



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312663

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 B 31/00, C 07 C 29/143, 209/52,
C 07 F 17/00, B 01 J 31/22

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19994677	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.03.20, PCT/GB98/00862
(22) Inng. dag	1999.09.24	(85) Videreføringsdag	1999.09.24
(24) Løpedag	1998.03.20	(30) Prioritet	1997.03.26, GB, 9706321
(41) Alm. tilgj.	1999.11.24		
(45) Meddelet dato	2002.06.17		

(71) Patenthaver	Avecia Ltd, P O Box 42, Blackley, Manchester M9 8ZS, England, GB
(72) Oppfinner	Andrew John Blacker, Huddersfield, West Yorkshire, England, GB Ben James Mellor, Grangemouth, Stirlingshire, Skottland, GB
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for overføringshydrogenering, katalysator og fremgangsmåte for fremstilling derav**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Det er beskrevet en katalytisk overføringshydrogeneringsprosess. Katalysatoren anvendt i fremgangsmåten er et metall syklopentadienylkompleks som er koordinert til definerte bidentatligander. Foretrukne metaller innbefatter rhodium, ruthenium og iridium. Foretrukne bidentatligander er diaminer og aminoalkoholer, spesielt de som omfatter kirale sentre. Hydrogendonoren er fortrinnsvis en sekundær alkohol eller en blanding av trietylamin og maursyre. Fremgangsmåten kan bli anvendt for overføringshydrogenering av ketoner og iminer, som fortrinnsvis er prokiral. Katalysatorene som anvendes i en slik fremgangsmåte er også beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåte for overføringshydrogenering, katalysator og fremgangsmåte for fremstilling derav, spesielt i nærvær av et kompleksbundet metall, en katalysator for en slik hydrogenering og en fremgangsmåte for fremstilling av katalysatorer.

Hydrogenering ved hydrogenoverføring ved anvendelse av katalysatorer inneholdende fosfor- eller nitrogenligandere ble omfattende beskrevet av Zassinovich et al. i Chem. Rev., 1992, 92, 1051-1069. Disse forfatterene konkluderte med at til tross for meget gode resultater var det fortsatt mye gjenværende arbeid.

Overføringshydrogenering ved anvendelse av katalysatorer hvor overgangsmetallet er koordinert til et benzenoidhydrokarbon er blitt undersøkt. Følgende publikasjoner er av interesse:

(1) Noyori et al., J.A.C.S., 1995, 117, 7562-7563: som beskriver at anvendelse av klorrhuteniummesitylen-N-monotosyl-1,2-difenyletylendiamin som katalysator i overføringshydrogenering av acetofenon til 1-fenyletanol av propan-2-ol ga opp til et 95% utbytte av produktet med 97% enantiomerisk overskudd. Lignende resultater ble oppnådd begynnende ut i fra andre alkylarylketoner. Effektiviteten til tilsvarende katalysator inneholdende benzen istedenfor mesitylen var mer sensitiv overfor substituenten på arylgruppen til utgangsketon. Reaksjonstidene var generelt lange, vanligvis 15 t; og ved lengre reaksjonstider ble stereoselektiviteten redusert sannsynligvis på grunn av revers hydrogenering. Ingen antall på omdanninger er blitt rapportert. Forfatterene kommenterte at den totale katalytiske ytelsen har ikke evne til å være bedre enn den for tiden beste hydrogeneringsmetoden som beskrevet i en tidligere publikasjon fra dem selv.

(2) Noyori et al., J. Chem Soc. Chem. Commun., 1996, 233-234: som beskriver at katalysatorer som ligner de til Noyori et al. (1), men som inneholder andre alkylbenzenligander og forskjellige beta-aminoalkoholer istedenfor difenyl-etylendiamin var i forskjellig grad effektive ved hydrogenering av acetofenon. Beta-aminoalkohol-liganden hadde høyere katalysatorstabilitet. Foretrukket arenligand var heksametylbenzen. Omdanningstallene var opp til 227 mol produkt pr mol katalysator pr time.

(3) Noyori et al., J.A.C.S., 1996, 118, 2521-2522: som beskriver at for å forhindre revers hydrogenoverføring i fremgangsmåten til Noyori et al. (1) ovenfor ble maursyretrietylamin anvendt som hydrogenkilde. Reaksjonstider hovedsakelig over 14 t og opp til 90 t ble anvendt; og ingen omdanningsantall ble rapportert.

(4) Noyori et al., J.A.C.S., 1996, 118, 4916-4917: som beskriver at fremgangsmåten til Noyori et al. (3) ovenfor er effektiv for reduksjon av iminer (spesielt sykliske iminer) til enantioselekterte aminer.

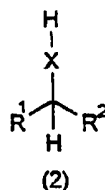
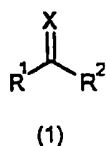
Disse fremgangsmåtene ser ut til å kreve relativt lange syklustider. I tillegg til å omfatte uøkonomisk anvendelse av kjemiske fabrikker, kan slike sakte reaksjoner føre til nedbrytning av det katalytiske komplekset og sakte tap av produkt optisk renhet; og tilveiebringer begrenset ramme for justering av reaksjonsbetingelsene så som temperatur og reaktantkonsentrasjon for å maksimalisere forskjellen i hastigheten mellom enantiomerisk ønskede og uønskede reaksjoner.

Bortsett fra fosfor-, nitrogen- og benzenkoplede overgangsmetaller er komplekser basert på pentametylsyklopentadienyl (nedenfor Cp*) blitt vist å være effektive som katalysatorer i homogen hydrogenering av olefiner av fritt hydrogen (Maitlis, Acc. Chem. Res., 1978, 11, 301-307; Maitlis et al., J. Chem. Soc. Dalton, 1978, 617-626); det er ingen beskrivelse av hydrogenoverføring i fravær av fritt hydrogen eller katalysatorer inneholdende en kelaterende eller kiral-rettet ligand.

Komplekser av iridium med Cp* og acylert eller sulfonylert alfa-amino-karboksylysyre er blitt beskrevet av Grotjahn et al. (J.A.C.S., 1994, 116, 6969-6970), men uten tegn på katalytisk aktivitet. Komplekser av rhodium med Cp* og 2,2-bipyridyler og anvendelse av disse med format for å hydrogenere nikotinamidadenindinukleotid (NAD) til NADH er blitt beskrevet av Steckhan et al. (Angew, Chem. Int. Ed. Engl., 1990, 29(4), 388-390). Omdanningsfrekvenser opp til 67,5 pr t er blitt rapportert, men ingen aktivitet etter 100 katalytiske sykluser.

Vi har nå oppdaget at stereoselektiv overføringshydrogenering kan effektivt bli utført ved hjelp av en katalysator omfattende et kompleks av et overgangsmetall, en kelateringsligand og en syklopentadienylgruppe.

Ifølge et første aspekt av foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en fremgangsmåte for overføringshydrogenering av en forbindelse med formel (1) for å fremstille en forbindelse med formel (2)



hvor:

X er CR^3R^4 , NR^5 , $(\text{NR}^5\text{R}^6)^+\text{Q}^-$; O eller S;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 hver uavhengig er et hydrogenatom, en eventuelt substituert hydrokarbyl, en perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklgruppe, en eller flere av R^1 & R^2 , R^1 & R^3 , R^2 & R^4 , R^3 & R^4 , R^1 & R^5 , R^2 & R^6 og R^5 & R^6 er eventuelt koplet på en slik måte at de danner en eventuelt substituert ring(er); og

Q^- er et anion;

kjennetegnet ved at den omfatter omsetning av forbindelsen ifølge formel (1) med en hydrogenonor i nærvær av en katalysator, idet katalysatoren har generell formel:



hvor:

R^7 er en eventuelt substituert syklopentadienylgruppe;

A er $-\text{NR}^8-$, NR^9- , $-\text{NHR}^8$ eller $-\text{NR}^8\text{R}^9$ hvor R^8 er H, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, SO_2R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$, $\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{SR}^{15}$ eller $\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{OR}^{15}$, R^9 og R^{10} hver er uavhengig en eventuelt substituert hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklgruppe, og R^{14} og R^{15} er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe som definert for R^{10} ;

B er $-\text{O}-$, $-\text{OH}$, OR^{11} , $-\text{S}-$, $-\text{SH}$, SR^{11} , $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{NR}^{12}-$, $-\text{NHR}^{12}$ eller $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ hvor R^{12} er H, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, SO_2R^{13} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{16}$, $(\text{C}=\text{NR}^{16})\text{SR}^{17}$ eller $(\text{C}=\text{NR}^{16})\text{OR}^{17}$, R^{11} og R^{13} er hver uavhengig en eventuelt substituert hydrokarbyl,

perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklisk gruppe, og R^{16} og R^{17} er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe som definert for R^{13} ;

E er en koplingsgruppe;

M er et metall som har evne til å katalysere overføringshydrogenering; og

Y er en anionisk gruppe, en basisk ligand eller et ledig sete;

forutsatt at når Y ikke er et ledig sete bærer minst én av A eller B et hydrogenatom.

Den katalytiske formen antas å være vesentlig som angitt i ovennevnte formel.

Den kan bli introdusert på en fast bærer.

Hydrokarbylgruppe som kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innfatter uavhengig alkyl, alkenyl og arylgrupper, og en hvilken som helst kombinasjon derav, så som aralkyl og alkaryl, f.eks benzylgrupper.

