

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101117304 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 21

(21) 申请号 200610089107. 3

(22) 申请日 2006. 08. 03

(73) 专利权人 中国科学院化学研究所
地址 100080 北京市海淀区中关村北一街 2 号
专利权人 香港理工大学

(72) 发明人 范青华 周海峰 何艳梅 汤卫军
陈新滋 古练权

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 关畅

(51) Int. Cl.

C07B 53/00 (2006. 01)

C07C 53/122 (2006. 01)

C07C 57/30 (2006. 01)

C07C 271/22 (2006. 01)

C07C 59/01 (2006. 01)

C07C 33/22 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2005261514 A1, 2005. 11. 24, 说明书全文.

赵玉军等. 二茂铁衍生的手性硫磷配体在铈催化喹啉不对称氢化中的应用. 催化学报 26 9. 2005, 26 (9), 737-739.

Lijin Xu et. al. . Air-stable Ir-(P-Phos) complex for highly enantioselective hydrogenation of quinolines and their immobilization in poly(ethyleneglycol) dimethyl ether (DMPEG). Chem. Commun. . 2005, 1390-1392.

审查员 王勤耕

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种进行不对称催化氢化反应的方法

(57) 摘要

本发明公开了进行不对称催化氢化反应的方法。本发明方法是在手性催化剂的作用下, H₂对不饱和前手性化合物进行加成反应, 得到手性产物, 其中, 反应所用的溶剂为液态聚乙二醇类化合物。本发明方法不仅实现了均相反应体系中催化剂和产物的分离、回收利用, 而且所采用的聚乙二醇类反应介质为一种安全、廉价且环境友好的绿色溶剂, 减少了环境污染。与现有催化氢化反应方法相比, 底物的转化率与产物的对映选择性都可以达到相同的水平, 在有些回收实验中, 产物的对映选择性还有所提高; 所得到的手性产物为重要的医药中间体, 具有重要的应用前景。

CN 101117304 B

1. 一种进行不对称催化氢化反应的方法,是在手性催化剂的作用下, H_2 对不饱和前手性化合物进行加成反应,得到手性产物,其特征在于:反应所用的溶剂为液态聚乙二醇类化合物;所述不饱和前手性化合物为前手性烯烃化合物或前手性酮化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述液态聚乙二醇类化合物选自聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇与聚丙二醇的嵌段聚合物、被 C1-C8 烷基封端的聚乙二醇单醚或双醚、被 C1-C8 烷基封端的聚丙二醇单醚或双醚。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于:聚乙二醇的数均分子量为 200-1000;聚丙二醇的数均分子量为 200-2000;聚乙二醇与聚丙二醇的嵌段聚合物的数均分子量为 200-4000;被 C1-C8 烷基封端的聚乙二醇单醚或双醚、被 C1-C8 烷基封端的聚丙二醇单醚或双醚的数均分子量为 200-4000。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述液态聚乙二醇类化合物中还加有有机醇,所述液态聚乙二醇类化合物与有机醇的体积比为 100 : 0-10 : 90。

5. 根据权利要求 4 所述的方法,其特征在于:所述有机醇为 C1-C6 烷基醇。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其特征在于:所述有机醇为甲醇、乙醇或异丙醇。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:反应中所述不饱和前手性化合物与催化剂的摩尔比为 100-10000 : 1。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:反应中氢气的压力为 1-100atm。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:反应温度为 0-80°C,反应时间为 1-48 小时。

10. 根据权利要求 1-9 任一所述的方法,其特征在于:反应结束后,采用乙醚和 / 或正己烷萃取产物,回收催化剂可循环使用。

11. 根据权利要求 1-9 任一所述的方法,其特征在于:所述前手性烯烃化合物为取代丙烯酸、取代丙烯酸酯、脱氢氨基酸、脱氢氨基酸酯或烯胺;所述前手性酮化合物为 α -酮酸酯、 β -酮酸酯或芳基酮。

12. 根据权利要求 1-9 任一所述的方法,其特征在于:所述手性催化剂为过渡金属与小分子手性膦配体形成的配合物。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其特征在于:所述过渡金属为铑或钌;所述小分子手性膦配体为 R-BINAP、S-Meo-BIPHEP、(S,S)-Et-DuPHOS 或 R-P-Phos。

