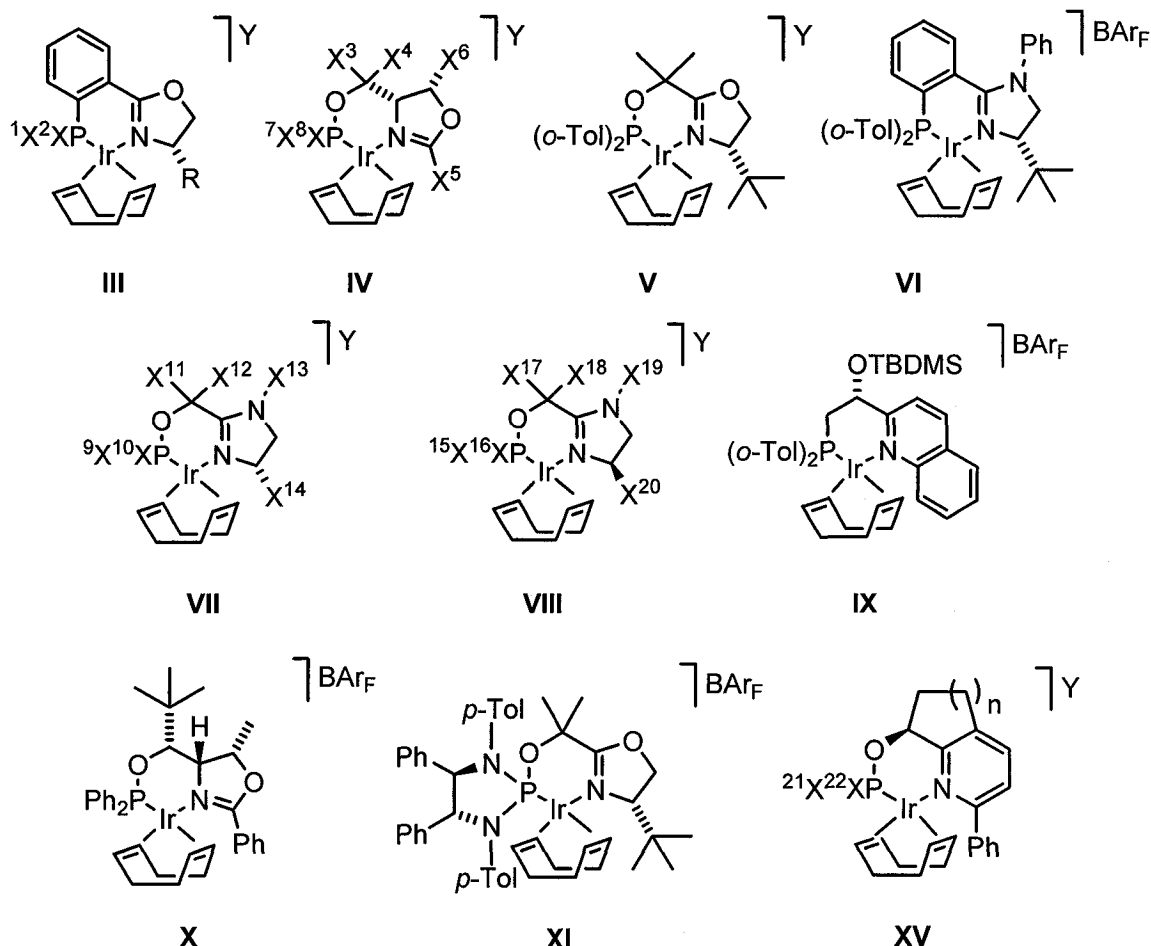
存在至少一个碳碳双键,并且式中虚线表示这种碳碳双键的可能位置;

R^1 选自直链 C_{1-3} -烷基、 C_{5-7} -环烷基、羟基、其中烷基 = C_{1-4} -烷基的羟烷基、其中烷基 = C_{1-4} -烷基的氧代烷基、其中烷基 = C_{1-4} -烷基的烷羰基、其中烷氧基 = 直链 C_{1-4} -烷氧基的烷氧羰基以及下式的基团



其中, R^2 为羟基或受保护羟基, R^3 和 R^4 各自独立地为氢或甲基; 以及 n 为 1-10 的整数, 其中, 所述式 II 的化合物选自异戊二烯类化合物、非环式倍半萜烯、生育单烯酚、生育二烯酚和生育三烯酚, 以及

其中, 所述 Ir 络合物如式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 或 XV, 或相应的对映异构式,



式中, R 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、 X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 和 X^{22} 各自独立地为氢、 C_{1-4} -烷基、 C_{5-7} -环烷基、苯基或被 1-3 个 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基和 / 或 C_{1-4} -全氟烷基取代的苯基、苯甲基、1-萘基或二茂铁基;

阴离子 Y 为弱配位阴离子, n 为 1 或 2; 并且

“o-Tol”表示邻甲苯基，“Ph”表示苯基，“TBDMS”表示叔丁基二甲基甲硅烷基，“p-Tol”对甲苯基，“BArF”表示四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根，

或者，所述 Ir 络合物是其中的环辛二烯配位体被乙烯或降冰片二烯代替的上述相应的如式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 或 XV 的 Ir 络合物或其对映体。

41. 如权利要求 40 的用途，其中所述氢化是立体选择性氢化。

用手性铱络合物对烯烃的非对称氢化

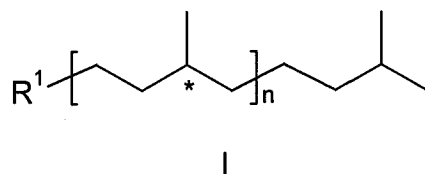
[0001] 本发明涉及具有至少一个碳碳双键的式 II 的化合物的（立体选择性）氢化，特别涉及异戊二烯类化合物、非环式倍半萜烯、生育单烯酚、生育二烯酚、生育三烯酚或其任何衍生物的（立体选择性）氢化，本发明还涉及包含这样的生育三烯酚或其衍生物的植物油的部分 / 提取物在作为催化剂的手性 Ir 络合物存在下的（立体选择性）氢化，其中优选一种立体异构体以过量形式制备。

[0002] 现有技术中还不存在对在邻近位置不连接官能团的三取代烯烃进行非对称氢化的一般方法，这意味着目前还无法将其中烯烃双键的碳原子与官能团间隔两个或更多个 CH_2 - 基团的烯烃立体选择性氢化。“官能团”被理解为由芳族残基构成的基团或含有杂原子（如 O、N、S、P）的基团，或类似物。可用于合成光学活性生育酚（维生素 E）的对应化合物的例子是生育三烯酚、不饱和的异戊二烯类化合物（如香叶基丙酮）或法呢烯酸烷基酯。因此，需要提供用于这样的立体选择性氢化的催化剂。

[0003] 令人惊讶地发现，手性 Ir 络合物，特别是那些包含 P-N 配位体系统的手性 Ir 络合物，对上述目的是合适的。迄今为止，仅知道这样的催化剂可用于芳族化合物的立体选择性氢化（参见 A. Pfaltz 等., *Adv. Synth. Catal.* 2003, 345(1+2), 33-43 ; F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344(1), 40-44 ; J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40(23), 4445-4447 ; A. Pfaltz, *Chimia* 2004, 58(1+2), 49-50)。

[0004] 因此，本发明的一个方面涉及制备式 I 的至少一种化合物的方法

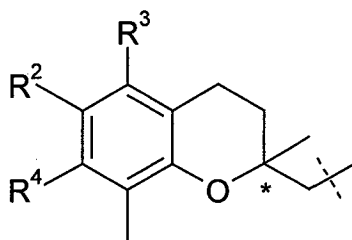
[0005]



[0006] 式中，星号标记的位置为非对称中心，并且

[0007] R^1 选自直链 C_{1-3} - 烷基、 C_{5-7} - 环烷基、羟基、羟烷基（烷基 = C_{1-4} - 烷基）、氧代烷基（烷基 = C_{1-4} - 烷基）、烷羰基（烷基 = C_{1-4} - 烷基）、烷氧羰基（烷氧基 = 直链 C_{1-4} - 烷氧基）以及下式的基团

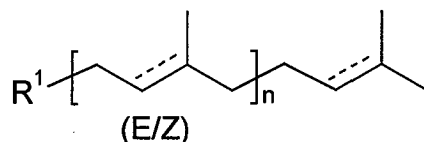
[0008]



[0009] 其中， R^2 为羟基或受保护羟基， R^3 和 R^4 各自独立地为氢或甲基， n 为 1-10、优选 1-3 的整数，

[0010] 所述方法包括如下步骤：在作为催化剂的手性 Ir 络合物的存在下，将式 II 的化合物氢化

[0011]



II

[0012] 式中存在至少一个碳碳双键,并且式中虚线表示这种(可选的)碳碳双键的可能位置; R^1 和n定义如上。

[0013] 优选地,在这样的方法中,以过量形式制备化合物I的一种立体异构体。如果使用只有一个前手性中心的式II的化合物,则优选以过量形式制备一种对映体。可以通过适当选择催化剂来控制氢化的立体选择性。

[0014] 原料

[0015] 式II的化合物的例子是图4所示的那些:

[0016] IIa1 = (E)-二氢香叶基丙酮, IIa2 = (Z)-二氢橙花基丙酮, IIa3 = (E)-香叶基丙酮, IIa4 = (Z)-橙花基丙酮, IIb = (全E)-法呢醇; IIc = (全E)-法呢烯酸乙酯, (S)-XII = (2S,3'E,7'E)-生育三烯酚及其衍生物, (R)-XII = (2R,3'E,7'E)-生育三烯酚及其衍生物, (S)-XIII = (2S,3'E,7'E)-生育单烯酚和生育二烯酚,虚线表示一个或两个双键的可能位置, (R)-XIII = (2R,3'E,7'E)-生育单烯酚和生育二烯酚,虚线表示一个或两个双键的可能位置。

[0017]

	式(S)-XII	式(R)-XII
$R^3 = R^4 =$ 甲基; $R^2 =$ (受保护) 羟基	(2S,3'E,7'E)- α -生育三烯酚及其衍生物	(2R,3'E,7'E)- α -生育三烯酚及其衍生物
$R^3 = R^4 =$ 甲基; $R^2 =$ 乙酰氧基	(2S,3'E,7'E)- α -生育三烯基乙酸酯	(2R,3'E,7'E)- α -生育三烯基乙酸酯
$R^3 =$ 甲基; $R^4 =$ H; $R^2 =$ (受保护) 羟基	(2S,3'E,7'E)- β -生育三烯酚及其衍生物	(2R,3'E,7'E)- β -生育三烯酚及其衍生物
$R^3 =$ 甲基; $R^4 =$ H; $R^2 =$ 乙酰氧基	(2S,3'E,7'E)- β -生育三烯基乙酸酯	(2R,3'E,7'E)- β -生育三烯基乙酸酯
$R^3 =$ H, $R^4 =$ 甲基; $R^2 =$ (受保护) 羟基	(2S,3'E,7'E)- γ -生育三烯酚及其衍生物	(2R,3'E,7'E)- γ -生育三烯酚及其衍生物
$R^3 =$ H, $R^4 =$ 甲基; $R^2 =$ 乙酰氧基	(2S,3'E,7'E)- γ -生育三烯基乙酸酯	(2R,3'E,7'E)- γ -生育三烯基乙酸酯
$R^3 = R^4 =$ H; $R^2 =$ (受保护) 羟基	(2S,3'E,7'E)- δ -生育三烯酚及其衍生物	(2R,3'E,7'E)- δ -生育三烯酚及其衍生物
$R^3 = R^4 =$ H; $R^2 =$ 乙酰氧基	(2S,3'E,7'E)- δ -生育三烯基乙酸酯	(2R,3'E,7'E)- δ -生育三烯基乙酸酯