Alkylgruppe som kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefatter lineære og forgrenete alkylgrupper omfattende opp til 20 karbonatomer, spesielt fra 1 til 7 karbonatomer og fortrinnsvis fra 1 til 5 karbonatomer. Når alkylgruppene er forgrenete omfatter gruppene ofte opp til 10 forgrenet kjedekarbonatomer, fortrinnsvis opp til 4 forgrenet kjedeatomer. I visse utførelsesformer kan alkylgruppen være syklisk, vanligvis omfattende fra 3 til 10 karbonatomer i den største ringen og omfattende eventuelt en eller flere brodannende ringer. Eksempler på alkylgrupper som kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefatter metyl, etyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-butyl, t-butyl og sykloheksylgrupper.

Alkenylgrupper som kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefatter C_{2-20} og fortrinnsvis C_{2-6} alkenylgrupper. En eller flere karbon-karbondobbeltbindinger kan være tilstede. Alkenylgruppen kan bære en eller flere substituent, spesielt fenylsubstituent. Eksempler på alkenylgrupper innbefatter vinyl, styryl og indengrupper. Når enten R^1 eller R^2 er en alkenylgruppe, er en karbon-karbondobbeltbinding fortrinnsvis beliggende i posisjon β for $C=X$ gruppen. Når en av R^1 eller R^2 er en alkenylgruppe er forbindelsen med formel (1) fortrinnsvis et α,β -umettet keton.

Arylgruppene som kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} kan inneholde 1 ring eller 2 eller flere fusjonerte ringer som kan innbefatte sykloalkyl, aryl eller

heterosykliske ringer. Eksempler på arylgrupper som kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefatter fenyl, tolyl, fluorfenyl, klorfenyl, bromfenyl, trifluor-metylfenyl, anisyl, naftyl og ferrocenyl grupper.

Perhalogenerte hydrokarbylgrupper som kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefatter uavhengig perhalogenerte alkyl og arylgrupper, og en hvilken som helst kombinasjon derav, som aralkyl og alkarylgrupper. Eksempler på perhalogenerte alkylgrupper kan bli representert av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefattet $-CF_3$ og $-C_2F_5$.

Heterosykliske grupper som kan bli representert ved R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefatter uavhengig aromatiske, mettede og delvis umettete ringsystemer og kan utgjøre 1 ring eller 2 eller flere fusjonerte ringer som kan innbefatte sykloalkyl, aryl eller heterosykliske ringer. Heterosyklisk gruppe vil inneholde minst en heterosyklisk ring og den største vil vanligvis omfatte fra 3 til 7 ringatomer hvor minst ett atom er karbon og minst ett atom er en hvilken som helst av N, O, S eller P. Når en av R^1 eller R^2 er eller omfatter en heterosyklisk gruppe er atomet i R^1 eller R^2 bundet til $C=X$ gruppen fortrinnsvis et karbonatom. Eksempler på heterosykliske grupper som kan bli representert ved R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} innbefatter pyridyl, pyrimidyl, pyrrol, tiofenyl, furanyl, indolyl, kinolyl, isokinolyl, imidazolyl og triazolyl grupper.

Når hvilket som helst av R^{1-6} , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{13-17} er en substituert hydrokarbyl eller heterosyklisk gruppe bør substituenten(e) være slik at de ikke på negativ måte påvirker raten eller stereoselektiviteten til reaksjonen. Valgfrie substituenten innbefatter halogen, cyano, nitro, hydroksy, amino, tiol, acyl, hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl, heterosyklil, hydrokarbyloksy, mono- eller di-hydrokarbylamino, hydrokarbyltio, estere, karbonater, amider, sulfonyl og sulfonamido grupper hvor hydrokarbylgruppene er som definert for R^1 ovenfor. En eller flere substituenten kan være tilstede.

Når hvilken som helst av R^1 & R^2 , R^1 & R^3 , R^2 & R^4 , R^3 & R^4 , R^1 & R^5 , R^2 & R^6 og R^5 & R^6 er koplet på en slik måte at når de er sammen med enten karbonatomet og/eller atom X av forbindelsen med formel (1) som danner en ring, er det foretrukket at disse er 5-, 6- eller 7-leddete ringer. Eksempler på slike forbindelser med

formel (1) innbefatter 3,4-dihydroisokinolin, 1-tetralon, 2-tetralon, 4-kromanon, 1-metyl-6,7-dimetoksy-3,4-dihydroisokinolin, 1-benzosubaron, 2-indanon og 1-indanon.

Forbindelser med formel (1) hvor X er representert ved NR^5 eller $(\text{NR}^5\text{R}^6)^+\text{Q}^-$, innbefatter iminer eller iminiumsalter. Når en forbindelse med formel (1) er et imin kan det eventuelt bli omdannet til et iminiumsalt. Iminiumsalter er foretrukket i forhold til iminer. Foretrukne iminiumsalter er representert ved forbindelser med formel (1) hvor X er $(\text{NR}^5\text{R}^6)^+\text{Q}^-$ slik at enten R^5 eller R^6 er hydrogen, men at R^5 eller R^6 ikke er identiske. Når forbindelsen med formel (1) er et iminiumsalt, er et anion representert ved Q^- til stede. Eksempler på anioner som kan være tilstede er halid, hydrogensulfat, tosylat, format, acetat, tetrafluorborat, trifluormetansulfonat og trifluoracetat.

Det er foretrukket at X er O.

I visse foretrukne utførelsesformer er R^1 og R^2 begge uavhengig C_{1-6} alkyl, begge er uavhengig aryl, spesielt fenyl, eller en er aryl, spesielt fenyl og en er C_{1-6} alkyl. Substituenten kan være tilstede, spesielt substituenten para for $\text{C}=\text{X}$ gruppen når en eller begge er R^1 og R^2 er en fenylgruppe.

Det er mest foretrukket at forbindelsen med formel (1) er prokiralt, slik at det hydrogenerte produktet med formel (2) omfatter et kiraltatom hvortil R^1 , R^2 og X hver er bundet. En slik asymmetrisk overføringshydrogenerings fremgangsmåte utgjør et spesielt foretrukket aspekt av foreliggende oppfinnelse. Vanligvis, når forbindelsen med formel (1) er prokiralt, er R^1 og R^2 forskjellige, og ingen av den er hydrogen. Det er nyttig at en av R^1 og R^2 er alifatisk og den andre er aryl eller heterosyklisk.

Eksempler på forbindelser med formel (1) innbefatter acetofenon, 4-kloracetofenon, 4-metoksyacetofenon, 4-trifluormetylacetofenon, 4-nitroacetofenon, 2-kloracetofenon og acetofenonbenzylimin.

Hydrogendonorer innbefatter hydrogen, primære og sekundære alkoholer, primære og sekundære aminer, karboksylsyrer og estere og aminsalter derav, lett dehydrogenerbare hydrokarboner, rene reduksjonsmidler og en hvilken som helst kombinasjon derav.

Primære og sekundære alkoholer som kan bli anvendt som hydrogendonorer omfatter vanligvis fra 1 til 10 karbonatomer, fortrinnsvis fra 2 til 7 karbonatomer og

mer foretrukket 3 eller 4 karbonatomer. Eksempler på primære og sekundære alkoholer som kan bli representert som hydrogendonorer innbefatter metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, syklopentanol, sykloheksanol, benzylalkohol og mentol. Når hydrogendonoren er en alkohol er sekundær alkohol foretrukket, spesielt propan-2-ol og butan-2-ol.

Primære og sekundære aminer som kan bli anvendt som hydrogendonorer omfatter vanligvis fra 1 til 20 karbonatomer, fortrinnsvis fra 2 til 14 karbonatomer, og mer foretrukket er 3 eller 8 karbonatomer. Eksempler på primære og sekundære aminer kan bli representert som hydrogendonorer innbefatter etylamin, propylamin, isopropylamin, butylamin, isobutylamin, heksylamin, dietylamin, dipropylamin, diisopropylamin, dibutylamin, diisobutylamin, diheksylamin, benzylamin, dibenzylamin og piperidin. Når hydrogendonoren er et amin er primæraminet foretrukket, spesielt primæraminer omfattende en sekundær alkylgruppe, spesielt isopropylamin og isobutylamin.

Karboksylysyrer eller estere derav som kan bli anvendt som hydrogendonorer omfatter vanligvis fra 1 til 10 karbonatomer, fortrinnsvis fra 1 til 3 karbonatomer. I visse utførelsesformer er karboksylsyren fortrinnsvis en beta-hydroksykarboksylsyre. Estere kan bli oppnådd fra karboksylsyren og en C₁₋₁₀ alkohol. Eksempler på karboksylsyrer som kan bli anvendt som hydrogendonorer innbefatter maursyre, melkesyre, askorbinsyre og mandelsyre. Når en karboksylsyre blir anvendt som hydrogendonor er minst noe av karboksylsyren fortrinnsvis tilstede som et aminsalt eller ammoniumsalt. Aminer som kan bli anvendt for å danne slike salter innbefatter både aromatiske og ikke-aromatiske aminer, også primære, sekundære og tertiære aminer og omfatter vanligvis fra 1 til 20 karbonatomer. Tertiære aminer, spesielt trialkylaminer, er foretrukket. Eksempler på aminer som kan bli anvendt for å danne salter innbefatter trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin og pyridin. Det mest foretrukne aminet er trietylamin. Når minst noe av karboksylsyren er tilstede som et aminsalt, spesielt når en blanding av maursyre og trietylamin blir anvendt, er molforholdet mellom syre og amin vanligvis omtrent 5:2. Dette forholdet kan bli opprett-

holdt i løpet av reaksjonsforløpet ved tilsetning av en av komponentene, men vanligvis ved tilsetning av karboksylsyre.