14. 根据权利要求 12 所述的方法,其特征在于:所述手性催化剂为 $[RuCl(R-BINAP)(\eta-C_6H_6)]Cl$, $[RuCl(S-5,5'-diaminoBINAP)(\eta-C_6H_6)]Cl$, Rh-(S,S)-Et-DuPHOS, $RuCl_2[(R)-xy1-BINAP][(R,R)-DPEN]$ 或 $[NEt_2H_2][\{RuCl(R-BINAP)\}_2(\mu-Cl)_3]$ 。

一种进行不对称催化氢化反应的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及催化氢化反应的方法,特别是涉及一种在 PEG 类化合物中进行不对称催化氢化反应的方法。

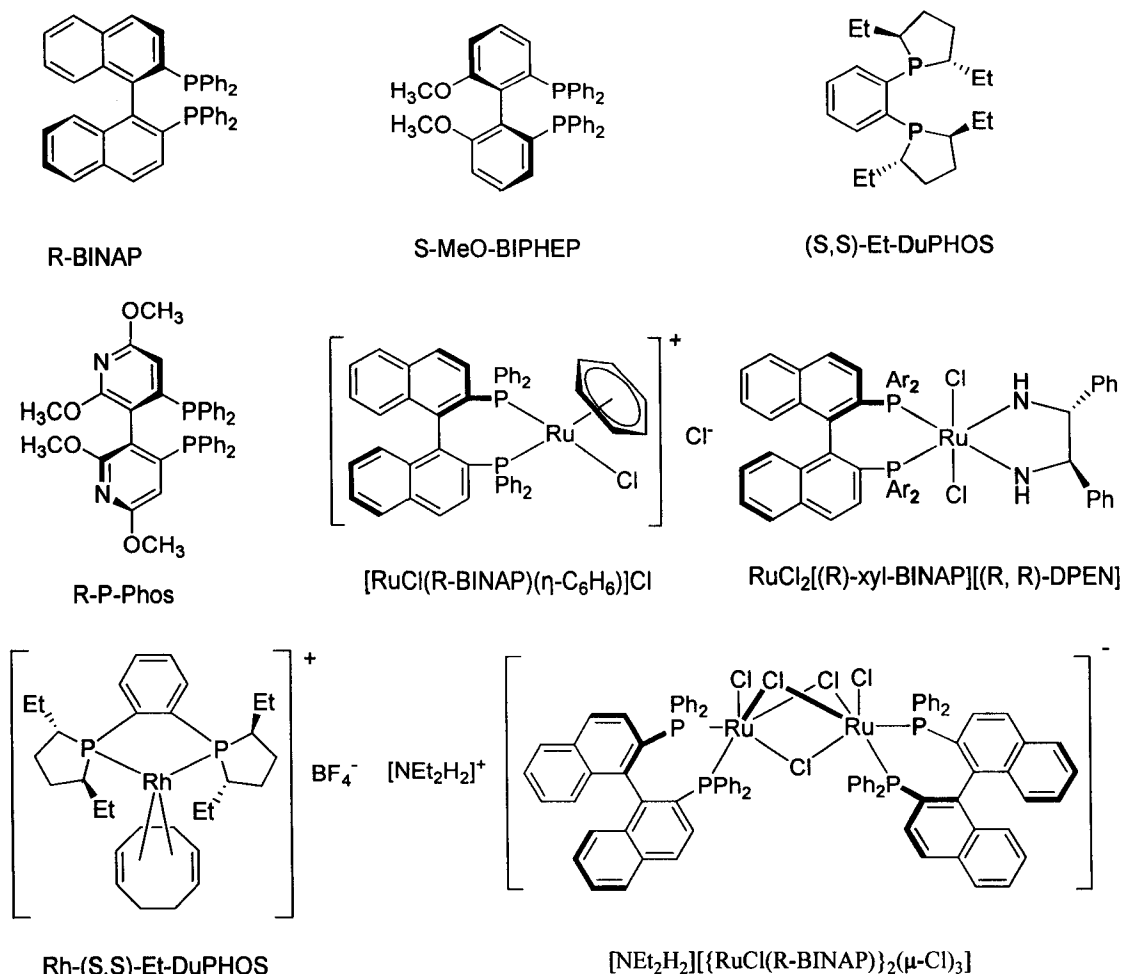
背景技术

[0002] 手性药物的研发、生产和销售已成为全球医药工业发展的主流(参考文献:A. M. Rouhi, C&EN, 2004, 82, 47.)。不对称催化氢化反应作为一种原子经济性反应,因其生产成本相对低廉,对环境的污染比较小,手性产物又具有高的转化率和对映选择性,受到制药公司的普遍重视,不对称催化氢化反应已被成功地应用于药物的制造工艺当中。早在上世纪 70 年代,美国孟山都公司就利用不对称氢化技术成功开发了治疗帕金森病的 L-多巴的工业生产(参考文献:H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, Appl. Catal. A :General 2001, 119.)。