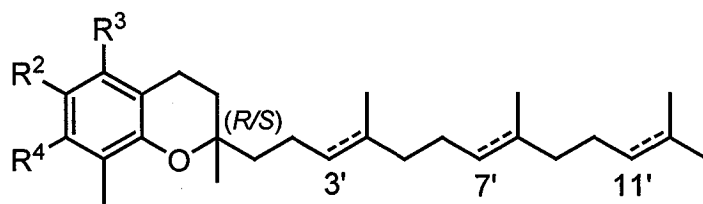
[0018] 优选地,式II的化合物是异戊二烯类化合物、非环式倍半萜烯、生育单烯酚、生育二烯酚或生育三烯酚。

[0019] 异戊二烯类化合物是包含至少一个碳碳双键的低聚(异戊二烯)或多聚(异戊二

烯)或其衍生物。优选地,所述碳碳双键具有 E 构形。

[0020] 生育单烯酚、生育二烯酚和 / 或生育三烯酚如式 XIII,

[0021]



XIII

[0022] 式中,虚线键是可选的,并且存在至少一个虚线键; R^2 为羟基或受保护羟基, R^3 和 R^4 各自独立地为氢或甲基。

[0023] 因此,化合物 XIII 包括 (3' E)-生育单烯酚、(7' E)-生育单烯酚、(11')-生育单烯酚、(3' E,7' E)-生育二烯酚、(3' E,11')-生育二烯酚、(7' E,11')-生育二烯酚以及 (3' E,7' E)-生育三烯酚。

[0024] 关于式 I、II 和 XIII 中的取代基 R^2 :

[0025] R^2 为羟基或受保护羟基。羟基可以作为醚、酯或缩醛被保护。

[0026] 醚和缩醛的例子是甲醚、甲氧基甲醚、甲氧基乙醚和四氢吡喃基醚以及 R^2 为乙氧乙基或甲氧乙氧乙基的化合物。

[0027] 酯的例子是乙酸酯和与其它羧酸的酯,例如甲酸酯、琥珀酸单酯(或衍生物)、丙酸酯、苯甲酸酯和棕榈酸酯。

[0028] 优选 R^2 为受保护羟基,其中羟基作为醚或酯、更优选作为酯被保护,特别优选 R^2 为乙酰氧基。

[0029] 本发明的另一方面还涉及制备氢化的植物油(优选棕榈油)的部分或提取物的方法,包括如下步骤:在作为催化剂的手性 Ir 络合物的存在下,将至少包含生育三烯酚或其衍生物的植物油的部分或提取物氢化。这意味着,在本发明中,所述“至少包含生育三烯酚或其衍生物的植物油的部分或提取物”也被术语“具有至少一个碳碳双键的式 II 的化合物”所包括。

[0030] 表述“植物油的部分”包括所述植物油的未被处理或被处理的部分、任何的浓缩部分以及整个植物油本身。“处理”是指化学处理,例如蒸馏或萃取或热处理。

[0031] 优选地,可食用植物油以使最初包含在可食用植物油中的生育三烯酚被富集(“浓缩”)的方式被处理,以得到该部分。所述食用植物油的该部分本身可以是不可食用的。

[0032] 植物油的例子是本领域技术人员已知的任何可食用植物油。特别优选的是除少量 α - 和 γ - 生育酚之外还包含大量生育三烯酚的棕榈油。

[0033] 在本发明的一种优选实施方式中,生育三烯酚或其衍生物被氢化为生育酚(衍生物)、优选被氢化为高度立体异构富集的(全 R)-生育酚(衍生物)。

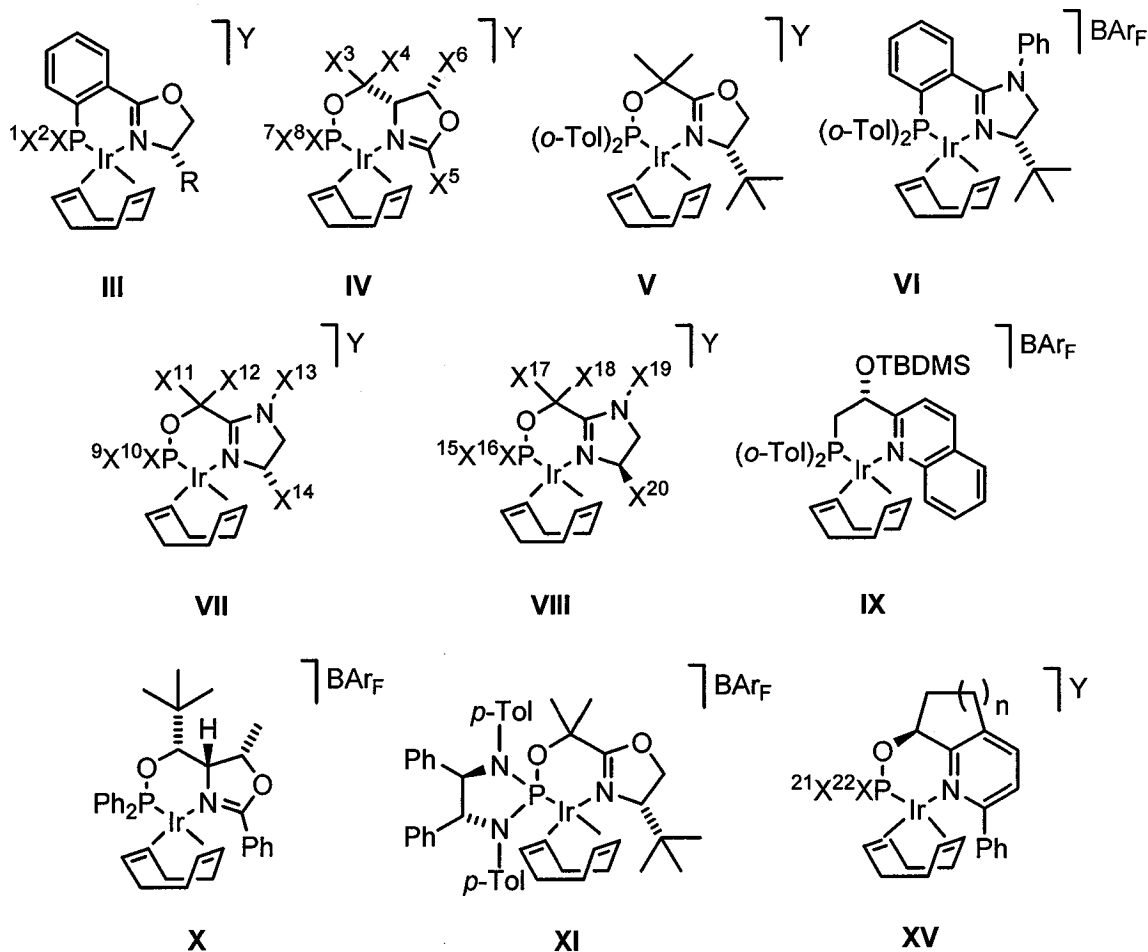
[0034] 催化剂

[0035] 用于本发明的方法的合适催化剂是具有手性有机配位体的 Ir 络合物,特别是 A. Pfaltz 等在 Adv. Synth. Catal. 2003, 345(1+2), 33-43 中、F. Menges 和 A. Pfaltz 在 Adv. Synth. Catal. 2002, 344(1), 40-44 中、J. Blankenstein 和 A. Pfaltz 在 Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40(23), 4445-4447 中、A. Pfaltz 在 Chimia 2004, 58(1+2), 49-50 中以及在 US 6,

632,954 中所公开的那些。

[0036] 特别合适的催化剂是 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 或 XV 的 Ir 络合物及其对映体，

[0037]



[0038] 式中，R、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²、X¹³、X¹⁴、X¹⁵、X¹⁶、X¹⁷、X¹⁸、X¹⁹、X²⁰、X²¹ 和 X²² 各自独立地为氢、C₁₋₄-烷基、C₅₋₇-环烷基、苯基（可选地被 1-3 个 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基和 / 或 C₁₋₄-全氟烷基取代）、苯甲基、1-萘基或二茂铁基；

[0039] 阴离子 Y 为弱配位阴离子，n 为 1 或 2；并且

[0040] 式中，“o-Tol”表示邻甲苯基，“Ph”表示苯基，“TBDMS”表示叔丁基二甲基甲硅烷基，“p-Tol”对甲苯基，“BAr_F”表示四（3,5-二（三氟甲基）苯基）硼酸根。

[0041] 合适的催化剂还可以是其中的环辛二烯配位体被烯烃（例如乙烯、降冰片二烯）代替的上述相应的 Ir 络合物及其对映体。

[0042] 适用于本发明方法的优选的手性 Ir 络合物为式 III-XI 的 Ir 络合物，式中：

[0043] R、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²、X¹³、X¹⁴、X¹⁵、X¹⁶、X¹⁷、X¹⁸、X¹⁹、X²⁰、X²¹ 和 X²² 各自独立地为氢、C₁₋₄-烷基、C₅₋₇-环烷基、苯基（可选地被 1-3 个 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基和 / 或 C₁₋₄-全氟烷基取代）、苯甲基、1-萘基或二茂铁基；

[0044] 阴离子 Y 为弱配位的阴离子，例如 PF₆⁻、SbF₆⁻、BAr_F⁻、BF₄⁻、F₃C-SO₃⁻、ClO₄⁻、四（全氟芳基）硼酸根或四（全氟烷氧基）铝酸根，其中全氟芳基为被 1-5 个全氟 -C₁₋₄-烷基取代的苯基，全氟烷氧基具有 1-4 个碳原子。

[0045] 特别优选的是 III-XI 和 XV 的 Ir 络合物, 式中:

[0046] R、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²、X¹³、X¹⁴、X¹⁵、X¹⁶、X¹⁷、X¹⁸、X¹⁹、X²⁰、X²¹ 和 X²² 各自独立地为氢、甲基、乙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环己基、苯基、苯甲基、邻甲苯基、间甲苯基、4-甲氧苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二叔丁基苯基、3,5-二甲氧基苯基、1-萘基或二茂铁基;

[0047] 阴离子 Y 为四(全氟芳基)硼酸根或四(全氟烷氧基)铝酸根, 其中全氟芳基为被 1-3 个全氟 -C₁₋₄- 烷基取代的苯基, 全氟烷氧基具有 1-4 个碳原子。

[0048] 适用于本发明方法的更优选的手性 Ir 络合物是式 III-XI 和 XV 的 Ir 络合物, 式中:

[0049] R、X⁵、X¹⁴、X²⁰、X²¹ 和 X²² 各自独立地为氢、异丙基、叔丁基、苯基、3,5-二叔丁基苯基或二茂铁基;

[0050] X¹ 和 X² 以及 X⁷ 和 X⁸ 以及 X⁹ 和 X¹⁰ 以及 X¹⁵ 和 X¹⁶ 各自独立地为苯基、邻甲苯基、环己基或异丙基, 优选地, X¹ 和 X² 以及 X⁷ 和 X⁸ 或 X⁹ 和 X¹⁰ 或 X¹⁵ 和 X¹⁶ 是相同的;