Lett dehydrogenerbare hydrokarboner som kan bli anvendt som hydrogen-donorer omfatter hydrokarboner som har en evne til å aromatisere eller hydrokarboner som har en evne for å danne sterkt konjugerte systemer. Eksempler på lett dehydrogenerbare hydrokarboner som kan bli anvendt som hydrogen-donorer innbefatter sykloheksadien, sykloheksen, tetralin, dihydrofuran og terpener.

Rene reduksjonsmidler som kan bli representert som hydrogen-donorer omfatter reduksjonsmidler med et høyt reduksjonspotensiale, spesielt de som har et reduksjonspotensiale i forhold til standard hydrogenelektroden som er høyere enn omtrent $-0,1$ eV, ofte høyere enn omtrent $-0,5$ eV og fortrinnsvis høyere enn omtrent -1 eV. Eksempler på rene reduksjonsmidler som kan bli representert som hydrogen-donorer innbefatter hydrazin og hydroksylamin.

De mest foretrukne hydrogen-donorer er propan-2-ol, butan-2-ol, trietylammoniumformat og en blanding av trietylammoniumformat og maursyre.

Eventuelt substituert syklopentadienylgruppe som kan bli representert ved R^7 innbefatter syklopentadienylgrupper med evne til eta-5-binding. Syklopentadienylgruppen er ofte substituert med fra 1 til 5 hydrokarbylgrupper, fortrinnsvis med 3 til 5 hydrokarbylgrupper og mer foretrukket med 5 hydrokarbylgrupper. Foretrukne hydrokarbylsubstituentene innbefatter metyl, etyl og fenyl. Når hydrokarbylsubstituentene innbefatter enantiomeriske og/eller diastereomeriske sentre er det foretrukket at de enantiomeriske og/eller diastereomeriske rensede formene av disse blir anvendt. Eksempler på eventuelt substituerte syklopentadienylgrupper innbefatter syklopentadienyl, pentametylsyklopentadienyl, pentafenylsyklopentadienyl, tetrafenylsyklopentadienyl, etyltetrametylpentadienyl, mentyltetrafenylsyklopentadienyl, neomentyltetrafenylsyklopentadienyl, mentylsyklopentadienyl, neomentylsyklopentadienyl, tetrahydroindenyl, mentyltetrahydroindenyl og neomentyltetrahydroindenyl grupper. Pentametylsyklopentadienyl er spesielt foretrukket.

Når enten A eller B er en amidgruppe representert ved $-NR^8-$, $-NHR^8$, NR^8R^9 , $-NR^{12}-$, $-NHR^{12}$ eller $NR^{11}R^{12}$ hvor R^9 og R^{11} er som definert ovenfor, og hvor R^8 eller

R^{12} er en acylgruppe representert ved $-C(O)R^{10}$ eller $-C(O)R^{13}$, R^{10} og R^{13} er uavhengig ofte lineære eller foregrenete C_{1-7} alkyl, C_{1-8} sykloalkyl eller aryl, f.eks fenyl. Eksempler på acylgrupper som kan bli representert ved R^8 eller R^{12} innbefatter benzoyl, acetyl og halogenacetyl, spesielt trifluoracetylgrupper.

Når enten A eller B er tilstede som en sulfonamidgruppe representert ved $-NR^8-$, $-NHR^8$, NR^8R^9 , $-NR^{12}-$, $-NHR^{12}$ eller $NR^{11}R^{12}$ hvor R^9 og R^{11} er som definert ovenfor, og hvor R^8 eller R^{12} er en sulfonylgruppe representert ved $-S(O)_2R^{10}$ eller $-S(O)_2R^{13}$, R^{10} og R^{13} er uavhengig ofte lineære eller foregrenete C_{1-8} alkyl, C_{1-8} sykloalkyl eller aryl, f.eks fenyl. Foretrukne sulfonylgrupper innbefatter metansulfonyl, trifluormetansulfonyl og spesielt p-toluensulfonylgrupper.

Når en av A eller B er tilstede som en gruppe representert ved $-NR^8-$, $-NHR^8$, NR^8R^9 , $-NR^{12}-$, $-NHR^{12}$ eller $NR^{11}R^{12}$ hvor R^9 og R^{11} er som definert ovenfor, og hvor R^8 eller R^{12} er en gruppe representert ved $C(O)NR^{10}R^{14}$, $C(S)NR^{10}R^{14}$, $C(=NR^{14})SR^{15}$, $C(=NR^{14})OR^{15}$, $C(O)NR^{13}R^{16}$, $C(S)NR^{13}R^{16}$, $C(=NR^{16})SR^{17}$ eller $C(=NR^{16})OR^{17}$, R^{10} og R^{13} er uavhengig ofte lineær eller foregrenet C_{1-8} alkyl så som metyl, etyl, isopropyl, C_{1-8} sykloalkyl eller aryl, f.eks fenyl, grupper og R^{14-17} er ofte hver uavhengig hydrogen eller lineær eller forgrenet C_{1-8} alkyl, så som metyl, etyl, isopropyl, C_{1-8} sykloalkyl eller aryl, f.eks fenyl, grupper.

Det er å bemerke at den nøyaktige naturen til A og B vil bli bestemt ut i fra om A og/eller B er formelt bundet til metallet eller er koordinert til metallet via et ledig elektronpar.

Gruppene A og B er koplet med en koplingsgruppe E. Koplingsgruppen E oppnår en egnet konformasjon av A og B for å muliggjøre at både A og B blir bundet eller koordinert til metallet, M. A og B er vanligvis koplet med 2, 3 eller 4 atomer.

Atomene i E som kopler A og B kan bære en eller flere substituentter. Atomene i E, spesielt atomene alfa for A eller B, kan være koplet til A og B, på en slik måte at det dannes en heterosyklisk ring, fortrinnsvis en mettett ring, og spesielt en 5-, 6- eller 7-leddet ring. En slik ring kan bli fusjonert til en eller flere andre ringer. Ofte vil atomene som kopler A og B være karbonatomer. Det er foretrukket at en eller flere av atomkarbonene som kopler A og B bærer substituentter i tillegg til A eller B.

Substituentgruppene innbefatter de som kan substituere R^1 , som definert ovenfor. Det er fordelaktig at hvilke som helst slike substituentgrupper blir valgt slik at de er grupper som ikke koordinerer med metallet M. Foretrukne substituentter innbefatter halogen, cyano, nitro, sulfonyl, hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl og heterosyklisk grupper som definert ovenfor. Mest foretrukne substituentter er C_{1-6} alkylgrupper, og fenylogrupper. Det er mest foretrukket at A og B er koplet med to karbonatomer og spesielt en eventuelt substituert etylgruppe. Når A og B er koplet med to karbonatomer kan de to karbonatomene som kopler A og B omfatte del av en aromatisk eller alifatisk syklisk gruppe, spesielt en 5-, 6- eller 7-leddet ring. En slik ring kan bli fusjonert til en eller flere andre slike ringer. Spesielt foretrukket er utførelsesformer hvor E representerer en 2 karbonatomseparasjon og en eller flere av karbonatomene bærer en eventuelt substituert arylgruppe som definert ovenfor eller E er et 2 karbonatomseparasjon som omfatter en syklopentan eller sykloheksan ring, eventuelt fusjonert til en fenyling.

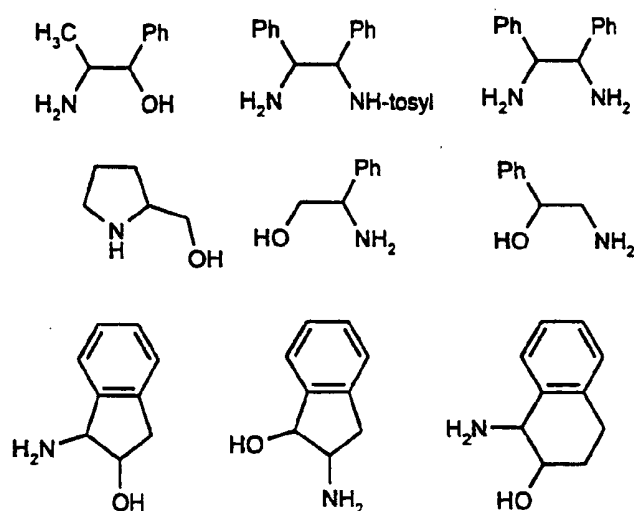
E omfatter fortrinnsvis en del av en forbindelse som har minst ett stereospesifikt senter. Hvor hvilket som helst eller alle 2, 3 eller 4 atom atomene som kopler A og B er substituert for å definere minst ett stereospesifikt senter på en eller flere av disse atomene, er det foretrukket at minst en av de stereospesifikke sentrene er beliggende på atomet ved siden av enten gruppe A eller B. Når minst ett slikt stereospesifikt senter er tilstede er det fortrinnsvis tilstede i en enantiomerisk rensset tilstand.

Når B er $-O-$ eller $-OH$, og det ved siden av liggende atomet i E er karbon, er det foretrukket at B ikke danner en del av karboksylisk gruppe.