[0003] 不对称催化氢化反应是指在手性催化剂(一般为手性膦配体与过渡金属形成的配合物)的作用下, H_2 对不饱和前手性化合物(称为底物)的加成反应,从而使烯烃转化为烷烃、酮转化为醇、以及亚胺转化为胺等。不对称催化氢化反应体系一般包括手性催化剂、反应底物、氢气(通常需要一定的压力)以及反应溶剂等。常用的反应底物有前手性烯烃化合物,如取代丙烯酸、取代丙烯酸酯、脱氢氨基酸、脱氢氨基酸酯以及烯胺等,和前手性酮化合物,如 α -和 β -酮酸酯、芳基酮等(参考文献:李月明,范青华,陈新滋主编,《不对称有机反应》,化学工业出版社,2005年)。

[0004] 典型的催化剂是过渡金属与小分子手性膦配体的配合物,其中心金属为铑(Rh)、钌(Ru)等,典型的小分子手性膦配体,如R-BINAP、S-Meo-BIPHEP、(S,S)-Et-DuPHOS和R-P-Phos等;由这些配体与过渡金属如铑(Rh)、钌(Ru)等可形成金属配合物,这些配合物可作为不对称催化氢化反应的金属催化剂,如 $[RuCl(R-BINAP)(h-C_6H_6)]Cl$, $[RuCl(S-5,5-diamino\ BINAP)(\eta-C_6H_6)]Cl$, $RuCl_2[(R)-xy1-BINAP][(R,R)-DPEN]$, Rh-(S,S)-Et-DuPHOS, $[NEt_2H_2][\{RuCl(R-BINAP)\}_2(\mu-Cl)_3]$ 等,这些常见配体与催化剂的结构如式 I 所示。这些催化剂用金属试剂与小分子手性膦配体按照参考文献方法可制备得到(参考文献:[1]Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagaai, K.; Noyori, R. J. Org. Chem. 1987, 52, 3174; [2]Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. J. Organomet. Chem. 2000, 607, 51-56; [3]Fehring, V.; Selke, R. Angew. Chem. Int. Ed. 1998. 37, 1827)。

[0005]



[0006] (式 I)

[0007] 目前,不对称催化氢化反应绝大多数是采用均相催化反应体系,常采用的溶剂体系为甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯等常规有机溶剂,其中一个严重缺点是价格昂贵的金属催化剂及手性配体从反应体系中的分离、回收十分困难,无法循环利用,很大程度上制约了不对称催化氢化反应在工业上的应用。

[0008] 近年来,由于绿色化学与人类自身生存环境的恶化与改善息息相关,所以受到社会的广泛关注,绿色反应介质的开发、研究和应用也越来越受到化学家及工业界的普遍重视。与超临界二氧化碳、有机氟体系、离子液体相比,聚乙二醇类化合物及其衍生物因具有廉价、无毒(已被广泛应用于食品加工和日用品制造)、难燃、不爆、无污染的特点,是一种很好的绿色反应介质。聚乙二醇类化合物有多种,有一些已经被开发为商品化产品,常见的有,如,聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚乙二醇与聚丙二醇的嵌段聚合物(PEG-PPG-PEG、PPG-PEG-PPG)、被 C1-C8 烷基封端的聚乙二醇、聚丙二醇单醚或双醚等。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种进行不对称催化氢化反应的方法。

[0010] 本发明所提供的进行不对称催化氢化反应的方法,是在手性催化剂的作用下, H_2 对不饱和前手性化合物进行加成反应,得到手性产物,其中,反应所用的溶剂为液态聚乙二醇类化合物。

[0011] 在本发明中,液态聚乙二醇类化合物选自聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚乙二醇与聚丙二醇的嵌段聚合物、被 C1-C8 烷基封端的聚乙二醇单醚或双醚、被 C1-C8 烷基封端的聚丙二醇单醚或双醚。其中,PEG 的数均分子量为 200-1000;PPG 的数均分子量为 200-2000;聚乙二醇与聚丙二醇的嵌段聚合物(PEG-PPG-PEG, PPG-PEG-PPG)的数均分子量为 200-4000;被 C1-C8 烷基封端的聚乙二醇单醚或双醚、被 C1-C8 烷基封端的聚丙二醇单醚或双醚的数均分子量为 200-4000。