[0051] X³ 和 X⁴ 以及 X¹¹ 和 X¹² 以及 X¹⁷ 和 X¹⁸ 各自独立地为甲基、乙基、正丁基、异丁基或苯甲基, 优选地, X³ 和 X⁴、X¹¹ 和 X¹²、X¹⁷ 和 X¹⁸ 是相同的;

[0052] X⁶ 为氢或甲基;

[0053] X¹³ 和 X¹⁹ 各自独立地为苯基、环己基、4-甲氧苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、苯甲基、间甲苯基或 1-萘基;

[0054] Y 为四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根 [B(3,5-C₆H₃(CF₃)₂)₄]⁻ 或四(全氟叔丁氧基)铝酸根 [Al(OC(CF₃)₃)₄]⁻, n 定义如前。

[0055] 适用于本发明方法的甚至更优选的手性 Ir 络合物是 III-XI 和 XV 的 Ir 络合物, 式中:

[0056] R 为氢、异丙基或叔丁基;

[0057] X¹ 和 X² 各自独立地为苯基、邻甲苯基、环己基或异丙基, 优选地, X¹ 和 X² 是相同的;

[0058] X³ 和 X⁴ 各自独立地为苯甲基或异丁基, 优选地, X³ 和 X⁴ 是相同的;

[0059] X⁵ 为苯基、3,5-二叔丁基苯基或二茂铁基;

[0060] X⁶ 为氢或甲基;

[0061] X⁷ 和 X⁸ 各自独立地为苯基或环己基, 优选地, X⁷ 和 X⁸ 是相同的;

[0062] X⁹ 和 X¹⁰ 各自独立地为苯基或邻甲苯基, 优选地, X⁹ 和 X¹⁰ 是相同的;

[0063] X¹¹ 和 X¹² 各自独立地为甲基、乙基或正丁基, 优选地, X¹¹ 和 X¹² 是相同的;

[0064] X¹³ 为苯基、环己基、4-甲氧苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、苯甲基、间甲苯基或 1-萘基;

[0065] X¹⁴ 为异丙基或叔丁基;

[0066] X¹⁵ 和 X¹⁶ 各自独立地为苯基或邻甲苯基, 优选地, X¹⁵ 和 X¹⁶ 是相同的;

[0067] X¹⁷ 和 X¹⁸ 各自独立地为甲基或正丁基, 优选地, X¹⁷ 和 X¹⁸ 是相同的;

[0068] X¹⁹ 为苯基或 1-萘基;

[0069] X²⁰ 为异丙基或叔丁基;

[0070] X²¹ 和 X²² 为

[0071] Y 为四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根 [B(3,5-C₆H₃(CF₃)₂)₄]⁻ 或四氟叔丁氧

基铝酸根 $[Al(OC(CF_3)_3)_4]^-$, n 定义如前。

[0072] 适用于本发明方法的最优选的手性 Ir 络合物是图 1-3 所示的式 III-XI 的 Ir 络合物。式中采用以下缩写：

[0073] “Cy”=环己基,“Bn”=苯甲基,“i-Bu”=异丁基,“n-Bu”=正丁基,“t-Bu”=叔丁基,“Fc”=二茂铁基,“o-Tol”=邻甲苯基,“p-Tol”=对甲苯基,“i-Pr”=异丁基,“Me”=甲基,“Ph”=苯基,“TBDMS”=叔丁基二甲基甲硅烷基,“BAr_F”为四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根 $[B(3,5-C_6H_3(CF_3)_2)_4]^-$ 。

[0074] 图 1 示出了优选的式 III(A1、A2、A4、A5、G1) 和 IV(C1、C2、C5、C6) 的 Ir 络合物。

[0075] 图 2 示出了优选的式 VII(E1 和 E3-E14) 的 Ir 络合物。

[0076] 图 3 示出了式 V(B1)、VI(D1)、VIII(E2、E15)、IX(F1)、X(C4)、XI(B2) 和 XV(H1) 的 Ir 络合物。

[0077] 反应条件

[0078] 在本发明的氢化方法中,催化剂的量,基于式 II 的化合物的量,适宜为约 0.05-5mol%,优选约 0.09-2.5mol%,更优选约 0.1-2.0mol%。

[0079] 卤代脂族烃的优选例子是单或多卤代的直链、支链或环状 C₁-C₁₅-烷烃。特别优选的例子是单或多氯代或者单或多溴代的直链、支链或环状 C₁-C₁₅-烷烃。更优选的是单或多氯代的直链、支链或环状 C₁-C₁₅-烷烃。最优选的是二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯 1,1,1-三氯乙烷、氯仿和二溴甲烷。此外,还可以考虑甲苯、苯和氯苯。

[0080] 反应可以在无溶剂的条件下进行,或者存在一种或更多种上述溶剂的条件下进行。溶液中的反应物的浓度并不关键。

[0081] 反应适宜在约 1-100bar 的绝对氢压下进行,优选在约 20-75bar 的绝对氢压下进行。反应温度适宜为约 0-100°C,优选约 10-40°C。

[0082] 反应物和溶剂的添加顺序并不关键。

[0083] 本发明的优选实施方式

[0084] 在本发明的第一种优选实施方式中,在选自催化剂 A2(见图 1)、D1(见图 3)、B1(见图 3) 和 E1(见图 2) 的手性 Ir 络合物的存在下,优选在选自催化剂 D1、B1 和 E1 的手性 Ir 络合物的存在下,更优选在选自催化剂 B1 和 E1 的手性 Ir 络合物的存在下,(Z)-橙花基丙酮或 (E)-香叶基丙酮或其任意混合物被氢化,以形成对映体 (6S)-6,10-二甲基十一烷-2-酮和 (6R)-6,10-二甲基十一烷-2-酮的混合物。优选地,所述氢化具有立体选择性,使得在混合物中,一种对映体以对映体过量形式存在,其量优选至少 84%,更优选至少 90%。

[0085] 在本发明的第二种优选实施方式中,在手性 Ir 络合物 E1(见图 2) 或 B1(见图 3) 的存在下,(E)-法呢醇被氢化,以形成两对对映体 (3R,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇和 (3S,7R)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇以及 (3R,7R)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇和 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇的混合物。优选地,氢化后所得混合物中的立体异构体 (3S,7S)-3,7,11-三甲基十二烷-1-醇以比其它立体异构体过量的形式存在,其量优选至少 70%,更优选至少 75%。

[0086] 在本发明的第三种优选实施方式中,在手性 Ir 络合物 B1(见图 3) 或 E1(见图 2) 的存在下,(E)-法呢烯酸乙酯被氢化,以形成两对对映体 (3R,7S)-3,7,11-三甲基十二烷

酸乙酯和 (3S, 7R)-3, 7, 11- 三甲基十二烷酸乙酯以及 (3R, 7R)-3, 7, 11- 三甲基十二烷酸乙酯和 (3S, 7S)-3, 7, 11- 三甲基十二烷酸乙酯的混合物。优选地, 所述氢化优选具有立体选择性, 使得与其它立体异构体相比, (3S, 7S)-3, 7, 11- 三甲基十二烷酸乙酯以过量形式制备, 优选其量为至少 55%, 更优选至少 70%。

[0087] 在本发明的第四种优选实施方式中, 在手性 Ir 络合物 E1 (见图 2)、E2 (见图 3)、E7 (见图 2) 或 E15 (见图 3) 的存在下, (2R, 3'E, 7'E)- α -生育三烯基乙酸酯被氢化, 以形成四种非对映异构体 (2R, 4'S, 8'R)- α -生育酚乙酸酯、(2R, 4'R, 8'S)- α -生育酚乙酸酯、(2R, 4'R, 8'R)- α -生育酚乙酸酯和 (2R, 4'S, 8'S)- α -生育酚乙酸酯的混合物, 其中一种非对映异构体以过量形式制备。

[0088] 当手性 Ir 络合物 E2 或 E15 (见图 3) 被用作催化剂时, 与其它非对映异构体相比, 立体异构体 (2R, 4'R, 8'R)- α -生育酚乙酸酯以过量形式制备, 其量优选为至少 55%, 更优选至少 90%。

[0089] 在本发明的第五种优选实施方式中, 在作为催化剂的选自 E3、E4、E6、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14 (均见图 2) 的手性 Ir 络合物的存在下, 优选在作为催化剂的手性 Ir 络合物 E13 或 E14 的存在下, (2R, 3'E, 7'E)- α -生育三烯基乙酸酯被氢化, 以形成四种非对映异构体 (2S, 4'S, 8'R)- α -生育酚乙酸酯、(2S, 4'R, 8'S)- α -生育酚乙酸酯、(2S, 4'R, 8'R)- α -生育酚乙酸酯和 (2S, 4'S, 8'S)- α -生育酚乙酸酯的混合物, 其中一种非对映异构体以过量形式制备。优选地, 与其它非对映异构体相比, 非对映异构体 (2S, 4'S, 8'S)- α -生育酚乙酸酯以过量形式制备, 其量优选为至少 65%, 更优选至少 85%。

[0090] 在本发明的第六种优选实施方式中, 在作为催化剂的手性 Ir 络合物 C1 (见图 1)、D1 (见图 3)、E1 (见图 2) 或 F1 (见图 3) 的存在下, (2R, 3'E, 7'E)- γ -生育三烯基乙酸酯被氢化, 以形成四种非对映异构体 (2R, 4'S, 8'R)- γ -生育酚乙酸酯、(2R, 4'R, 8'S)- γ -生育酚乙酸酯、(2R, 4'R, 8'R)- γ -生育酚乙酸酯和 (2R, 4'S, 8'S)- γ -生育酚乙酸酯的混合物, 其中一种非对映异构体以过量形式制备。当手性 Ir 络合物 F1 被用作催化剂时, 与其它非对映异构体相比, 非对映异构体 (2R, 4'R, 8'R)- γ -生育酚乙酸酯以过量形式制备, 其量优选为至少 45%。

[0091] 用于本发明的具体催化剂为由式 E1-E15 表示的手性络合物。

[0092] 最后, 本发明还涉及手性 Ir 络合物 (特别是上述式 III-XI 中的一种) 作为催化剂在选自异戊二烯类化合物、非环式倍半萜烯、生育单烯酚、生育二烯酚和生育三烯酚的化合物的 (立体选择性) 氢化中的用途。

[0093] 图 1-5

[0094] 图 1 示出了优选的式 III (A1、A2、A4、A5、G1) 和 IV (C1、C2、C5、C6) 的 Ir 络合物。

[0095] 图 2 示出了优选的式 VII (E1 和 E3-E14) 的 Ir 络合物。

[0096] 图 3 示出了式 V (B1)、VI (D1)、VIII (E2、E15)、IX (F1)、X (C4) 和 XI (B2) 的 Ir 络合物。

[0097] 图 4 示出了原料的例子: IIa1 = (E)-二氢香叶基丙酮, IIa2 = (Z)-二氢橙花基丙酮, IIa3 = (E)-香叶基丙酮, IIa4 = (Z)-橙花基丙酮, IIb = (全 E)-法呢醇; IIc = (全 E)-法呢烯酸乙基酯, (S)-XII = (2S, 3'E, 7'E)-生育三烯酚及其衍生物, (R)-XII = (2R, 3'E, 7'E)-生育三烯酚及其衍生物, (S)-XIII = (2S, 3'E, 7'E)-生育单烯酚和生育

二烯酚,虚线表示一个或两个双键的可能位置,(R)-XIII = (2R,3'E,7'E)-生育单烯酚和生育二烯酚,虚线表示一个或两个双键的可能位置。

[0098] 图 5 示出了本发明方法的产品例子,其中星号指示手性中心:Ia = 6,10-二甲基十一烷-2-酮,Ib = 3,7,11-三甲基十二烷-1-醇,Ic = 3,7,11-三甲基十二烷酸乙酯,(2S)-XIV = (2S)-生育酚及其衍生物,(R)-XIV = (2R)-生育酚及其衍生物。