Forbindelser som kan bli representert ved A-E-B, eller hvorifra A-E-B kan bli dannet ved deprotonering, er ofte aminoalkoholer, inkludert 4-aminoalkan-1-ol, 1-aminoalkan-4-ol, 3-aminoalkan-1-ol, 1-aminoalkan-3-ol og spesielt 2-aminoalkan-1-ol, 1-aminoalkan-2-ol, 3-aminolakan-2-ol og 2-aminolakan-3-ol og spesielt 2-aminoetanoler eller 3-aminopropanoler eller er diaminer, inkludert 1,4-diaminolkaneer, 1,3-diaminoalkaner, spesielt 1,2- eller 2,3-diaminoalkaner og spesielt etylendiaminer. Ytterligere aminoalkoholer som kan bli representert ved A-E-B er 2-aminosyklopentanoler og 2-aminosykloheksanoler, fortrinnsvis fusjoner til en fenyling. Ytterligere diaminer som kan bli representert ved A-E-B er 1,2-diaminosyklopentaner og

1,2-diaminosykloheksaner, fortrinnsvis fusert til en fenyling. Aminogruppene kan fortrinnsvis bli N-tosylert. Når et diamin er representert ved A-E-B er fortrinnsvis minst en aminogruppe N-tosylert. Aminoalkoholer eller diaminer er fortrinnsvis substituerte, spesielt på koplingsgruppen, E, med minst en alkylgruppe, så som en C₁₋₄ alkyl, og spesielt en metylgruppe, eller minst en arylgruppe, spesielt en fenylgruppe.

Spesifikke eksempler på forbindelser som kan bli representert ved A-E-B og protonerte ekvivalenter som de kan bli avledet fra er:



Det er foretrukket at enantiomeriske og/eller diastereomeriske rensede former av disse blir anvendt. Eksempler innbefatter (1S,2R)-(+)-norefedrin, (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (1S,2R)-2-amino-1,2-difenyletanol, (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, N-tosyl-(1S,2R)-cis-1-amino-2-indanol, (1R,2S)-(-)-norefedrin, (S)-(+)-2-amino-1-fenyletanol, (1R,2S)-2-amino-1,2-difenyletanol, (R)-(-)-2-pyrrolidinmetanol og (S)-(+)-2-pyrrolidinmetanol.

Metaller som kan bli representert ved M innbefatter metaller som har evne til å katalysere overføringshydrogeneringen. Foretrukne metaller innbefatter overgangsmetaller, fortrinnsvis metallene i gruppe VIII i den periodiske tabellen, spesielt ruthenium, rhodium eller iridium. Når metallet er ruthenium er det fortrinnsvis tilstede i valenstilstand II. Når metallet er rhodium eller iridium er det fortrinnsvis tilstede i valenstilstand III.

Anioniske grupper som kan bli representert ved Y innbefatter hydrid, hydroksy, hydrokarbyloksy, hydrokarbylamino og halogengrupper. Det er foretrukket når et halogen er representert ved Y at halogenet er klorid. Når en hydrokarbyloksy eller hydrokarbylaminogruppe er representert ved Y kan gruppen bli avledet fra deprotonering av hydrogendonøren anvendt i reaksjonen.

Basiske ligander som kan bli representert ved y innbefatter vann, C₁₋₄ alkoholer, C₁₋₈ primære eller sekundære aminer eller hydrogendonoren som er representert som er tilstede i reaksjonssystemet. En foretrukket basisk ligand representert ved Y er vann.

Det er mest foretrukket at naturen til A-E-B, R⁷ og Y blir valgt slik at katalysatoren er kiral. Når dette er tilfellet blir en enantiomerisk og/eller diastereomerisk renset form fortrinnsvis anvendt. Slike katalysatorer blir fortrinnsvis anvendt i asymmetriske overføringshydrogeneringsprosesser. I mange utførelsesformer blir kiraliteten til katalysatoren avledet fra naturen til A-E-B.

Fremgangsmåten blir fortrinnsvis utført i nærvær av en base, spesielt når Y ikke er et ledig sete. pK_a til basen er fortrinnsvis minst 8,0, spesielt minst 10,0.

Hensiktsmessige baser er hydroksider, alkoksider og karbonater av alkalimetaller; tertiære aminer og kvaternære ammoniumforbindelser. Foretrukne baser er natrium 2-propoksid og trietylamin. Når hydrogendonoren ikke er en syre kan mengden av anvendt base være opp til 5,0, vanligvis opp til 3,0, ofte opp til 2,5 og spesielt i området 1,0 til 3,5 mol av katalysatoren. Vesentlig overskudd av base anvendt av Noyori et al. ser ut til å være unødvendig. Når hydrogendonoren er en syre blir katalysatoren fortrinnsvis kontaktet med en base før innføring av hydrogendonoren. I et slikt tilfelle er molforholdet mellom base og katalysator før innføring av hydrogendonoren ofte fra 1:1 til 3:1, og fortrinnsvis omtrent 1:1.

Til tross for at gassformig hydrogen kan være tilstede blir fremgangsmåten normalt drevet i fravær av gassformig hydrogen pga at det ser ut til å være unødvendig.

Fravær av oksygen er ikke vesentlig. Dette er blitt vist ved å utføre fremgangsmåten med spyling av reaktorblandingen med ren oksygen: opprinnelig omdanningsrate var 500 t⁻¹ og i løpet av 2 timer ble en 40% omdanning oppnådd. Bedre resultater er derimot oppnådd under en inert atmosfære med opprinnelige rater på f.eks 1080 t⁻¹ i

statisk nitrogen og 1500 t^{-1} med nitrogenspyling. Fremgangsmåten blir fortrinnsvis utført i vesentlig fravær av karbondioksid.

Når produktene fra dehydrogeneringen av hydrogendonoren er flyktig, f.eks koker ved under 100°C er fjerning av dette flyktige produktet foretrukket. Fjerningen kan bli ledsaget av anvendelse av inert gassspyling. Det er mer foretrukket at fjerningen blir oppnådd ved destillering, fortrinnsvis ved mindre enn atmosfærisk trykk. Når redusert trykkdestillasjon blir anvendt er trykket ofte ikke mer enn 500 mmHg, vanligvis ikke mer enn 200 mmHg, fortrinnsvis i området fra 5 til 100 mmHg, og mest foretrukket fra 10 til 80 mmHg.

Det er foretrukket at fremgangsmåten blir utført ved temperaturer i området på fra minus 78 til pluss 150°C , fortrinnsvis fra minus 20 til pluss 110°C og mer foretrukket er fra minus 5 til pluss 60°C . Den opprinnelige konsentrasjonen til substratet, en forbindelse med formel (1), er fortrinnsvis i området 0,05 til 1,0 og for hensiktsmessig drift i stor skala kan en f.eks være opp til 6,0, mer foretrukket 0,75 til 2,0 på et molart basis. Det molare forholdet mellom substrat og katalysator er fortrinnsvis ikke mindre enn 50:1 og kan være opp til 50000:1, fortrinnsvis mellom 250:1 og 5000:1, og mer foretrukket mellom 500:1 og 2500:1. Hydrogendonoren blir fortrinnsvis anvendt i et molart overskudd i forhold til substratet, spesielt fra 5 til 20 ganger eller, hvis hensiktsmessig, høyere, f.eks opp til 500 ganger. Reaksjonstidene er vanligvis i området fra 1,0 min til 24 t, spesielt opp til 8 t og hensiktsmessig omtrent 3 t. Det ser ut som om vesentlig kortere tider enn de som er beskrevet i ovennevnte publikasjoner er mulig ifølge oppfinnelsen. Etter reaksjonen blir blandingen opparbeidet ifølge standard prosedyrer. Et reaksjonsoppløsningsmiddel kan være tilstede, f.eks acetonitril eller, hensiktsmessig, hydrogendonor når hydrogendonoren er flytende ved reaksjonstemperaturen, spesielt når hydrogendonoren er en primær eller sekundær alkohol eller et primært eller sekundært amin. Vanligvis er det foretrukket å drive dette i vesentlig fravær av vann, men vann ser ikke ut til å inhibere reaksjonen. Dersom hydrogendonoren eller reaksjonsoppløsningsmiddelet ikke er blandbart med vann og ønsket produkt er oppløselig med vann kan det være ønskelig å ha vann tilstede som en andre fase som ekstraherer produktet og skyver likevekten og forhindrer tap av produktoptisk

renhet når reaksjonen forløper. Konsentrasjonen til substrater kan bli valgt for å optimalisere reaksjonstiden, utbytte og enantiomerisk overskudd.

Ifølge en annen utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en katalysator med generell formel:



hvor

R^7 er en eventuelt substituert syklopentadienylgruppe;

A er $-NR^8-$, NR^9- , $-NHR^8$ eller $-NR^8R^9$ hvor R^8 er H, $C(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , $C(O)NR^{10}R^{14}$, $C(S)NR^{10}R^{14}$, $C(=NR^{14})SR^{15}$ eller $C(=NR^{14})OR^{15}$, R^9 og R^{10} hver uavhengig er en eventuell substituert hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklylgruppe, og R^{14} og R^{15} er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe som definert for R^{10} ;

B er $-O-$, $-OH$, OR^{11} , $-S-$, $-SH$, SR^{11} , $-NR^{11}-$, $-NR^{12}-$, $-NHR^{12}$ eller $-NR^{11}R^{12}$ hvor R^{12} er H, $C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , $C(O)NR^{13}R^{16}$, $C(S)NR^{13}R^{16}$, $(C=NR^{16})SR^{17}$ eller $(C=NR^{16})OR^{17}$, R^{11} og R^{13} er hver uavhengig en eventuelt substituert hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklylgruppe, og R^{16} og R^{17} er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe som definert for R^{13} ;

E er en koplingsgruppe som omfatter del av en forbindelse som har minst et stereospesifikt senter og hvor A og B er koblet gjennom 2, 3 eller 4 atomer, idet nevnte atomer er usubstituerte eller substituerte med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, nitro, hydroksy, amino, tiol, acyl, hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl, heterosyklyl, hydrokarbyloksy, mono- eller di-hydrokarbylamino, hydrokarbyltio, estere, karbonater, amider, sulfonyl og sylfonamido-grupper;

M er et overgangsmetall fra gruppe VIII; og

Y er en anionisk gruppe, en basisk ligand eller et ledig sete;

forutsatt at (i) når Y ikke er et ledig sete bærer minst én av A eller B et hydrogenatom og (ii) når B er $-O-$ eller $-OH$, er B ikke del av en karboksylatgruppe.