[0012] 在进行反应时,为了降低液态聚乙二醇类化合物的粘度,提高催化反应活性和对映选择性,液态聚乙二醇类化合物中还加有有机醇,所述液态聚乙二醇类化合物与有机醇的体积比为 100 : 0-10 : 90。优选的,有机醇为 C1-C6 烷基醇;常用有机醇为甲醇、乙醇或异丙醇等。

[0013] 反应中反应底物(不饱和前手性化合物)与催化剂的摩尔比为 100-10000 : 1。反应中氢气的压力为 1-100atm。反应温度为 0-80℃,反应时间为 1-48 小时。

[0014] 反应结束后,采用乙醚和 / 或正己烷萃取产物,回收催化剂可循环使用。

[0015] 本发明所涉及的不对称催化氢化反应的反应底物为前手性烯烃化合物或前手性酮化合物。常见前手性烯烃化合物为取代丙烯酸、取代丙烯酸酯、脱氢氨基酸、脱氢氨基酸酯或烯胺;常见前手性酮化合物为 α -酮酸酯、 β -酮酸酯或芳基酮。

[0016] 本发明所涉及的手性催化剂为过渡金属与小分子手性膦配体形成的配合物。其中,过渡金属为铑或钌;常见小分子手性膦配体为 R-BINAP、S-Meo-BIPHEP、(S, S)-Et-DuPHOS 或 R-P-Phos 等。例如,常用催化剂有 $[\text{RuCl}(\text{R-BINAP})(\eta\text{-C}_6\text{H}_6)]\text{Cl}$, $[\text{RuCl}(\text{S-5,5'-diamino-BINAP})(\eta\text{-C}_6\text{H}_6)]\text{Cl}$, $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-xyl-BINAP}][(\text{R}, \text{R})\text{-DPEN}]$, Rh-(S, S)-Et-DuPHOS 或 $[\text{NEt}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}(\text{R-BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ 等。在进行反应时,催化剂采用原位生成法制备,现制现用。

[0017] 本发明采用聚乙二醇类化合物作为反应溶剂介质,常用的有机配体不仅在反应溶剂介质中有很好的溶解性,而且催化剂在反应溶剂介质中的稳定性很高;反应结束后,用蒸馏、萃取等步骤可将反应产物提取出来,而金属催化剂仍保留在聚乙二醇类化合物相中,使得贵金属催化剂及手性配体可以实现回收和重复利用。这样,不仅大大降低了成本,而且可以解决产品中金属残留高这一很难解决的问题。

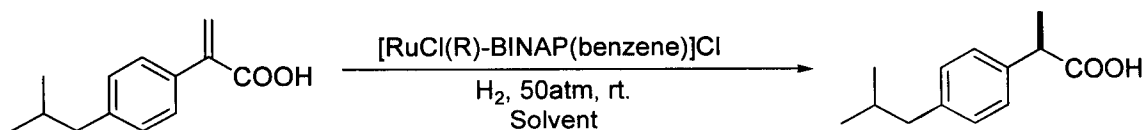
[0018] 本发明方法不仅实现了均相反应体系中催化剂和产物的分离、回收利用,而且所采用的聚乙二醇类反应介质为一种安全、廉价且环境友好的绿色溶剂,减少了环境污染。与现有催化氢化反应方法相比,底物的转化率与产物的对映选择性都可以达到相同的水平,在有些回收实验中,产物的对映选择性还有所提高;所得到的手性产物为重要的医药中间体,具有重要的应用前景。

具体实施方式

[0019] 本发明所述的不对称催化氢化反应的过程是:按照文献方法原位制备催化剂,在反应釜中加入现制的催化剂、反应底物及添加物和 PEG 类化合物等,充入 H₂ 气进行反应。反应结束后,减压下除去低沸点的醇,剩下 PEG 相,加入乙醚、正己烷或者二者的混合液萃取产物,催化剂仍保留在 PEG 相中。向反应釜中重新加入底物、添加物和有机醇等可进行下一轮反应。为进一步详细阐述本发明,特提供下列实施例。