[0099]

	式 (2S)-XIV	式 (2R)-XIV
R ³ = R ⁴ = 甲基; R ² = (受保护)羟基	(2S)- α -生育酚及其衍生物	(2R)- α -生育酚及其衍生物
R ³ = R ⁴ = 甲基; R ² = 乙酰氧基	(2S)- α -生育酚乙酸酯	(2R)- α -生育酚乙酸酯
R ³ = 甲基; R ⁴ = H; R ² = (受保护)羟基	(2S)- β -生育酚及其衍生物	(2R)- β -生育酚及其衍生物
R ³ = 甲基; R ⁴ = H; R ² = 乙酰氧基	(2S)- β -生育酚乙酸酯	(2R)- β -生育酚乙酸酯
R ³ = H, R ⁴ = 甲基; R ² = (受保护)羟基	(2S)- γ -生育酚及其衍生物	(2R)- γ -生育酚及其衍生物
R ³ = H, R ⁴ = 甲基; R ² = 乙酰氧基	(2S)- γ -生育酚乙酸酯	(2R)- γ -生育酚乙酸酯
R ³ = R ⁴ = H; R ² = (受保护)羟基	(2S)- δ -生育酚及其衍生物	(2R)- δ -生育酚及其衍生物
R ³ = R ⁴ = H; R ² = 乙酰氧基	(2S)- δ -生育酚乙酸酯	(2R)- δ -生育酚乙酸酯

[0100] 通过以下实施例进一步描述本发明。

实施例

[0101] 使用以下缩写:

[0102] “TLC”=薄层色谱;“GC”=气相色谱;“GC-MS”=气相色谱-质谱;“HPLC”=高压/高性能液相色谱。

[0103] ¹³C/¹H-NMR 部分中的星号是指,这些标记不能明确无误地归属于某一碳/质子,并且标有星号的那些可以互换。

[0104] S-对映体的对映体过量如下计算:

[0105] [(S-对映体的量 - R-对映体的量) / (S-对映体的量 + R-对映体的量)] × 100。

[0106] R-对映体的对映体过量如下计算:

[0107] [(R-对映体的量 - S-对映体的量) / (R-对映体的量 + S-对映体的量)] × 100。

[0108] 一般说明

[0109] 所有原料均由 DSM Nutritional Products, Lalden/Sisseln, Switzerland 提供:(E)-香叶基丙酮,99.2% (GC);(Z)-橙花基丙酮,97.6% (GC);(E)-二氢香叶基丙酮,99.2% (GC);(Z)-二氢橙花基丙酮,98.9% (GC);(全 E)-法呢醇,97.7% (GC);(2E,6E)-法呢烯酸乙酯,99.0% (GC);(2E,6Z)-法呢烯酸乙酯,78.2% (GC),包含 1.4% 的 (6E)

异构体和 17.6% 另一未知的异构体 (GC-MS) ; (R, E, E)- α -生育三烯基乙酸酯, ca. 99% ; (S, E, E)- α -生育三烯基乙酸酯, ca. 99% ; (R, E, E)- γ -生育三烯基乙酸酯 (全合成制备), 99.7% (HPLC) ; (S, E, E)- γ -生育三烯基乙酸酯 (全合成制备), 99.8% (HPLC)。对比化合物 : (全消旋)- α -生育酚, 99.6% (GC) ; (全消旋)- α -生育酚乙酸酯, 97.7% (GC) ; (全消旋)- α -生育酚甲醚, 97.8% (GC) ; (全消旋)- γ -生育酚, 96.8% (GC) ; (R, R, R)- γ -生育酚乙酸酯, ca. 99% (GC) ; (全消旋)- γ -生育酚甲醚, 97.9% (GC)。

[0110] 除非另有说明, GC 分析使用 Agilent 6890GC FID 在 CP-Sil-88 (Chrompack, Netherlands) 50m \times 0.25mm 的柱上进行。载气为 90kPa 的氢气。样品作为 0.3% 的二氯甲烷溶液以 1/30 的分流比注射。注射器保持在 250 $^{\circ}$ C, 而柱温箱的温度以 0.5 $^{\circ}$ C/min 的速度从 110 $^{\circ}$ C 程序升温至 200 $^{\circ}$ C, 检测器温度为 250 $^{\circ}$ C。

[0111] 如果完全转化, 则制备氢化产物的衍生物以确定立体异构体的分布。

[0112] 在三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3(\text{OSO}_2\text{CF}_3)$] 的存在下, 将氢化的酮或醛例如与 L- 或 D- 三甲基甲硅烷基二异丙基酒石酸酯 (简称“L-3”或“D-3”) 反应, 分别得到非对映异构的缩酮和缩醛。借助非手性气相色谱, 可以确定非对映异构体的比例, 从而间接地确定立体选择性氢化的选择性 (也可参见 A. Knierzinger, W. Walther, B. Weber, T. Netscher, *Chimia* 1989, 43, 163-164 ; A. Knierzinger, W. Walther, B. Weber, R. K. Müller, T. Netscher, *Helvetica Chimica Acta* 1990, 73, 1087-1107)。

[0113] 为了确定制备的生育酚乙酸酯的非对映异构体的比例, 首先用 LiAlH_4 将它们还原成相应的生育酚, 然后与硫酸二甲酯反应生成生育酚甲醚。得到四种非对映异构体。通过非手性气相色谱确定所得的四种非对映异构体的比例 (也可参见 W. Walther, T. Netscher, *Chirality* 1996, 8, 397-401)。

[0114] 对于 2-(R)- 异构体, 还通过手性 HPLC (Chiracel OD, 250 \times 4.6mm, 溶剂为正己烷, 在 220nm 下检测) 对生育酚 (甲醚衍生物) 的立体异构组成进行检验。

[0115] 如果实施例在“室温”下进行, 这表明反应在约 20-30 $^{\circ}$ C 的温度下进行。

[0116] 过程 1

[0117] 将 0.25mmol 的底物、1mol% 的 Ir 络合物和 1.25ml 的纯二氯甲烷装入高压釜。关闭高压釜, 并用氢气施加 50bar 的压力。在搅拌下将反应溶液保持于室温 2 小时。然后, 释放压力并去除溶剂。为了确定转化率, 在没有进一步纯化的条件下通过 GC 对粗产物进行分析。如果反应完全, 则下文详细所述, 将产物转化为能够确定立体异构组成的衍生物, 例如, 将酮分别转化为 (+)-L- 二异丙基酒石酸酯缩醛和 (-)-L- 二异丙基酒石酸酯缩醛。

[0118] 实施例 1-25 : 6, 10- 二甲基十一烷 -2- 酮的制备

[0119] 根据过程 1 进行氢化, 其中使用 0.25mmol 的底物和 1mol% 的 Ir 催化剂。使用以下底物 :

[0120] (E)- 二氢香叶基丙酮 (即 (E)-6, 10- 二甲基十一碳 -5- 烯 -2- 酮) (49.1mg),

[0121] (Z)- 二氢橙花基丙酮 (即 (Z)-6, 10- 二甲基十一碳 -5- 烯 -2- 酮) (49.1mg),

[0122] (E)- 香叶基丙酮 (即 (E)-6, 10- 二甲基十一碳 -5, 9- 二烯 -2- 酮) (48.6mg) 或

[0123] (Z)- 橙花基丙酮 (即 (Z)-6, 10- 二甲基十一碳 -5, 9- 二烯 -2- 酮) (48.6mg)。

[0124] 产物的 $^1\text{H-NMR}$ (400.1MHz, CDCl_3) : δ = 0.85 (d, ^3J = 6.6Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 0.86 (d, ^3J = 6.6Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.10 (m, 4H, 2CH_2), 1.26 (m, 4H, 2CH_2), 1.39 (m, 1H, CH),

1.54(m, 3H, CH₂, CH), 2.13(s, 3H, -C(O)-CH₃), 2.40(t, 3J = 7.6Hz, 2H, -C(O)-CH₂-). GC: Optima 5-Amin, 100kPa He, 温度程序: 100 °C (3min), 2 °C /min, 155 °C (0), 20 °C /min, 250 °C (5min); 溶剂: 正庚烷; t_R[Ia] = 27.3min, t_R[IIa1] = 28.1min, t_R[IIa2] = 27.0min, t_R[IIa3] = 30.3min, t_R[IIa4] = 29.2min.

[0125] 结果示于下表 1-6:

[0126] 表 1: 二氯甲烷中的 (E)-二氢香叶基丙酮的氢化

[0127]

实施例	催化剂	转化率 [%]	对映体过量 [%]
1	A1	> 99	40(S)
2	A2	> 99	87(S)
3	C1	> 99	45(S)

[0128] 表 2: 二氯甲烷中的 (E)-香叶基丙酮的氢化

[0129]

实施例	催化剂	转化率 [%]	对映体过量 [%]
4	A1	> 99	45(S)
5	A2	> 99	87(S)
6	C1	> 99	50(S)

[0130] 表 3: 二氯甲烷中的 (Z)-二氢橙花基丙酮的氢化

[0131]

实施例	催化剂	转化率 [%]	对映体过量 [%]
7	A1	> 99	41(R)
8	A2	> 99	85(R)
9	C1	> 99	51(R)

[0132] 表 4: 二氯甲烷中的 (Z)-橙花基丙酮的氢化

[0133]

实施例	催化剂	转化率 [%]	对映体过量 [%]
10	A1	> 99	37(R)
11	A2	> 99	84(R)
12	C1	> 99	48(R)

[0134] 表 5:二氯甲烷中的 (E)-香叶基丙酮的氢化:具有不同阴离子的 Ir 络合物 B1 的反应性比较

[0135]

实施例	催化剂	阴离子 Y	催化剂的量 [mol%]	时间[小时]	产物收率 [%]
13	B 1	BAr _F	1.0	2	> 99
14	B 1	BAr _F	0.5	2	98
15	B 1	BAr _F	0.5	24	99
16	B 1	BAr _F	0.4	24	87
17	B 1	BAr _F	0.3	24	11
18	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	1.0	2	> 99
19	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	0.5	2	35
20	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	0.5	24	49
21	B 1a	Al(OC(CF ₃) ₃) ₄	0.4	24	24

[0136] 表 6:二氯甲烷中的 (E)-香叶基丙酮的氢化:反应条件的最优化

[0137]

实施例	催化剂	阴离子	催化剂的量 [mol%]	时间[小时]	产物收率 [%]
22	B 1	BAr _F	1.0	24	> 99
23	B 1	BAr _F	0.5	24	> 99
24	B 1	BAr _F	0.4	24	> 99
25	B 1	BAr _F	0.3	24	30

[0138] 实施例 26-33:3,7,11-三甲基十二烷-1-醇的制备

[0139] 根据过程 1 进行氢化,其中使用 55.6mg(0.25mmol)的 (2E,6E)-法呢醇(即 (2E,6E)-3,7,11-三甲基十二烷-2,6,10-三烯-1-醇)和 1mol%的 Ir 催化剂。

[0140] 产物的 ¹H-NMR(400.1MHz,CDCl₃): δ = 0.84(d, ³J = 6.8Hz, 3H, *CH-CH₃), 0.86(d, ³J = 6.8Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.89(d, ³J = 6.6Hz, 3H, *CH-CH₃), 1.0-1.42(m, 14H, 6CH₂, 2CH), 1.55(m, 3H, CH₂, CH), 3.68(m, 2H, CH₂-OH). GC:Restek Rtx-1701,60kPa He, 温度程序:50°C (0min),10°C /min,250°C (10min);溶剂:正庚烷;t_R[3,7,11-三甲基十二烷-1-醇] = 18.5min, t_R[I1b] = 19.8min.