I katalysatorene ifølge foreliggende oppfinnelse kan A, E, B, M, R⁷ og Y være som beskrevet ovenfor for overgangshydrogeneringsfremgangsmåten.

Den katalytiske arten er antatt å være vesentlig som representert i ovennevnte formel. Den kan bli anvendt som et oligomer eller metatesisk produkt, på en fast bærer eller kan bli dannet in situ.

I visse utførelsesformer er det fortrinnsvis blitt oppdaget at visse katalysatorer er foretrukket i overføringshydrogeneringen av visse substrattyper. Katalysatorer hvor A-E-B er avledet fra aminoalkoholer, spesielt norefedrin og cis-aminoindanol, er foretrukket i overføringshydrogenering av aldehyder og ketoner for å tilveiebringe alkoholer. M er også rhodium (III) og R⁷ er pentametylsyklopentadienyl. Isopropanol blir fortrinnsvis anvendt som hydrogendonor og natriumisopropoksid blir anvendt som en base. Katalysatorer hvor A-E-B er avledet fra N-tosyldiaminer er foretrukket i overføringshydrogeneringsreaksjoner av iminer og iminiumsalter. M er også rhodium (III) og R⁷ er pentametylsyklopentadienyl. Videre er natriumisopropoksid eller trietylamin ofte anvendt som en base. Når forbindelsen med formel (1) er et imin blir en blanding av maursyre og trietylamin fortrinnsvis anvendt som hydrogendonor og når forbindelsen med formel (1) er et fordannet iminiumsalt, fortrinnsvis et trifluoracetat-salt, er isopropanol fortrinnsvis anvendt som hydrogendonor.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre fremgangsmåte for fremstilling av en katalysator ifølge et hvilket som helst av kravene 16-23, kjennetegnet ved at den omfatter omsetning av et metall syklopentadienylhalidkompleks med en forbindelse med formel A-E-B eller en protonert ekvivalent som den kan bli avledet fra. Metall syklopentadienylhalidkomplekset har fortrinnsvis formelen [MR⁷Z₂]₂, hvor M og R⁷ er som definert ovenfor, og Z er et halid, fortrinnsvis klorid.

For fremstilling av katalysatorene ifølge foreliggende oppfinnelse er et oppløsningsmiddel fortrinnsvis tilstede. Egnede reaksjonstemperaturer er i området 0-100, fortrinnsvis 20-70°C, som ofte gir reaksjonstider på 0,5-5,0 t. Etter at reaksjonen er fullført kan katalysatoren om ønskelig bli isolert, men blir hensiktsmessig lagret som løsning eller anvendt kort tid etter preparering derav. Løsningen kan inneholde hydrogendonoren og denne, dersom den er sekundær alkohol, kan være tilstede i eller

anvendt som oppløsningsmiddel for trinnene (a) og/eller (b). Prepareringen og etterhåndteringen bør fortrinns være under en inert atmosfære og spesielt i karbondioksid og oksygenfrie betingelser.

Katalysatoren eller katalysatorløsningen blir generelt behandlet med base enten like før anvendelsen i en overføringshydrogeneringsreaksjon, eller i løpet av anvendelsen. Dette kan bli oppnådd ved tilsetning av base til katalysatoren i løsningen, eller til forbindelsen med formel (1) i løsningen, eller ved tilsetning til overføringshydrogeneringsreaksjonen.

Overføringshydrogeneringen kan bli oppnådd ved overføring av løsningen av katalysatoren til en løsning av substratet, en forbindelse med generell formel 1. Alternativt kan en løsning av substratet bli tilsatt til en løsning av katalysatoren. Base kan bli tilsatt på forhånd til katalysatorløsningen og/eller substratløsningen eller kan bli tilsatt senere. Hydrogendonoren kan dersom den ikke allerede er tilstede i katalysatorløsningen bli tilsatt til substratløsningen, eller kan bli tilsatt til reaksjonsblandingen.

Oppfinnelsen er illustrert i følgende eksempler.

Dersom annet ikke er angitt er % omdanninger og % enantiomerisk overskudd (e.e.) bestemt ved GC.

Eksempel 1

Fremstilling av katalysator og reduksjon av acetofenon

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂ **	0,0254 g	618,08	1,0	41,2 µmol
(1S,2R)-(+)-Norefedrin	0,0209 g	151,21	3,36	138,2 µmol
2-propanol (vannfri)	100 ml	60,10	31677	1,305 mol
KOH 0,1M i 2-propanol	3,3 ml	56,11	4,01	0,33 mmol
Acetofenon	2,06 g	120,15	209	17 mmol

Anmerkninger: ** oppnådd fra STREM Chemicals

Før reaksjonen ble oppløsningsmiddelet avgasset:

100 ml vannfritt 2-propanol ble tilsatt med sprøyte til en forseglet ren tørr rundbunnet flaske og avgasset i vakuum ved under 20°C i 30 min.

(a) Fremstilling av katalysator

(+)-norefedrin og rhodiumforbindelse ble veid inn i en ren, tørr Schlenk-flaske. Flasken ble satt lokk på med en "Suba-seal" (RTM). Innholdet ble evakuert, deretter spylt ved romtemperatur med 15 nitrogenskift. Deretter ble 2-propanol (20 ml) tilsatt med kanyle. Toppen av flasken ble lukket og flasken ble dreid helt til utgangs-faststoffene var blitt løst opp. Resultatet var en oransje-farvet supernatant og et mørkt, fast stoff. Flasketoppen ble på ny åpnet, en strøm av nitrogen ført inn og innholdet av flasken oppvarmet ved 60°C i 2 t 5 min. Katalysatoren ble undersøkt ved 30 min intervaller. Ved hvert intervall var det en mørkebrun løsning med et svart, fast stoff i bunnen.

(b) Hydrogenering

Acetofenon ble løst opp i 2-propanol (80 ml) og deretter avgasset i 40 min. Denne løsningen ble tilsatt til den katalysator-inneholdende flasken med kanyle, etterfulgt av tilføring med sprøyte av avgasset 0,1M løsning av KOH i 2-propanol. Blandingen ble latt stå ved romtemperatur, prøver ble tatt i intervaller og undersøkt ved gaskromatografi. Ved drift i liten skala ble reaksjonsblandingen ikke spylt med nitrogen, men spyling ville ha blitt anvendt ved produksjon i stor skala. Resultater for produksjon av (R)-1-fenyletanol var:

	omdanning %	ee%
1 t	92	84

Omdanningstall, integrert over 1 t var 189 t⁻¹.

Eksempel 2

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂ (1R,2S)-(+)-cis	6,2 g	618,08	1,0	10,1 μmol
1-amino-2-indanol	1,64 mg	149,19	1,09	11 μmol
Acetofenon	2,06 g	120,15	1547	17 mmol
2-propanol			129974	

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelse og (1R,2S)-(+)-cis-2-aminoindanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (50 ml) under nitrogen, oppvarmet til 60°C og holdt ved 60°C i 1 t og deretter avkjølt ved romtemperatur. Resulterende oransje-rød løsning av katalysator: [(+)-cis-(1R)-amino-(2S)-hydroksyindanyl]-[(μ⁵)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering

Katalysatorløsningen ble tilsatt til en avgasset 0,1M løsning av KOH i 2-propanol, etterfulgt av en løsning av acetofenon i 2-propanol. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 t, deretter opparbeidet ved nøytralisering med fortennet saltsyre og konsentrert ved vakuumdestillering. Resten ble fortennet med etylacetat og vasket med et likt volum mettet natriumklorid. Det organiske laget ble separert, tørket over magnesiumsulfat, separert fra det faste stoffet og befridd for oppløsningsmiddel for å tilveiebringe rå (S)-1-fenyletanol (1,76 g). Utbytte 84%, ee 89%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 324 t⁻¹.

Eksempel 3

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,3 g	618,08	1,0	10,2 μmol
(1S,2R)-(-)-cis				
1-amino-2-indanol	3,1 mg	149,19	2,0	20,8 μmol
Acetofenon	1,29 g	120,15	1039	10,6 mmol
2-propanol			63857	

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen ble suspendert i 50 ml 2-propanol og avgasset ved 3 vakuumsykluser og nitrogenspyling. Blandingen ble oppvarmet for å forsiktig tilbakestrømme dette helt til det faste stoffet var blitt oppløst og deretter avkjølt til romtemperatur. (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble tilsatt til løsningen med omrøring. Blandingen ble avgasset ved sykluser med vakuum og nitrogenspyling og varmet ved 30°C i 30 min. Den resulterende oransje-røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ⁵)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

...

(b) Hydrogenering

Acetofenon ble tilsatt til katalysatorløsningen. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. Natrium 2-propoksid (0,25 ml av friskdannet 0,1M løsning i 2-propanol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 t og tatt prøve av: 57% acetofenon var blitt reagert for tilveiebringning av (R)-1-fenyletanol ee 79%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 241 t⁻¹.