[0020] 实施例 1、PEG、DM-PEG、PPG、Bu-PPG、PEG-PPG-PEG 等不同溶剂体系中钌催化的脱氢异布洛芬的不对称氢化反应

[0021]



[0022] 原位催化剂的制备:25mL 烧瓶中加入 $[\text{Ru}(\text{benzene})\text{Cl}_2]_2$ (3mg, 0.006mmol), (R)-BINAP (8.2mg, 0.0132mmol) 和新蒸的 DMF 作为溶剂, 在手套箱中进行, 加热至 100°C 反应 30 分钟。冷却至室温, 减压抽去溶剂, 制得的催化剂未经进一步纯化, 直接用于催化氢化反应。(参考文献:Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagaai, K.; Noyori, R. J. Org. Chem. 1987, 52, 3174)。

[0023] 在高压反应釜中加入 0.0012mmol 上述原位催化剂, 0.12mmol 脱氢异布洛芬和 0.18mmol NEt_3 , 3mL 溶剂(各种不同溶剂列于表 1), 再充入 50atm 的 H_2 , 于室温下反应 6h。产物的对映体过量 (E. e 值) 及转化率数据如表 1, 产物构型为 R。

[0024] 表 1、不同溶剂体系中所得产物的 E. e 值和转化率

[0025]

溶剂体系	E.e. (%)	Conv. (%)
MeOH	87.6	>99
PEG-300	58.3	86
PEG-600	39.2	61
DM-PEG-500	31.0	60
PEG-600/MeOH=1/1(体积比)	83.0	>99
PEG-600/MeOH=1/2(体积比)	87.7	>99
PEG-300/MeOH=1/2(体积比)	88.1	>99
DM-PEG-500/MeOH=1/2(体积比)	88.0	>99
PPG-500/MeOH=1/2(体积比)	88.4	>99
PPG-PEG-PPG-2700/MeOH=1/2(体积比)	87.2	>99
PPG-PEG-PPG-3300/MeOH=1/2(体积比)	88.1	>99
Bu-PPG-4000/MeOH=1/2(体积比)	89.9	>99

[0026] 注:PEG-聚乙二醇、PPG-聚丙二醇、DM-PEG-聚乙二醇二甲醚、Bu-PPG-聚丙二醇单丁醚、PPG-PEG-PPG-聚丙二醇和聚乙二醇的嵌段聚合物。

[0027] 在上述反应中, 以 MeOH 为溶剂的反应为均相反应, 无法回收催化剂; 而其他溶剂

体系的反应以无水乙醚将产物萃取,在冷却时金属催化剂包含于 PEG 相中,从而可以被回收利用。

[0028] 实施例 2、PEG-MeOH 体系中钌催化的脱氢异布洛芬的不对称氢化反应

[0029] 参照实施例 1 的方法,在高压反应釜中加入 0.0012mmol 上述原位催化剂,0.12mmol 脱氢异布洛芬和 0.18mmol NEt_3 ,PEG-600/MeOH = 1/2 (体积比) 的混合溶剂 3mL,再充入 80atm 的 H_2 ,于 0°C 下反应 6h。反应结束后,在减压下将甲醇抽干,用乙醚萃取反应产物,经气相色谱检测,产率大于 99%,对映体过量 (E. e. 值) 高达 92%,产物构型为 R。

[0030] 实施例 3、PEG-MeOH 体系中钌络合物催化剂的回收

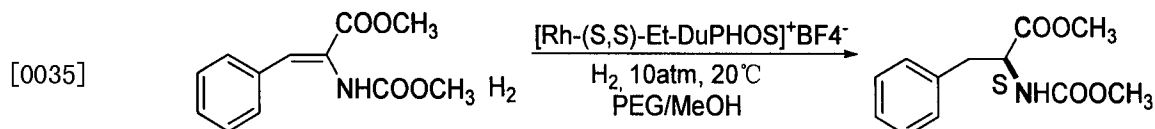
[0031] 参照实施例 2 的方法,以 $[\text{RuCl}(\text{S})\text{-BINAP-2NH}_2(\text{benzene})]\text{Cl}$ 为催化剂,反应条件:50atm,20°C,14h;进行完第一次反应后,在减压下将甲醇抽干,加入无水乙醚,剧烈搅拌 5 分钟,静置 10 分钟,并用冰浴将体系冷却至 0°C,含有催化剂的 PEG 凝固后,将含有产物的乙醚层倾倒入,重复萃取 2 次。升至室温后,加入甲醇、三乙胺和脱氢异布洛芬,充入 H_2 进行下一轮反应。催化剂可回收使用 5 次,得到了比纯甲醇中氢化反应更高的对映选择性,而且以回收催化剂进行反应所得产物显示了更高的 E. e. 值,氢化产物的构型为 S,结果如表 2 所示。产物经电感耦合等离子 (ICP) 检测,测得金属钌的含量低于 0.06ppm。