[0141] 结果示于下表 7:

[0142]

实施例	26	27	28	29	30	31	32	33
催化剂	A2	A4	A5a)	B1	C1	C4	E1	F1b)
3S,7S[%]	50	37	34	72	42	43	79	52
3R,7R[%]	5	13	15	1	10	8	0.5	2
3S,7R[%]	38	36	33	23	11	8	13.5	38

3R,7S [%]	7	14	18	4	37	41	7	8
ee(3S) [%]	77	46	35	90	6	2	85	80
ee(7S) [%]	14	2	4	53	58	68	72	19

[0143] 术语“ee(3S)”表示为了对 C-3 上的对映体纯度的程度进行定量（忽略 C-7 上的立体化学信息）而计算的值，按如下计算： $ee(3S) = [(3S7R+3S7S)-(3R7S+3R7R)]/[全部四种立体异构体的总量(3S7R+3S7S+3R7S+3R7R)]$ 。

[0144] 术语“ee(7S)”表示为了对 C-7 上的对映体纯度的程度进行定量（忽略 C-3 上的立体化学信息）而计算的值，按如下计算： $ee(7S) = [(3S7S+3R7S)-(3R7R+3S7R)]/[全部四种立体异构体的总量(3S7S+3R7S+3R7R+3S7R)]$ 。

[0145] 实施例 34-39:3,7,11-三甲基-十二烷酸乙酯的制备

[0146] 根据过程 1 进行氢化，其中使用 66.1mg(0.25mmol) 的 (2E,6E)-法呢烯酸乙酯（即 (2E,6E)-3,7,11-三甲基十二烷-2,6,10-三烯酸乙酯）和 1mol% 的 Ir 催化剂。

[0147] $^1H-NMR(400.1MHz, CDCl_3)$: $\delta = 0.84(d, ^3J = 6.6Hz, 3H, ^*CH-CH_3)$, $0.86(d, ^3J = 6.6Hz, 6H, CH(CH_3)_2)$, $0.93(d, ^3J = 6.6Hz, 3H, ^*CH-CH_3)$, $1.0-1.4(m, 13H, 6CH_2, CH(CH_3)_2)$, $1.25(t, ^3J = 7.0Hz, 3H, O-CH_2-CH_3)$, $1.52(m, 1H, ^*CH)$, $1.94(m, 1H, ^*CH)$, $2.07(ddt, ^2J = 14.7Hz, ^3J = 8.1Hz, ^4J = 1.5Hz, 1H, CH_2-COOEt)$, $2.28(ddt, ^2J = 14.7Hz, ^3J = 6.1Hz, ^4J = 1.8Hz, 1H, CH_2-COOEt)$, $4.13(q, ^3J = 7.0Hz, 2H, O-CH_2-CH_3)$ 。GC: Restek Rtx-1701, 60kPaHe, 温度程序: 50 °C (0min), 10 °C /min, 250 °C (10min); 溶剂: 正庚烷; $t_R[Ic] = 19.1min$, $t_R[IIc] = 21.0min$ 。

[0148] 结果示于下表 8:

[0149]

实施例	34	35	36	37	38	39
催化剂	A2	A4	B1	B2	C5	E1
3S,7S [%]	50	36	70	36	24	57
3R,7R [%]	6	11	2	5	24	6
3S,7R [%]	36	42	20	52	14	20
3R,7S [%]	8	11	8	7	38	17
ee C-3 [%]	71(S)	57(S)	80(S)	76(S)	24(R)	54(S)
ee C-7 [%]	16(S)	6(S)	56(S)	13(R)	25(S)	49(S)

[0150] 术语“ee C-3(S)”表示为了对 C-3 上的对映体纯度的程度进行定量（忽略 C-7 上的立体化学信息）而计算的值，按如下计算： $ee C-3(S) = [(3S7R+3S7S)-(3R7S+3R7R)]/[全部四种立体异构体的总量(3S7R+3S7S+3R7S+3R7R)]$ 。

[0151] 术语“ee C-3(R)”表示为了对 C-3 上的对映体纯度的程度进行定量（忽略 C-7 上的立体化学信息）而计算的值，按如下计算： $ee\ C-3(R) = [(3R7R+3R7S)-(3S7S+3S7R)] / [全部四种立体异构体的总量 (3R7R+3R7S+3S7S+3S7R)]$ 。

[0152] 术语“ee C-7(S)”表示为了对 C-7 上的对映体纯度的程度进行定量（忽略 C-3 上的立体化学信息）而计算的值，按如下计算： $ee\ C-7(S) = [(3S7S+3R7S)-(3R7R+3S7R)] / [全部四种立体异构体的总量 (3S7S+3R7S+3R7R+3S7R)]$ 。

[0153] 术语“ee C-7(R)”表示为了对 C-7 上的对映体纯度的程度进行定量（忽略 C-3 上的立体化学信息）而计算的值，按如下计算： $ee\ C-7(R) = [(3S7R+3R7R)-(3R7S+3S7S)] / [全部四种立体异构体的总量 (3S7R+3R7R+3R7S+3S7S)]$ 。

[0154] 过程 2:将例如 3,7,11-三甲基-十二烷酸乙酯的酯转化为衍生物,用于确定立体异构组成

[0155] 将 0.25mmol 的经分离的酯溶解在 2ml 的纯四氢呋喃中，并与 66mg (1.75mmol, 7 摩尔当量) 的 $LiAlH_4$ 混合。将此灰色悬浮液在室温下搅拌 1 小时。然后，在冰冷冷却下添加 5ml 蒸馏水，并继续搅拌另外 10 分钟。将所得的相进行分离，并用二乙醚萃取水相两次。将合并的有机萃取液在 $MgSO_4$ 上干燥，并去除溶剂。在不进行任何纯化的条件下，将分离的醇（例如 3,7,11-三甲基十二烷-1-醇）进一步反应生成相应的醛（例如 3,7,11-三甲基十二烷醛）。

[0156] 3,7,11-三甲基十二烷-1-醇氧化成 3,7,11-三甲基十二烷醛

[0157] 在 Ar 气氛下将分离的醇溶解在 1ml 的纯二氯甲烷中。添加 60mg 的氯铬酸吡啶盐。在室温下搅拌该棕色悬浮液直到转化完成（约 3 小时）。然后用 3ml 的二乙醚稀释该悬浮液并过滤。去除溶剂，并通过硅胶柱色谱（溶剂：二乙醚）对粗产物进行纯化。去除溶剂。薄层色谱：原料： R_f 值 = 0.22；产物： R_f 值 = 0.67 (SiO_2 , 正己烷 / 乙酸乙酯 (9 : 1)；用碱性 $KMnO_4$ 溶液展开)。为了制备相应的缩醛，立即将原料醛进一步反应。

[0158] $^1H-NMR(400.1MHz, CDCl_3)$: $\delta = 0.84(d, ^3J = 6.6Hz, 3H, ^*CH-CH_3)$, $0.86(d, ^3J = 6.6Hz, 6H, CH(CH_3)_2)$, $0.97(d, ^3J = 6.6Hz, 3H, ^*CH-CH_3)$, $1.02-1.42(m, 13H, 6CH_2, CH)$, $1.52(m, 1H, ^*CH)$, $1.96(m, 1H, ^*CH)$, $2.14(ddd, ^2J = 14.9Hz, ^3J = 5.8Hz, ^3J = 2.0Hz, 1H, -CH_2-CHO)$, $2.35(ddd, ^2J = 14.9Hz, ^3J = 8.1Hz, ^3J = 2.0Hz, 1H, -CH_2-CHO)$, $9.75(t, ^3J = 2.3Hz, 1H, CHO)$ 。

[0159] 将 6,10-二甲基十一烷-2-酮缩醛化为二-(2-甲基-乙基)-(4R,5R)-2-[4,8-二甲基壬基]-2-甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二羧酸酯

[0160] 在 Ar 气氛下，分别向 0.25mmol 的 (6R)-6,10-二甲基十一烷-2-酮和 (6S)-6,10-二甲基十一烷-2-酮中，添加在 1ml 纯二氯甲烷中的 142mg (0.38mmol, 1.5 摩尔当量) 的 (2R,6R)-二甲硅烷基醚 (L-3)。将反应混合物冷却至 $-78^\circ C$ 。在此温度下，添加 $20\ \mu L$ (0.1mmol, 0.4 摩尔当量) 的三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯。在 15 分钟之后，撤去冷却浴，并且将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。然后添加 0.14ml (1.0mmol) 的三乙胺，并继续搅拌另外 10 分钟。然后，在高真空中去除溶剂。将残余物溶解在二乙醚中，在硅胶上过滤并蒸发溶剂。为了确定对映体过量，在不进行任何纯化的条件下，通过 GC 分析粗产物。

[0161] TLC： R_f 值 = 0.27 (SiO_2 , 正己烷 / 乙酸乙酯 9 : 1)； R_f 值 (Ia) = 0.32。GC：非手性柱：CP-Sil-88 (50m, 0.25mm, 0.25 μm)，100% 氰丙基聚硅氧烷；载气：氢气 (90kPa)；分流注

射器 (1 : 30), 注射温度 : 250°C ; FID 检测器, 检测温度 : 250°C ; 温度程序 : 147°C (等温) ; 溶剂 : 二氯甲烷 ; $t_R(4R, 5R, 4' S-缩醛) = 129.3\text{min}$, $t_R(4R, 5R, 4' R-缩醛) = 130.7\text{min}$.

[0162] $^1\text{H-NMR}(400.1\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 0.84(\text{d}, ^3\text{J} = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}, ^*\text{CH-CH}_3)$, $0.85(\text{d}, ^3\text{J} = 6.6\text{Hz}, 6\text{H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $1.00-1.57(\text{m}, 12\text{H}, 6\text{CH}_2)$, $1.29(\text{d}, ^3\text{J} = 6.3\text{Hz}, 12\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $1.44(\text{s}, 3\text{H}, \text{缩醛}-\text{CH}_3)$, $1.69(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH})$, $4.63(\text{d}, ^3\text{J} = 6.3\text{Hz}, 1\text{H}, ^*\text{CH}(\text{酒石酸酯}))$, $4.67(\text{d}, ^3\text{J} = 6.3\text{Hz}, 1\text{H}, ^*\text{CH}(\text{酒石酸酯}))$, $5.13(\text{sept.}, ^3\text{J} = 6.3\text{Hz}, 2\text{H}, 2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$.