Eksempel 4

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Ir(Cp*)Cl ₂]**	7,1 mg	796,71	1,0	8,9 μmol
(1R,2S)-(+)-cis				
1-amino-2-indanol	1,64 mg	149,19	1,23	11 μmol
Acetofenon	2,06 g	120,15	1908	17 mmol
2-propanol			146550	

** oppnådd fra STREM Chemicals

(a) Fremstilling av katalysator

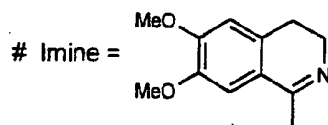
Iridiumforbindelse og (1R,2S)-(+)-cis-2-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (50 ml) under nitrogen, oppvarmet til 60°C og holdt ved 60°C i 1 t, deretter avkjølt ved romtemperatur. Resulterende oransje-rød løsning av katalysator: [(+)-cis-(1R)-amino-(2S)-hydroksyindanyl]-[(μ5)-pentametylsyklopentadienyl]-iridiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering

Katalysatorløsningen ble tilsatt til en avgasset 0,1M løsning av KOH i 2-propanol, etterfulgt av en løsning av acetofenon i 2-propanol. Blandingen ble varmet til 60°C og omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 1 t, deretter opparbeidet ved nøytralisering med fortdynnet saltsyre og konsentrert ved vakuumdestillering. Resten ble fortdynnet med etylacetat og vasket med et likt volum mettet vandig natriumklorid. Det organiske laget ble separert, tørket over magnesiumsulfat, separert fra det faste stoffet og befridd for oppløsningsmiddel for å tilveiebringe rå (S)-1-fenyletanol (0,9 g). Utbytte 43%, ee 80%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 410 t⁻¹.

Eksempel 5

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,2 mg	618,08	1,0	10 µmol
(1S,2R)-2-amino-1,2-difenyletanol	4,3 mg	213,28	2,01	20,1 µmol
Trietylamin	7 µl	101,19		
#Imin	53 mg	205,26	26	0,26 mmol
CF ₃ CO ₂ H	20 µl	114,02		0,26 mmol
2-propanol	11 ml		144000	

**(a) Fremstilling av katalysator**

(1S,2R)-2-amino-1,2-difenyletanol (Aldrich: 4,3 mg, 20,1 µmol) ble løst opp i 2-propanol (10 ml) i en liten beholder med magnetisk rører spylt med nitrogen. Rhodiumforbindelsen (6,2 mg, 10 µmol) ble tilsatt til løsningen, sammen med trietylamin (7 µl). Løsningen ble varmet til 60°C i 45 min hvorpå den ble brun. Den resulterende løsningen av katalysatoren: [(1S)-amino-(2R)-hydroksydifenyletyl]-[(mu5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble anvendt direkte i følgende reaksjon.

(b) Hydrogenering

Iminiumtrifluoracetat ble dannet ved tilsetning av trifluoreddiksyre (20 µl, 0,26 mmol) til iminet (53 mg, 0,26 mmol) i 2-propanol (1 ml). Denne løsningen ble tilsatt til katalysatorløsningen og oppvarmet ved 60°C i 20 t. Etter stopping i vandig syre ble den vandige løsningen gjort basisk før ekstrahering inn i metylenklorid og produktet ble analysert ved ¹Hn.m.r. og funnet å være 54% av ønsket produkt, idet det gjenværende var imin utgangsmaterialet.

Eksempel 6

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,2 mg	618,08	1,0	9,73 μmol
N-tosyl-(1S,2R)-cis-1-amino-2-indanol	6,8 mg	303,38	2,3	22,4 μmol
2-propanol	1 ml			
Trietylamin	7 μl	101,19		
#Imin	40 mg	205,26		0,195 mmol
CF ₃ CO ₂ H	15 μl			0,195 mmol

(a) Fremstilling av katalysator

N-tosyl-(1S,2R)-cis-1-amino-2-indanol (6,8 mg, 22,4 μmol) ble løst opp i 2-propanol (1 ml) i en liten nitrogenspylt beholder med magnetisk rører. Rhodiumforbindelsen (6,2 mg, 9,73 μmol) ble tilsatt til løsningen, som deretter ble varmet til 60°C i t. Trietylamin (7 μl) ble tilsatt. Farven på løsningen skiftet fra oransje til fiolett. Løsningen ble opprettholdt ved 60°C i ytterligere 20 min og deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende løsningen av katalysatoren: [N-tosyl-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ⁵)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble lagret under nitrogen.

(b) Hydrogenering

Iminiumtrifluoracetat ble dannet ved tilsetning av trifluoreddiksyre (15 μl, 0,195 mmol) til iminet (40 mg, 0,195 mmol) i 2-propanol (1 ml). Katalysatorløsningen ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet ved 60°C i 16 t. Etter stopping i vandig natriumbikarbonat og ekstrahering i metylenklorid ble produktet analysert ved ¹Hn.m.r. og funnet å være 42% av ønsket produkt. Det gjenværende var imin utgangsmaterialet.

Eksempel 7

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,2 mg	618,08	1,0	10,2 µmol
N-tosyl-(1R,2R)-1,2-difenyletylendiamin	7,3 mg	366,48	1,93	20 µmol
Trietylamin	6 µl	101,19	4,18	43 µmol
2-propanol	10 ml	60,1		
CH ₃ CN	6,4 ml	41,05		
#Imin	109 mg	205,26		0,53 mmol
Trietylamin/ maursyre 2:5	0,25 ml			

(a) Fremstilling av katalysator

N-tosyl-(1R,2R)-1,2-difenyletylendiamin (7,3 mg, 20 µmol) og rhodiumforbindelsen (6,3 mg, 10,2 µmol) ble suspendert i 2-propanol (10 ml) i en liten nitrogenspylt beholder. Trietylamin (6 µl) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 55°C helt til alt fast stoff var løst opp og deretter oppvarmet til 80°C i 30 min og deretter avkjølt til romtemperatur. Resulterende løsning av katalysator: [N-tosyl-(1R)-amino-(2R)-aminodifenyletyl]-[(µ5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble lagret under nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 266:1]

En del (8 ml) av ovennevnte katalysatorløsning ble plassert i en beholder og oppløsningsmiddel avdampet ved påføring av vakuum. Resten ble på ny oppløst i acetonitril (6,4 ml) og avgasset med nitrogen. En nitrogenspylt beholder ble tilført iminet (109 mg, 0,53 mmol) og 0,8 ml av katalysatorløsningen etterfulgt av en 2:5 trietylamin:maursyreblending (0,25 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 60°C i 1 t, stoppet ved tilsetning av vann og deretter ekstrahert inn i metylenklorid, tørket over magnesiumsulfat og råproduktet analysert ved ¹HNMR som viste å være >95% av ønsket amin. Kiralt skift: ¹Hn.m.r. viste at aminet var 74,8% ee.

Eksempel 8

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6 mg	618,08	1,0	9,7 μmol
(1S,2R)-(-)-cis				
1-amino-2-indanol	3,2 mg	149,19	2,1	22,1 μmol
Acetofenon	0,126 g	120,15		1 mmol
2-butanol	20 ml	74,12		0,22 mol

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-butanol (20 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Den gule blandingen ble oppvarmet til 35°C i 0,5 t hvorpå farven ble intensivert til oransje/rød og deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende oransje/røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ5)-penta-metylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 539:1]

Acetofenon (0,126 g, 1 mmol) ble tilsatt til den tørre beholderen. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoksid-løsning 25 μl 0,25M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 t. Dette ga (R)-1-fenyletanol. Utbytte 66,2%, ee 87%. Opprinnelig omdanningstall, integrert over 1 t var 574 t⁻¹.

Eksempel 9

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,1 mg	618,08	1,0	9,9 μmol
(1S,2R)-(-)-cis				
1-amino-2-indanol	3 mg	149,19	2,03	20 μmol
Acetofenon	1,089 g	120,15		9,1 mmol
2-butanol	20 ml	74,12		0,22 mol

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-butanol (20 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble tilført nitrogen i 30 min. Den gule blandingen ble oppvarmet til 35°C i 20 min hvorpå farven ble intensivert til oransje/rød og deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende oransje-røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ⁵)-penta-metylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 460:1]

Natrium 2-propoksid (0,45 ml 0,2M løsning i 2-propanol) ble tilsatt katalysator-løsningen. Etter 2 min ble acetofenon (1,0889 g, 0,1 mmol) tilsatt. Blandingene ble omrørt under vakuüm ved 35°C i 1,5 t, deretter oppvarmet for å opprettholde en temperatur mellom 40-45°C i 4 t. Dette ga (R)-1-fenyletanol. Utbytte 87,1%, ee 87%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 1502 t⁻¹.

Eksempel 10

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	5,9 mg	618,08	1,0	9,57 μmol
(1S,2R)-(-)-cis- 1-amino-2-indanol	3,1 mg	149,19	2,17	20,8 μmol
α-tetralon	0,5 ml	146,19	393	3,76 mmol
2-propanol	50 ml	60,1		0,653 mol

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (50 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble tilført nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 35°C i 10 min. Den resulterende oransje løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering

Natrium 2-propoksid (0,385 ml 0,1M løsning i 2-propanol) ble tilsatt katalysatorløsningen etterfulgt av α-tetralon (0,5 ml, 3,76 mmol). Blandingen ble omrørt under vakuum (80 mmHg) ved 35°C i 2 t, etter den første timen ble flasken igjen fylt med nitrogen og tilstrekkelig 2-propanol ble tilført for å kompensere for volumet fjernet ved destillering. Dette ga (R)-1-tetralol. Utbytte 98,4%, ee 95,7%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 185 t⁻¹.

Eksempel 11

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	24,4 mg	618,08	1,0	39,48 μmol
(1R,2S)-(-)- norefedrin	12,1 mg	151,21	2,03	80 μmol
α-tetralon	5 ml	146,19	952	37,6 mmol
2-propanol	125 ml	60,1		1,63 mol

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1R,2S)-(-)-norefedrin ble suspendert i avgasset 2-propanol (75 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble tilført nitrogen i 30 min. Blanding-
en ble oppvarmet til 35°C i 30 min. Den resulterende oransje løsningen av
katalysatoren: [(-)-(1R,2S)-norefedrinyl]-[(μ₅)-pentametylsyklopentadienyl]-
rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller
nitrogen.