[0032] 表 2 催化剂循环使用所得产物的 E. e 值与转化率

[0033]

使用次数	1	2	3	4	5
E.e.值%	79.8	87.6	88.6	90.0	89.6
转化率%	>99	>99	>99	>99	58

[0034] 实施例 4、PEG-MeOH 体系中铑催化的 α -脱氢乙酰氨基酸及其酯的不对称氢化反应



[0036] 在手套箱中操作,向高压反应釜中加入 0.0016mmol $[\text{Rh}-(\text{S},\text{S})\text{-Et-DuPHOS}]^+\text{BF}_4^-$ 催化剂 (Acros 公司生产),0.32mmol α -乙酰氨基肉桂酸酯和 PEG-600/MeOH = 1/3 (体积比) 的混合溶剂 4mL,再充入 10atm 的 H_2 于常温下反应 3 小时。反应完成后,在减压下将甲醇抽干,加入正己烷萃取反应产物,经气相色谱检测,产率大于 99%,E. e. 值高达 97.6%,产物构型为 S。

[0037] 实施例 5、PEG-MeOH 体系中 $[\text{Rh}-(\text{S},\text{S})\text{-Et-DuPHOS}]^+\text{BF}_4^-$ 催化剂的回收

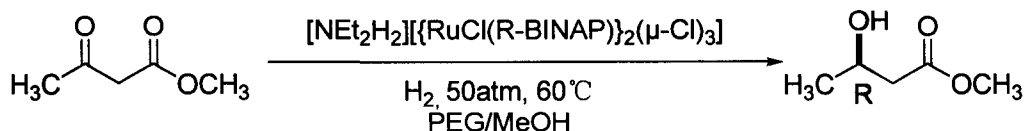
[0038] 参照实施例 4 的方法,以 α -乙酰氨基丙烯酸酯为底物,进行完第一次反应后,在减压下将甲醇抽干,加入正己烷,剧烈搅拌 5 分钟,静置 10 分钟,并用冰浴将体系冷却至 0°C,含有催化剂的 PEG 凝固后,将含有产物的正己烷层倾倒入,重复萃取 2 次。加入甲醇和 α -乙酰氨基丙烯酸酯,充入 H_2 进行下一轮反应,催化剂可回收使用 10 次,产物的 E. e 值及转化率数据如表 3,其构型为 S;产物经电感耦合等离子 (ICP) 检测,测得产物中金属铑的含量低于 0.02ppm。

[0039] 表 3 催化剂循环使用所得产物的 E. e 值与转化率

使用次数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
[0040] E.e.值%	98.2	98.4	98.0	95.5	93.5	94.2	94.2	93.1	93.4	92.0
转化率%	>99	>99	>99	98	99	98	99	99	99	70

[0041] 实施例 6、PEG-MeOH 体系中双核钌络合物催化 β -酮酸酯的不对称氢化反应

[0042]



[0043] 参照文献制备双核钌催化剂 $[\text{NEt}_2\text{H}_2][\{\text{RuCl}(\text{R-BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ (Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. J. Organomet. Chem. 2000, 607, 51-56) :

[0044] 在手套箱中进行,于 50ml 烧瓶中加入 $[\text{Ru}(\text{benzene})\text{Cl}_2]_2$ (40mg, 0.08mmol)、(R)-BINAP (100mg, 0.16mmol)、 $\text{NEt}_2\text{H}_2\text{Cl}$ (18mg, 0.16mmol) 和 30mL 二氧六环加热到 50°C 回流 14 小时,得到透明的红棕色溶液。冷却至室温,在减压下抽干得红棕色固体,直接用于催化。

[0045] 在高压反应釜中加入 0.0012mmol 原位催化剂、0.6mmol 乙酰乙酸甲酯、0.0006mmol HCl 和 PEG-600/MeOH = 1/3 (体积比) 的混合溶剂 4mL,再充入 50atm 的 H_2 于 60°C 下反应 20h。反应结束后,在减压下将甲醇抽干,加入正己烷/乙醚 = 4/1 (体积比) 混合溶剂萃取产物,经气相色谱检测,产率大于 99%, E. e. 值高达 99.2%,产物构型为 R。