[0163] 将 3,7,11-三甲基-十二烷-1-甲醛缩醛化为二-(2-甲基乙基)-(4R,5R/4S,5S)-[2,6,10-三甲基十一烷基]-1,3-二氧戊环-4,5-二羧酸酯

[0164] 在 Ar 气氛下, 分别向 71mg 的 L-3 和 D-3 中, 添加 0.25mmol 刚制备的 3,7,11-三甲基-十二烷-1-甲醛在 1.0ml 纯二氯甲烷中的 0.5ml 的溶液。将反应混合物冷却至 -78°C。在此温度下, 逐滴添加 10 μL (0.05mmol, 0.4 摩尔当量) 的三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯。后续步骤与上述制备 6,10-二甲基十一烷-2-酮的缩醛的步骤相同。

[0165] TLC : R_f 值 (产物) = 0.25 (SiO_2 , 正己烷 / 乙酸乙酯 9 : 1) ; R_f 值 (原料) = 0.45. GC : 非手性柱 : CP-Sil-88 (50m, 0.25mm, 0.25 μm), 100% 氰丙基聚硅氧烷 ; 载气 : 氢气 (90kPa), 分流注射器 (1 : 30), 注射温度 : 250°C, FID 检测器, 检测温度 : 250°C ; 温度程序 : 110°C \rightarrow 200°C, 加热速率 0.5°C /min ; $t_R(\text{L-2}' S, 6' R-缩醛) = 144.3\text{min}$, $t_R\{(\text{L-2}' R, 6' S-缩醛) + (\text{L-2}' S, 6' S-缩醛)\} = 145.0\text{min}$, $t_R(\text{L-2}' R, 6' R-缩醛) = 145.6\text{min}$, 或 $t_R(\text{D-2}' R, 6' S-缩醛) = 144.3\text{min}$, $t_R\{(\text{D-2}' S, 6' R-缩醛) + (\text{D-2}' R, 6' R-缩醛)\} = 145.0\text{min}$, $t_R(\text{D-2}' S, 6' S-缩醛) = 145.6\text{min}$.

[0166] $^1\text{H-NMR}(400.1\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 0.83(\text{d}, ^3\text{J} = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}, ^*\text{CH-CH}_3)$, $0.86(\text{d}, ^3\text{J} = 6.8\text{Hz}, 6\text{H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $0.94(\text{d}, ^3\text{J} = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}, ^*\text{CH-CH}_3)$, $1.00-1.65(\text{m}, 16\text{H}, 7 \times \text{CH}_2, 2 \times ^*\text{CH})$, $1.28(\text{d}, ^3\text{J} = 6.3\text{Hz}, 12\text{H}, 2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $4.56(\text{d}, ^3\text{J} = 4.3\text{Hz}, 1\text{H}, ^*\text{CH}(\text{酒石酸酯}))$, $4.65(\text{d}, ^3\text{J} = 4.3\text{Hz}, 1\text{H}, ^*\text{CH}(\text{酒石酸酯}))$, $5.11(\text{sept.}, ^3\text{J} = 6.3\text{Hz}, 1\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $5.12(\text{sept.}, ^3\text{J} = 6.3\text{Hz}, 1\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $5.30(\text{t}, ^3\text{J} = 5.05\text{Hz}, 1\text{H}, \text{缩醛}-\text{H})$.

[0167] 实施例 40-68 : 生育三烯基乙酸酯的氢化

[0168] (2R)-和(2S)- α -生育三烯基乙酸酯以及(2R)-和(2S)- γ -生育三烯基乙酸酯的立体选择性氢化

[0169] 实施例 40-61 : (2R)- α -生育酚乙酸酯和(2S)- α -生育酚乙酸酯的制备

[0170] 根据过程 1 进行氢化, 其中使用在 0.5ml 的纯二氯甲烷中的 23.4mg (0.05mmol) 的原料和 1mol% 的 Ir 催化剂 (基于原料的量)。所用原料 : (2R, 3' E, 7' E)- α -生育三烯基乙酸酯, (2S, 3' E, 7' E)- α -生育三烯基乙酸酯。

[0171] 通过 $^1\text{H-NMR}$ 确定转化率 ; (2R/2S, 3' E, 7' E)- α -生育三烯基乙酸酯 : 5.13(m, 3H, 3 烯-CH)。 $^1\text{H-NMR}(400.1\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta = 0.87(\text{d}, ^3\text{J} = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}, ^*\text{CH-CH}_3)$, $0.88(\text{d}, ^3\text{J} = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}, ^*\text{CH-CH}_3)$, $0.89(\text{d}, ^3\text{J} = 6.6\text{Hz}, 6\text{H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $1.06-1.63(\text{m}, 21\text{H}, 9\text{CH}_2, 3\text{CH})$, $1.26(\text{s}, 3\text{H}, \text{O}-^*\text{C}-\text{CH}_3)$, $1.82(\text{m}, 2\text{H}, \text{O}-^*\text{C}-\text{CH}_2)$, $1.97(\text{s}, 3\text{H}, \text{Ph}-\text{CH}_3)$, $2.01(\text{s}, 3\text{H}, \text{Ph}-\text{CH}_3)$, $2.10(\text{s}, 3\text{H}, \text{Ph}-\text{CH}_3)$, $2.31(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)$, $2.62(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2(\text{环状}))$.

[0172] 结果示于下表 9、10、11 和 12 :

[0173] 表 9 : (2S, 3' E, 7' E)- α -生育三烯基乙酸酯的氢化

[0174]

实施例	催化剂	2S,4'S,8'S [%]	2S,4'R,8'R [%]	2S,4'S,8'R [%]	2S,4'R,8'S [%]	"ee" (C 4') [%]	"ee" (C 8') [%]
40	D 1	48	10	18	24	31 (S)	43 (S)
41	E 1	53	8	19	20	44 (S)	48(S)
42	G 1	20	31	21	28	19 (R)	4 (R)

[0175] 表 10 : (2R, 3' E, 7' E) - α - 生育三烯基乙酸酯的氢化

[0176]

实施例	催化剂	2R,4'R,8'R [%]	2R,4'S,8'S [%]	2R,4'R,8'S [%]	2R,4'S,8'R [%]	"ee" (C 4') [%]	"ee" (C 8') [%]
43	B 1	18	32	17	33	29 (S)	2(S)
44	D 1	9	49	22	20	39 (S)	43 (S)
45	E 1	6	58	18	18	51 (S)	51(S)
46	E 2	55	8	17	20	45 (R)	51 (R)
47	E 7	2	71	13	14	70 (S)	67 (S)

[0177] 表 11 : (2S, 3' E, 7' E) - α - 生育三烯基乙酸酯的氢化

[0178]

实施例	催化剂	2S,4'S,8'S [%]	2S,4'R,8'R [%]	2S,4'S,8'R [%]	2S,4'R,8'S [%]	"ee" (C 4') [%]	"ee" (C 8') [%]
48	E 1	53	8	19	20	46 (S)	46 (S)
49	E 3	68	3	16	13	67 (S)	62 (S)
50	E 4	66	5	15	14	62 (S)	61 (S)
51	E 5	53	8	19	20	46 (S)	46 (S)
52	E 6	72	2	14	12	72 (S)	68 (S)
53	E 7	57	6	19	18	52 (S)	50 (S)
54	E 8	67	4	15	14	64 (S)	62 (S)
55	E 9	74	3	12	11	72 (S)	71 (S)
56	E 10	68	4	15	13	66 (S)	64 (S)
57	E 11	68	3	15	14	66 (S)	65 (S)
58	E 12	76	2	12	10	75 (S)	72 (S)
59	E 13	87	2	6	5	87 (S)	83 (S)
60	E 14	90	1	5	4	90 (S)	88 (S)

[0179] 如果使用催化剂 E15 (Ir 络合物 E14 的对映体), 则 (2R, 3' E, 7' E)- α -生育三烯基乙酸酯以 90% 的收率被氢化为 (2R, 4' R, 8' R)-生育酚乙酸酯 (见表 12)。

[0180] 表 12 : (2R, 3' E, 7' E)- α -生育三烯基乙酸酯的氢化

[0181]

实施例	催化剂	2R,4'R,8'R [%]	2R,4'S,8'S [%]	2R,4'R,8'S [%]	2R,4'S,8'R [%]	"ee" (C 4') [%]	"ee" (C 8') [%]
61	E 15	90	1	5	4	90 (R)	88 (R)

[0182] 实施例 62-68 : (2R)- γ -生育酚乙酸酯和 (2S)- γ -生育酚乙酸酯

[0183] 根据过程 1 进行氢化, 其中使用在 0.5ml 的纯二氯甲烷中的 0.05mmol (22.7mg) 的原料和 1mol% 的 Ir 催化剂 (基于原料的量)。所用原料 : (2R, 3' E, 7' E)- γ -生育三烯基乙酸酯, (2S, 3' E, 7' E)- γ -生育三烯基乙酸酯。

[0184] 通过 $^1\text{H-NMR}$ 确定转化率 ; (2R/2S, 3' E, 7' E)- γ -生育三烯基乙酸酯 : 5.13 (m, 3H, 3 烯 -CH). $^1\text{H-NMR}$ (400.1MHz, CD_2Cl_2) : δ = 0.86 (d, ^3J = 6.6Hz, 3H, $^*\text{CH-CH}_3$), 0.87 (d, ^3J = 6.6Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, ^3J = 6.6Hz, 3H, $^*\text{CH-CH}_3$), 1.02-1.68 (m, 21H, 9 CH_2 , 3CH), 1.28 (s, 3H, $0-^*\text{C-CH}_3$), 1.76 (dt, ^2J = 13.5Hz, ^3J = 6.6Hz, 1H, $0-^*\text{C-CH}_2$), 1.80 (dt, ^2J = 13.5Hz, ^3J = 6.6Hz, 1H, $0-^*\text{C-CH}_2$), 2.01 (s, 3H, Ph-CH_3), 2.12 (s, 3H, Ph-CH_3), 2.27 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.72 (m, 2H, CH_2 (环状)), 6.56 (s, 1H, ar. CH).

[0185] 结果示于下表 13 和 14 :

[0186] 表 13 : (2S, 3' E, 7' E)- γ -生育三烯基乙酸酯的氢化

[0187]

实施例	催化剂	2S,4'S,8'S [%]	2S,4'R,8'R [%]	2S,4'S,8'R [%]	2S,4'R,8'S [%]	"ee" (C 4') [%]	"ee" (C 8') [%]
62	B 1	24	25	24	27	3 (R)	2 (S)

[0188] 表 14 : (2R, 3' E, 7' E)- γ -生育三烯基乙酸酯的氢化

[0189] a) 使用 4mol% 的 Ir 催化剂

[0190]

实施例	催化剂	2R,4'R,8'R [%]	2R,4'S,8'S [%]	2R,4'R,8'S [%]	2R,4'S,8'R [%]	"ee" (C 4') [%]	"ee" (C 8') [%]
63	A 2	12	43	23	22	30 (S)	31 (S)
64	C 1	8	51	20	21	43 (S)	41 (S)
65	D 1	8	52	21	19	41 (S)	46 (S)
66	E 1	8	53	20	19	44(S)	48 (S)
67	F 1a)	46	12	21	21	34 (R)	35 (R)
68	H 1	>98	<0.5	<0.5	<0.5	>98 (R)	>98 (R)

[0191] 为了确定立体异构组成,将生育酚乙酸酯转化为生育酚和生育酚甲醚,方法如下:

[0192] 将生育酚乙酸酯还原为相应的生育酚

[0193] (2R)- α -生育酚和 (2S)- α -生育酚的制备

[0194] 根据过程 2 合成,其中使用在 1ml 纯四氢呋喃中的 23.7mg(0.05mmol) 原料和 13mg(0.35mmol) LiAlH₄。所用原料:(2R)- α -生育酚乙酸酯和 (2S)- α -生育酚乙酸酯。

[0195] ¹H-NMR(400.1MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.86(d, ³J = 6.6Hz, 3H, *CH-CH₃), 0.87(d, ³J = 6.6Hz, 3H, *CH-CH₃), 0.88(d, ³J = 6.6Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.02-1.63(m, 21H, 9CH₂, 3CH), 1.23(s, 3H, 0-*C-CH₃), 1.79(m, 2H, 0-*C-CH₂), 2.10(br s, 6H, 2Ph-CH₃), 2.14(s, 3H, Ph-CH₃), 2.60(m, 2H, CH₂(环状)), 4.28(br s, 1H, OH).