(b) Hydrogenering

Natrium 2-propoksid (1,55 ml 0,1M løsning i 2-propanol) ble tilsatt katalysator-
løsningen og trykket redusert (40-80 mmHg). α-tetralon (5 ml, 37,6 mmol) i 2-
propanol (75 ml) ble deretter tilsatt over en periode på 15 min. Blandingen ble omrørt
under vakuum (40-80 mmHg) ved 35°C i 24 t, ved timers intervaller ble flasken
tilbakefylt med nitrogen og tilstrekkelig 2-propanol ble tilført for å kompensere for
volumet fjernet ved destillering. Dette ga (S)-1-tetralol. Utbytte 96%, ee 96,2%.
Omdanningstallet, integrert over 1 t var 382 t⁻¹.

Eksempel 12

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	26,4 mg	618,08	1,0	42,7 μmol
(1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol	13,4 mg	149,19	2,1	89,8 μmol
Acetofenon	5 ml	120,15		42,9 mmol
2-propanol	270 ml			

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (20 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 40-50°C i 30 min og i løpet av denne tiden ble farven intensivert til mørk rød og deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 5018:1]

Acetofenon (5 ml, 42,9 mmol) ble tilsatt til en tørr Schlenck-flaske inneholdende 250 ml 2-propanol. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoksidløsning (0,3 ml 0,1M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved 18°C under vakuum (28 mmHg) i 5 t. Dette ga (R)-1-fenyletanol. Utbytte 74%, ee 86,6%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 1947 t⁻¹.

Eksempel 13

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,2 mg	618,08	1,0	10 μmol
(1S,2R)-(-)-cis- 1-amino-2-indanol	4,3 mg	149,19	2,88	28,8 μmol
<i>p</i> -metylacetofenon	0,280 g	134,18		2,1 mmol
2-propanol				

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (10 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 90°C i 20 min hvorpå farven ble intensivert til oransje/rød og avkjølt til romtemperatur. Den resulterende oransje/røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ⁵)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 523:1]

p-metylacetofenon (0,28 g, 2,1 mmol) ble tilsatt til en tørr beholder. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoksid-løsning (90 μl 0,1M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 t. Dette ga 1-(*p*-metylphenyl)etanol. Utbytte 56,8%, ee 56%.

Opprinnelig omdanningstall, integrert over 1 t var 1064 t⁻¹.

Eksempel 14

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,2 mg	618,08	1,0	10 µmol
(1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol	4,3 mg	149,19	2,88	28,8 µmol
<i>p</i> -trifluormetylacetofenon	0,384 g	188,15		2 mmol
2-propanol				

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (10 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 90°C i 20 min og i løpet av denne tiden ble farven intensivert til oransje/rød, deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende oransje/røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(µ5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 498:1]

p-trifluormetylacetofenon (0,384 g, 2 mmol) ble tilsatt til en tørr beholder. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoxsidløsning (90 µl 0,1M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 t. Dette ga 1-(*p*-trifluormetylphenyl)etanol. Utbytte 96,7%, ee 73,8%. Opprinnelig omdanningstall, integrert over 1 t var 412 t⁻¹.

Eksempel 15

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂ (1S,2R)-(-)-cis-	6,2 mg	618,08	1,0	10 µmol
1-amino-2-indanol	3,3 mg	149,19	2,2	22,1 µmol
<i>p</i> -kloracetofenon	0,162 g	154,6	517	1,05 mmol
2-propanol				

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (10 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 90°C i 20 min, hvorpå farven ble intensivert til oransje/rød, deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende oransje/røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(µ5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 524:1]

p-kloracetofenon (0,162 g, 1,05 mmol) ble tilsatt til en tørr beholder. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoksid-løsning (50 µl 0,1M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 19 t. Dette ga 1-(*p*-klorfenyl)etanol. Utbytte 90,6%, ee 71,6%. Opprinnelig omdanningstall, integrert over 1 t var 846 t⁻¹.

Eksempel 16

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	6,2 mg	618,08	1,0	10 µmol
(1S,2R)-(-)-cis- 1-amino-2-indanol	3,3 mg	149,19	2,2	22,1 µmol
<i>o</i> -kloracetofenon	0,160 g	154,6		1 mmol
2-propanol				

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (10 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 90°C i 20 min, hvorpå farven ble intensivert til oransje/rød, deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende oransje/røde løsningen av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(µ5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold 517:1]

o-kloracetofenon (0,16 g, 1 mmol) ble tilsatt til en tørr beholder. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoksidløsning (50 µl 0,1M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 19 t. Dette ga 1-(*o*-klorfenyl)etanol. Utbytte 94,3%, ee 69,1%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 195 t⁻¹.

Eksempel 17

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Ir(Cp*)Cl ₂] ₂ (1S,2R)-(+)- norefedrin	32,8 mg	796,67	1,0	41,2 µmol
acetofenon	2 ml	120,15	413	17 µmol
2-propanol	100 ml			

(a) Fremstilling av katalysator

Iridiumforbindelsen og (+)-norefedrin ble suspendert i avgasset 2-propanol (20 ml) under nitrogen, og reaksjonen spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 60°C i 90 min, deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende løsningen av katalysatoren: [(+)-(1S,2R)-norefedrinyll]-[(µ5)-pentametylsyklopentadienyl]-iridiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering

Acetofenon (2 ml, 17 mmol) ble løst opp i 2-propanol (80 ml) og spylt med nitrogen. Deretter ble katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av kaliumhydroksidløsning (3,3 ml 0,1M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 10 t. Dette ga 1-fenyletanol. Utbytte 68%, ee 49%. Opprinnelig omdanningstall, integrert over 1 t var 318 t⁻¹.

Eksempel 18

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	1 g	618,08	1,0	1,62 mmol
(1S,2R)-(-)-cis- 1-amino-2-indanol	0,5 g	149,19	2,08	3,36 mol
Tetralon	200 ml	146,19	928	1,5 mol
2-propanol	10 l			

(a) Fremstilling av katalysator

2-propanol (9,5 l) ble tilført til en 20 l reaksjonsflaske som var deoksygenert og tilbakefylt med nitrogen. Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-2-aminoindanol ble tilsatt til beholderen med omrøring og blandingen ble deoksygenert og tilbakefylt med nitrogen. Den oransje suspensjonen ble oppvarmet til 35°C helt til det ble dannet en klar, rød løsning av katalysatoren: [(-)-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ 5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble dannet.

(b) Hydrogenering

Tetralon (200 ml, 1,5 mmol) ble tilsatt til katalysatorløsningen, etterfulgt av 2-propanol (0,5 l). Trykket ble redusert (28,5 mmHg) og deretter ble en natrium 2-propoksidløsning (120 ml 0,1M løsning i 2-propanol) tilført. Blandingene ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 4,5 t og i intervaller på en time ble flasken tilbakefylt med nitrogen og tilstrekkelig 2-propanol ble tilsatt for å kompensere for volumet fjernet ved destilleringen. Dette ga (R)-1-tetralol. Utbytte 96,9%, ee 86,9%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 358 t⁻¹.

Eksempel 19

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂	1 g	618,08	1,0	1,62 mmol
(1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol	0,49 g	149,19	2,04	3,31 mol
Acetofenon	179 ml	120,15	920	1,49 mol
2-propanol	10 l			

(a) Fremstilling av katalysator

2-propanol (9,5 l) ble tilført til en 20 l reaksjonsflaske som var deoksygenert og tilbakefylt med nitrogen. Rhodiumforbindelsen og (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol ble tilsatt til beholderen med omrøring og blandingen ble deoksygenert og tilbakefylt med nitrogen. Den oransje suspensjonen ble oppvarmet til 35°C helt til en klar, rød løsning av katalysatoren: [(-)-cis-(1S)-amino-(2R)-hydroksyindanyl]-[(μ⁵)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid var blitt dannet.

(b) Hydrogenering

Acetofenon (200 ml, 1,5 mmol) ble tilsatt til katalysatorløsningen, etterfulgt av 2-propanol (0,5 l). Trykket ble redusert (28,5 mmHg) og deretter ble en natrium 2-propoksidløsning (120 ml 0,1M løsning i 2-propanol) tilført. Blandingens ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2,5 t og i intervaller på en time ble flasken tilbakefylt med nitrogen og tilstrekkelig 2-propanol ble tilsatt for å kompensere for volumet fjernet ved destilleringen. Dette ga (R)-1-fenyletanol. Utbytte 99,6%, ee 82,9%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 454 t⁻¹.

Eksempel 20

Reaktant	Anvendt	Mol vekt	Mol forhold	
[Rh(Cp*)Cl ₂] ₂ (1R,2S)-(-)- 2-amino-1,2- difenyletanol	6,3 mg	618,08	1,0	10 μmol
Acetofenon	0,120 g	120,15	490	0,99 mmol
2-propanol				

(a) Fremstilling av katalysator

Rhodiumforbindelsen og (1R,2S)-(-)-2-amino-1,2-difenyletanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (20 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 80°C i 30 min og deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende løsningen av katalysatoren: [(-)-(2S)-amino-(1R)-hydroksydifenyletyl]-[(μ5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering

Acetofenon (0,12 g, 0,99 mmol) ble tilsatt til en tørr beholder. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoksidløsning (50 μl 0,01M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 t. Dette ga 1-fenyletanol. Utbytte 90,7%, ee 66%. Omdanningstallet, integrert over 1 t var 826 t⁻¹.