[0046] 实施例 7、PEG-MeOH 体系中双核钌催化剂的回收

[0047] 参照实施例 6 的方法,以苯甲酰乙酸甲酯为底物,进行完第一次反应后,在减压下将甲醇抽干,加入正己烷/乙醚 = 4/1 (体积比) 混合溶剂,剧烈搅拌 5 分钟,静置 10 分钟,并用冰浴将体系冷却至 0°C,含有催化剂的 PEG 凝固后,将含有产物的正己烷/乙醚层倾倒入,重复萃取 2 次。加入甲醇、底物和盐酸,充入 H_2 进行下一轮反应。催化剂可回收使用 5 次,产物的 E. e 值及转化率数据如表 4,其构型为 R;产物经电感耦合等离子 (ICP) 检测,测得金属钌的含量低于 0.14ppm。

[0048] 表 4 催化剂循环使用所得产物的 E. e 值与转化率

[0049]

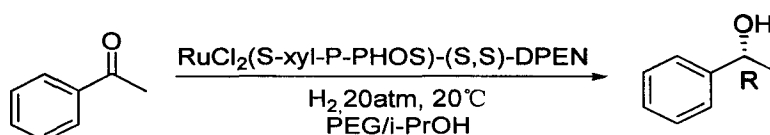
使用次数	1	2	3	4	5
E.e.值%	85.0	84.6	84.4	85.2	85.6

[0050]

转化率%	94	98	99	83	75
------	----	----	----	----	----

[0051] 实施例 8、PEG-i-PrOH 体系中 $\text{RuCl}_2(\text{S-xyl-P-PHOS})-(\text{S,S})\text{-DPEN}$ 催化的芳香酮的还原

[0052]



[0053] 催化剂的制备:操作在手套箱中进行, $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ (1.8mg, 0.0036mmol) 和手性膦配体 (S)-xy1-P-PHOS (5.5mg, 0.0078mmol) 加入到干燥的 DMF 中 (1mL), 100°C 下搅拌反应 30 分钟。当反应体系冷至室温后, 加入 (R,R)-DPEN (1.9mg, 0.0078mmol), 然后室温下继续搅拌 10 小时。减压下抽去溶剂后, 原位制备的催化剂未经进一步纯化, 直接用于催化氢化反应 (Fehring, V.; Selke, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998. 37, 1827)。

[0054] 在高压反应釜中加入 0.00072mmol 原位催化剂、0.36mmol 苯乙酮、0.0043mmol KOBU^t 和 PEG-600/*i*-PrOH = 1/1 (体积比) 的混合溶剂 4mL, 再充入 20atm 的 H_2 于常温下反应 20h。反应结束后, 在减压下将异丙醇抽干, 加入正己烷萃取产物, 经气相色谱检测, 产率大于 99%, E. e. 值高达 98.2%, 产物构型为 R。

[0055] 实施例 9、PEG-*i*-PrOH 体系中 $\text{RuCl}_2(\text{R-xy1-BINAP})-(\text{R,R})\text{-DPEN}$ 的回收

[0056] 参照实施例 8 的方法, 以 $\text{RuCl}_2(\text{R-xy1-BINAP})-(\text{R,R})\text{-DPEN}$ 为催化剂, 苯乙酮为底物, 在 20atm H_2 下, 常温反应 20 小时。进行完第一次反应后, 在减压下将异丙醇抽干, 加入正己烷, 剧烈搅拌 5 分钟, 静置 10 分钟, 并用冰浴将体系冷却至 0°C, 含有催化剂的 PEG 凝固后, 将含有产物的正己烷层倾倒入, 重复萃取 2 次。再次加入异丙醇、底物和 KOBU^t , 充入 H_2 进行下一轮反应。催化剂可回收使用 5 次, 产物的 E. e 值及转化率数据如表 5, 其构型为 S; 产物经电感耦合等离子 (ICP) 检测, 测得金属钌的含量低于 0.85ppm。

[0057] 表 5 催化剂循环使用所得产物的 E. e 值与转化率

[0058]

使用次数	1	2	3	4	5
E.e.值%	97.4	97.3	96.8	96.0	95.2
转化率%	91	95	98	97	82