[0196] (2R)- γ -生育酚和 (2S)- γ -生育酚的制备

[0197] 根据过程 2 合成,其中使用在 1ml 纯四氢呋喃中的 22.9mg(0.05mmol) 原料和 13mg(0.35mmol) LiAlH₄。所用原料:(2R)- γ -生育酚乙酸酯和 (2S)- γ -生育酚乙酸酯。

[0198] ¹H-NMR(400.1MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.86(d, ³J = 6.6Hz, 3H, *CH-CH₃), 0.87(d, ³J = 6.6Hz, 3H, *CH-CH₃), 0.88(d, ³J = 6.6Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.04-1.63(m, 21H, 9CH₂, 3CH), 1.28(s, 3H, 0-*C-CH₃), 1.75(m, 2H, 0-*C-CH₂), 2.09(s, 3H, Ph-CH₃), 2.11(s, 3H, Ph-CH₃), 2.67(m, 2H, CH₂(环状)), 4.35(brs, 1H, OH), 6.36(s, 1H, ar. CH).

[0199] 过程 3

[0200] α -和 γ -生育酚甲醚的制备

[0201] 在 Ar 气氛下,将 0.25mmol 的经分离的 α -或 γ -生育酚(粗产物)溶解在 1ml 的纯二甲氧基乙烷中。逐滴添加 0.2ml(2.5mmol) 50wt% 的 KOH 水溶液。在搅拌 10 分钟之后,逐滴添加 0.12ml(1.25mmol) 的硫酸二甲酯。然后在室温下搅拌反应混合物 1 小时。完成转化之后,将溶剂蒸发。在 5ml 蒸馏水和 10ml 正己烷中搅拌残余物 5 分钟。分离有机相与水相。用 10ml 正己烷萃取水相。在 MgSO₄ 上干燥合并的有机相,并蒸发溶剂。在不进行任何纯化的条件下,通过 GC 对所得的粗产物进行分析,以确定非对映异构体的比例。

[0202] (2R)- α -生育酚甲醚和 (2S)- α -生育酚甲醚的制备

[0203] 根据过程 3 合成;GC:非手性柱:CP-Sil-88(50m, 0.25mm, 0.25 μ m), 100% 氰丙基聚硅氧烷;载气:氢气(90kPa);分流注射器(1:30),注射温度:280 $^{\circ}$ C;FID 检测器,检测温度:250 $^{\circ}$ C;温度程序:170 $^{\circ}$ C(等温);溶剂:乙酸乙酯;产物的 t_R:t_R(2R, 4' R, 8' S) = 144.5min, t_R(2R, 4' R, 8' R) = 146.2min, t_R(2R, 4' S, 8' R) = 148.4min, t_R(2R, 4' S, 8' S) = 150.8min bzw. t_R(2S, 4' S, 8' R) = 144.5min, t_R(2S, 4' S, 8' S) = 146.2min, t_R(2S, 4' R, 8' S) = 148.4min, t_R(2S, 4' R, 8' R) = 150.8min.

[0204] ¹H-NMR(400.1MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.86(d, ³J = 6.6Hz, 3H, *CH-CH₃), 0.87(d, ³J = 6.6Hz, 3H, *CH-CH₃), 0.88(d, ³J = 6.6Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.03-1.65(m, 21H, 9CH₂, 3CH), 1.25(s, 3H, 0-*C-CH₃), 1.75(m, 2H, 0-*C-CH₂), 2.09(br s, 9H, 3Ph-CH₃), 2.72(m, 2H, CH₂(环状)), 3.74(s, 3H, -O-CH₃).

[0205] (2R)- γ -生育酚甲醚和 (2S)- γ -生育酚甲醚的制备

[0206] 根据过程 3 合成;GC:非手性柱:CP-Sil-88(50m, 0.25mm, 0.25 μ m), 100% 氰丙基聚硅氧烷;载气:氢气(90kPa);分流注射器(1:30),注射温度:280 $^{\circ}$ C;FID 检测器,检测

温度:250℃;温度程序:170℃(等温);溶剂:乙酸乙酯;产物的 t_R : $t_R(2R,4'R,8'S) = 126.0\text{min}$, $t_R(2R,4'R,8'R) = 127.5\text{min}$, $t_R(2R,4'S,8'R) = 129.5\text{min}$, $t_R(2R,4'S,8'S) = 132.0\text{min}$;和 $t_R(2S,4'S,8'R) = 126.0\text{min}$, $t_R(2S,4'S,8'S) = 127.5\text{min}$, $t_R(2S,4'R,8'S) = 129.5\text{min}$, $t_R(2S,4'R,8'R) = 132.0\text{min}$.

[0207] $^1\text{H-NMR}(400.1\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta = 0.87(\text{d}, ^3J = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}, ^*\text{CH-CH}_3)$, $0.88(\text{d}, ^3J = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}, ^*\text{CH-CH}_3)$, $0.89(\text{d}, ^3J = 6.6\text{Hz}, 6\text{H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $1.03\text{-}1.65(\text{m}, 21\text{H}, 9\text{CH}_2, 3\text{CH})$, $1.29(\text{s}, 3\text{H}, \text{O-}^*\text{C-CH}_3)$, $1.77(\text{m}, 2\text{H}, \text{O-}^*\text{C-CH}_2)$, $2.09(\text{s}, 3\text{H}, \text{Ph-CH}_3)$, $2.10(\text{s}, 3\text{H}, \text{Ph-CH}_3)$, $2.72(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2(\text{环状}))$, $3.74(\text{s}, 3\text{H}, \text{-O-CH}_3)$, $6.43(\text{s}, 1\text{H}, \text{ar. CH})$.

[0208] 实施例 68:(2R)- γ -生育酚甲酸酯

[0209] 在氮气氛下,将 (2R,3'E,7'E)- γ -生育三烯基乙酸酯 (22.7mg, 0.05mmol)、催化剂 ($5 \times 10^{-7}\text{mol}$, 1mol%) 和二氯甲烷 (0.5ml) 添加到含有磁搅拌棒的 2ml 玻璃瓶中,并将其置入高压釜。用 H_2 将高压釜加压至 50bar,并以 700rpm 搅拌该溶液 2 小时。然后,小心地释放压力,并在减压下浓缩反应混合物。添加己烷 (1ml),并通过 $0.2\mu\text{m}$ 的针头式过滤器过滤混合物。然后,浓缩己烷溶液,得到 23mg (100%) 油状的 (2R)- γ -生育酚乙酸酯 (> 98% 2R,4'R,8'R; < 0.5% 2R,4'R,8'S; < 0.5% 2R,4'S,8'R; < 0.5% 2R,4'S,8'S)。

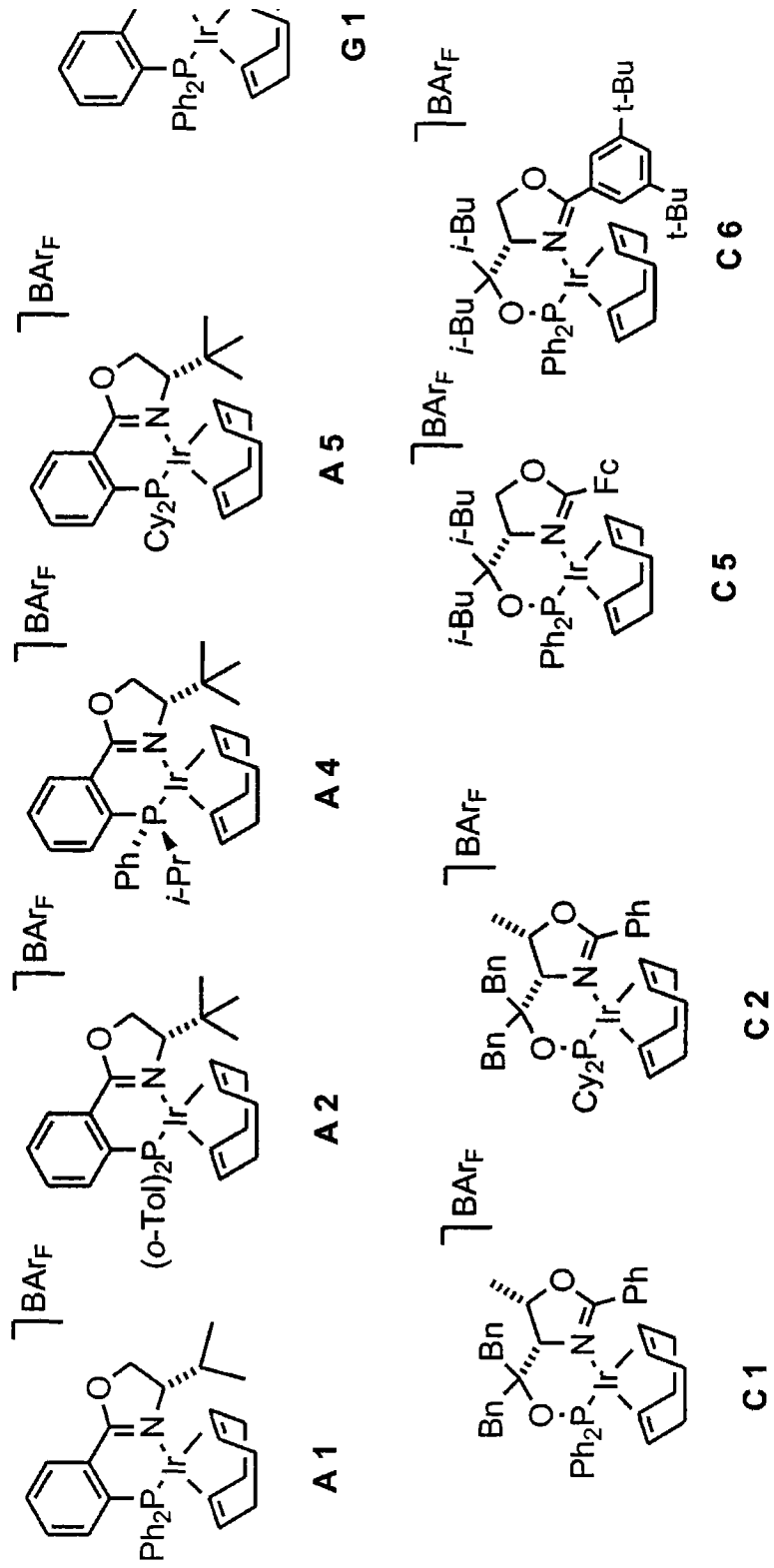


图1

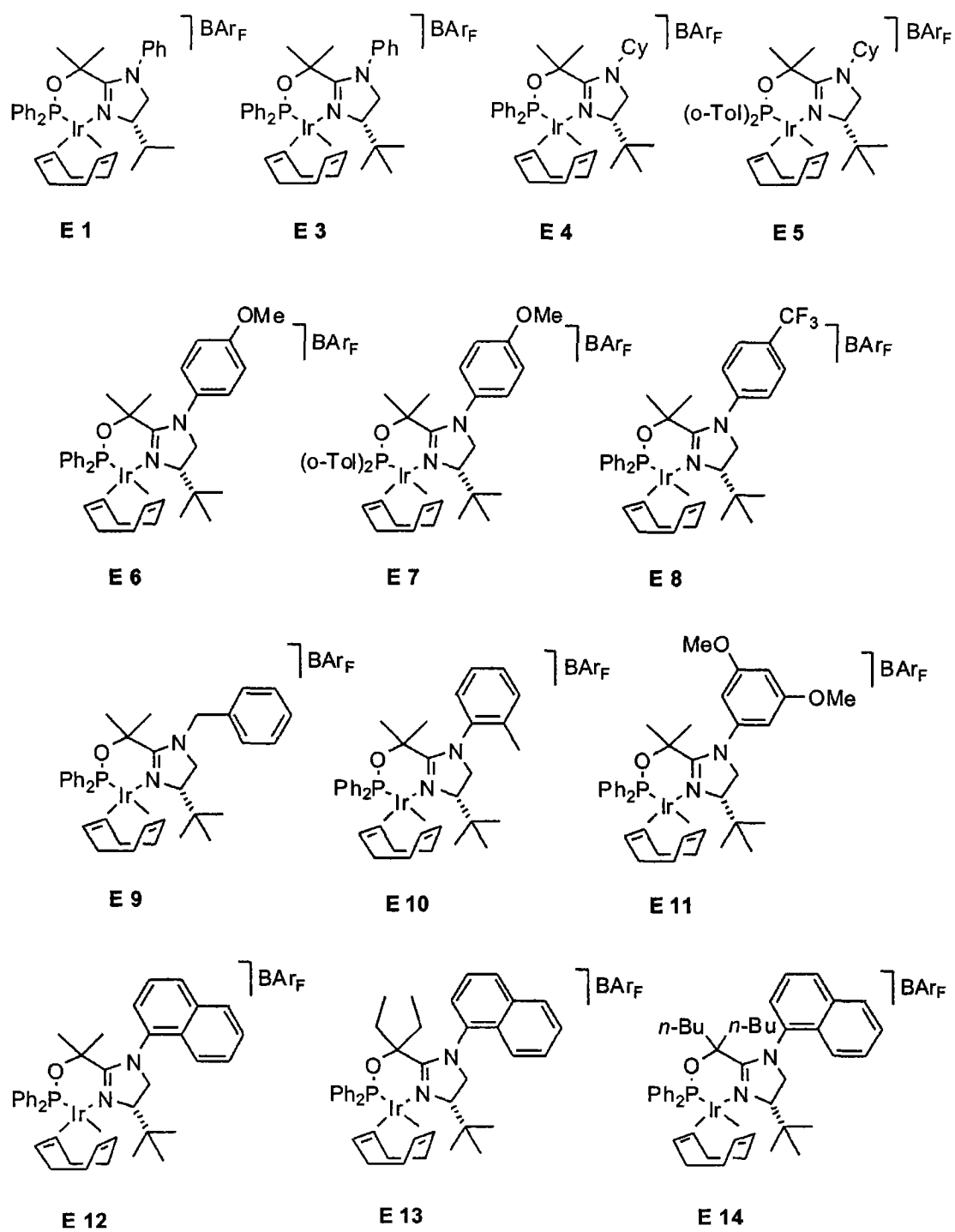


图 2

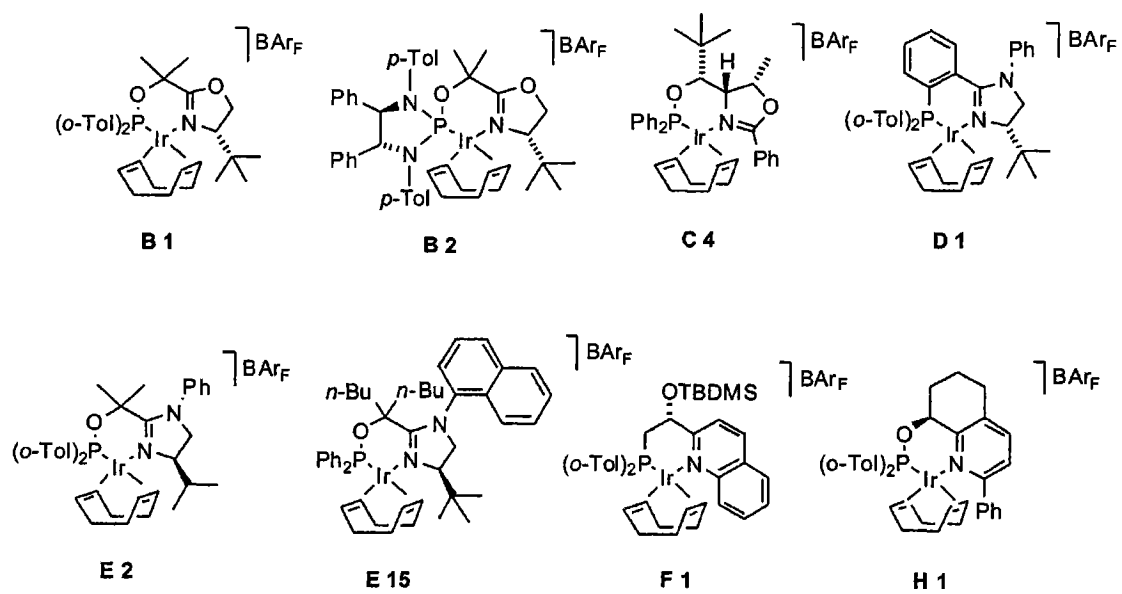


图 3

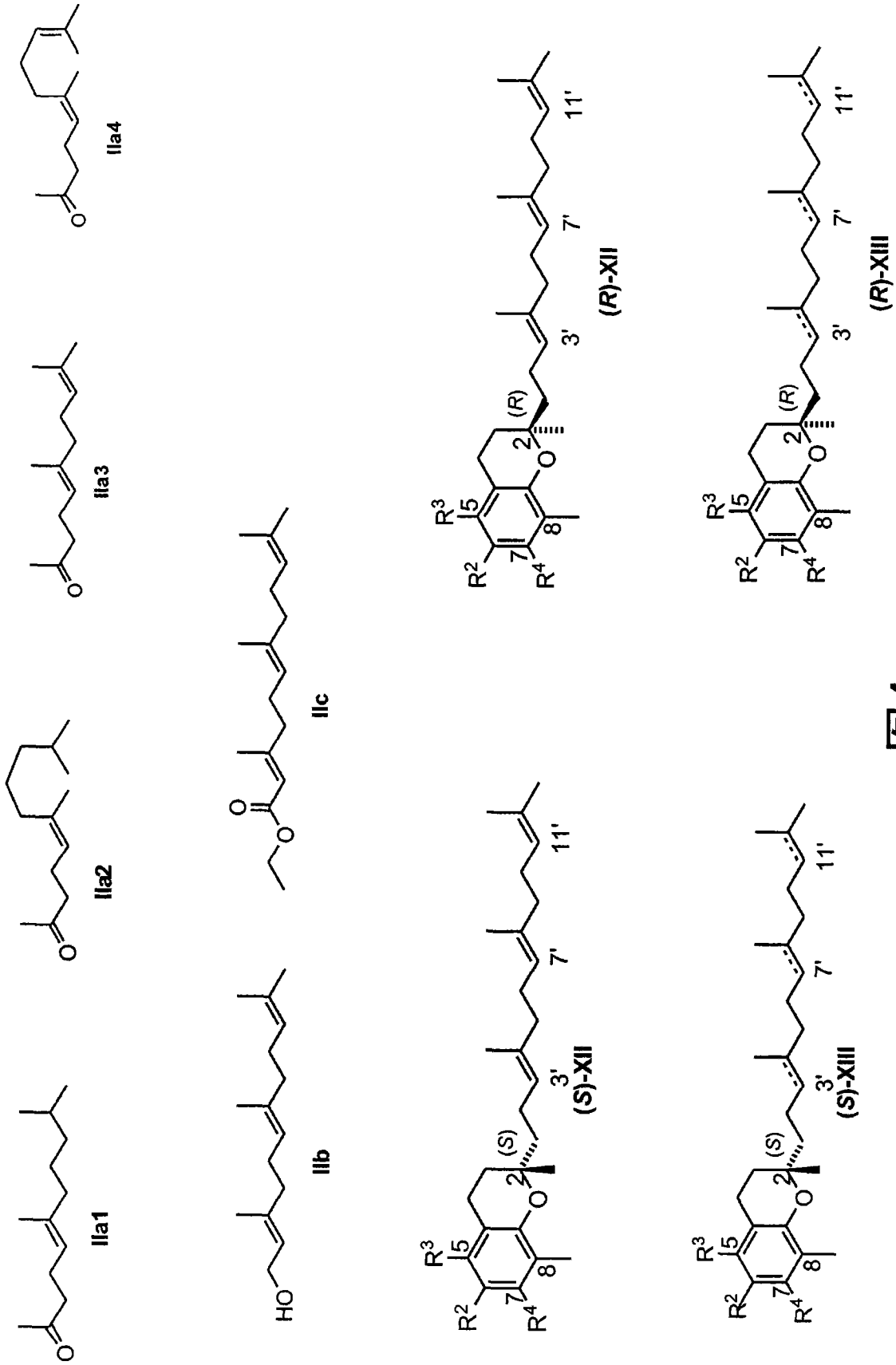


图4

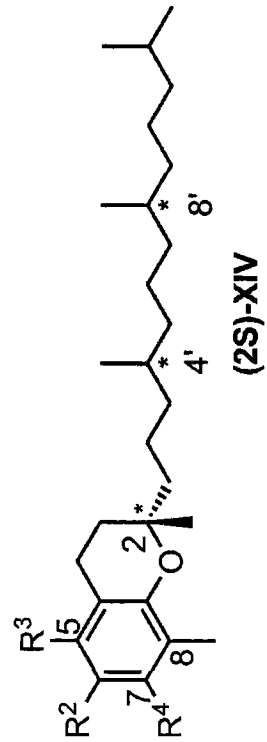
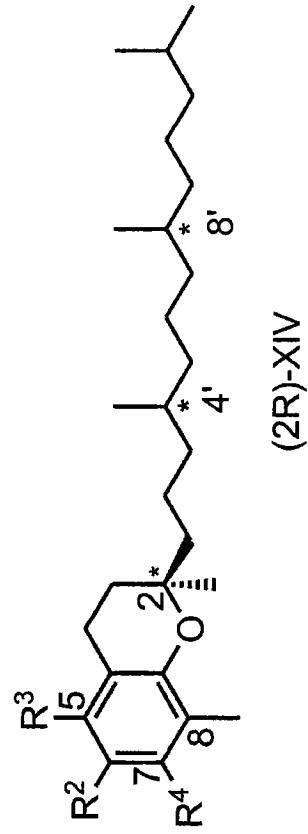
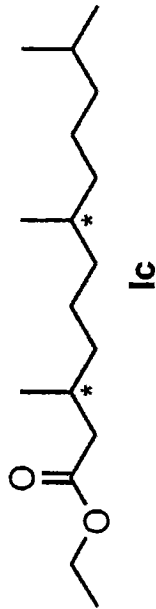
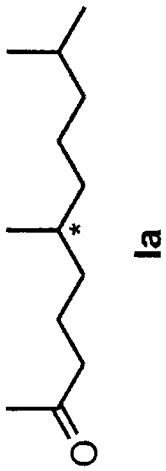
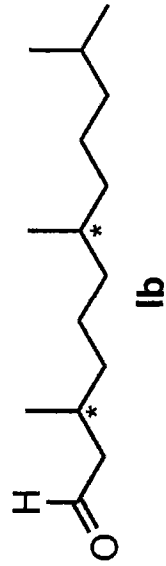


图5