Eksempel 21

Reaktant	Anvendt	Mol vekt		Mol forhold
$[\text{Rh}(\text{Cp}^*)\text{Cl}_2]_2$	6,2 mg	618,08	1,0	10,4 μmol
(S)-(+)-2-amino- 1-fenyletanol	2,7 mg	137,18	1,96	19,7 μmol
Acetofenon 2-propanol	0,140 g	120,15		1,17 mmol

(a) Fremstilling av katalysator

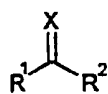
Rhodiumforbindelsen og (S)-(+)-2-amino-1-fenyletanol ble suspendert i avgasset 2-propanol (20 ml) under nitrogen, og reaksjonen ble spylt med nitrogen i 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 80°C i 30 min og deretter avkjølt til romtemperatur. Den resulterende løsningen av katalysatoren: [(+)-(2)-amino-(1S)-hydroksydifenyletyl]-[(μ 5)-pentametylsyklopentadienyl]-rhodiumklorid ble ført til neste stadium, men kunne bli lagret under argon eller nitrogen.

(b) Hydrogenering [Substrat: Katalysatorforhold: 580:1]

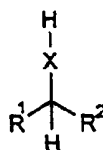
Acetofenon (0,14 g, 1,17 mmol) ble tilsatt til en tørr beholder. Deretter ble en porsjon (2 ml) av katalysatorløsningen tilsatt etterfulgt av natrium 2-propoksidløsning (50 μl 0,1M løsning i 2-propanol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 t. Dette ga 1-fenyletanol. Utbytte 62,4%, ee 77,4%. Opprinnelig om-danningstall, integrert over 1 t var 487 t^{-1} .

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for overføringshydrogenering av en forbindelse med formel (1) for å fremstille en forbindelse med formel (2)



(1)



(2)

hvor:

X er CR^3R^4 , NR^5 , $(\text{NR}^5\text{R}^6)^+\text{Q}^-$; O eller S;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 hver uavhengig er et hydrogenatom, en eventuelt substituert hydrokarbyl, en perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklgruppe, en eller flere av R^1 & R^2 , R^1 & R^3 , R^2 & R^4 , R^3 & R^4 , R^1 & R^5 , R^2 & R^6 og R^5 & R^6 er eventuelt koplet på en slik måte at de danner en eventuelt substituert ring(er); og

Q^- er et anion;

karakterisert ved at den omfatter omsetning av forbindelsen ifølge formel (1) med en hydrogendonor i nærvær av en katalysator, idet katalysatoren har generell formel:



hvor:

R^7 er en eventuelt substituert syklopentadienylgruppe;

A er $-\text{NR}^8-$, NR^9- , $-\text{NHR}^8$ eller $-\text{NR}^8\text{R}^9$ hvor R^8 er H, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, SO_2R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$, $\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{SR}^{15}$ eller $\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{OR}^{15}$, R^9 og R^{10} hver er uavhengig en eventuelt substituert hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklgruppe, og R^{14} og R^{15} er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe som definert for R^{10} ;

B er -O-, -OH, OR¹¹, -S-, -SH, SR¹¹, -NR¹¹-, -NR¹²-, -NHR¹² eller -NR¹¹R¹² hvor R¹² er H, C(O)R¹³, SO₂R¹³, C(O)NR¹³R¹⁶, C(S)NR¹³R¹⁶, (C=NR¹⁶)SR¹⁷ eller (C=NR¹⁶)OR¹⁷, R¹¹ og R¹³ er hver uavhengig en eventuelt substituert hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklylgruppe, og R¹⁶ og R¹⁷ er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe som definert for R¹³;

E er en koplingsgruppe;

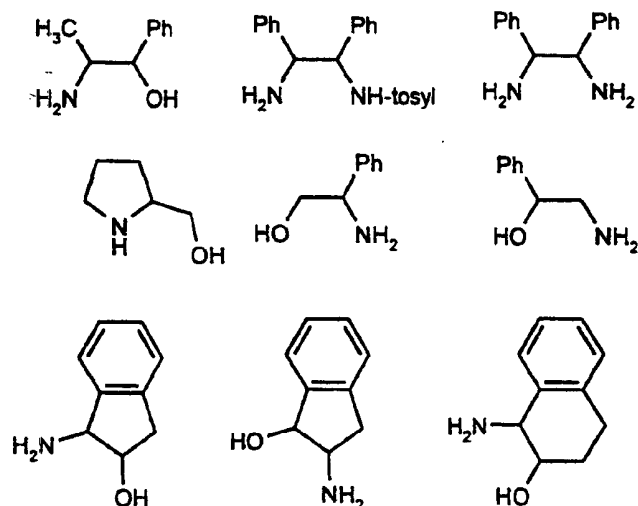
M er et metall som har evne til å katalysere overføringshydrogenering; og

Y er en anionisk gruppe, en basisk ligand eller et ledig sete;

forutsatt at når Y ikke er et ledig sete bærer minst en av A eller B et hydrogenatom.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen ifølge formel (1) er et keton, et imin eller et iminiumsalt.
3. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 eller 2, karakterisert ved at M er en gruppe VIII overgangsmetall, spesielt ruthenium, rhodium eller iridium.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at R⁷ er en syklopentadienylgruppe substituert med mellom 3 og 5 substituent, fortrinnsvis 5 substituent, og spesielt en pentametyl-syklopentadienylgruppe.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at A-E-B er, eller er avledet fra, en aminoalkohol eller et diamin, fortrinnsvis valgt fra en eventuelt substituert 2-aminoetanol, en eventuelt substituert 3-aminopropanol og et eventuelt substituert etylendiamin.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, karakterisert ved at hvilket som helst av A eller B bærer en acyl- eller sulfonylgruppe, fortrinnsvis en toluensulfonyl-, metansulfonyl-, trifluormetansulfonyl eller acetylgruppe.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, karakterisert ved at A-E-B er, eller er avledet fra, en av følgende:



8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst foregående krav, karakterisert ved at forbindelsen ifølge formel (1) er prokiralt og katalysatoren er kiral, en enantiomerisk og/eller diastereomerisk renset form av katalysatoren blir anvendt, hvorved forbindelsen med formel (1) blir asymmetrisk hydrogenert.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, karakterisert ved at A-E-B omfatter minst ett stereospesifikt senter.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, karakterisert ved at hydrogen donoren blir valgt fra hydrogen, primære og sekundære alkoholer, primære og sekundære aminer, karboksylsyrer og estere derav og aminsalter, lett dehydrogenerbare hydrokarboner, rene reduksjonsmidler og en hvilken som helst kombinasjon derav.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, karakterisert ved at hydrogen-
donoren er propan-2-ol, butan-2-ol eller en blanding av trietylamin og maursyre.
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11,
karakterisert ved at produktene fra dehydrogeneringen av hydrogen-
donoren blir fjernet ved vakuumdestillering.
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12,
karakterisert ved at et keton med formel (1) blir overføringshydrogenert i
nærvær av en katalysator hvor A-E-B er, eller er avledet fra, en aminoalkohol.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 12, karakterisert ved at et imin
eller iminiumsalt ifølge formel (1) blir overføringshydrogenert i nærvær av en
katalysator hvor A-E-B er, eller er avledet fra, et N-tosyldiamin.
15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene,
karakterisert ved at fremgangsmåten blir utført i nærvær av en base med en
 pK_a på minst 8,0.
16. Katalysator, karakterisert ved at den har generell formel:



hvor

R^7 er en eventuelt substituert syklopentadienylgruppe;

A er $-NR^8-$, NR^9- , $-NHR^8$ eller $-NR^8R^9$ hvor R^8 er H, $C(O)R^{10}$, SO_2R^{10} ,
 $C(O)NR^{10}R^{14}$, $C(S)NR^{10}R^{14}$, $C(=NR^{14})SR^{15}$ eller $C(=NR^{14})OR^{15}$, R^9 og R^{10} hver
uavhengig er en eventuell substituert hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl eller en
eventuelt substituert heterosyklgruppe, og R^{14} og R^{15} er hver uavhengig hydrogen
eller en gruppe som definert for R^{10} ;

B er -O-, -OH, OR¹¹, -S-, -SH, SR¹¹, -NR¹¹-, -NR¹²-, -NHR¹² eller -NR¹¹R¹² hvor R¹² er H, C(O)R¹³, SO₂R¹³, C(O)NR¹³R¹⁶, C(S)NR¹³R¹⁶, (C=NR¹⁶)SR¹⁷ eller (C=NR¹⁶)OR¹⁷, R¹¹ og R¹³ er hver uavhengig en eventuelt substituert hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl eller en eventuelt substituert heterosyklylgruppe, og R¹⁶ og R¹⁷ er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe som definert for R¹³;

E er en koplingsgruppe som omfatter del av en forbindelse som har minst et stereospesifikt senter og hvor A og B er koblet gjennom 2, 3 eller 4 atomer, idet nevnte atomer er usubstituerte eller substituerte med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, nitro, hydroksy, amino, tiol, acyl, hydrokarbyl, perhalogenert hydrokarbyl, heterosyklyl, hydrokarbyloksy, mono- eller di-hydro-karbylamino, hydrokarbyltio, estere, karbonater, amider, sulfonyl og sylfonamido-grupper;

M er et overgangsmetall fra gruppe VIII; og

Y er en anionisk gruppe, en basisk ligand eller et ledig sete;

forutsatt at (i) når Y ikke er et ledig sete bærer minst én av A eller B et hydrogenatom og (ii) når B er -O- eller -OH, er B ikke del av en karboksylatgruppe.

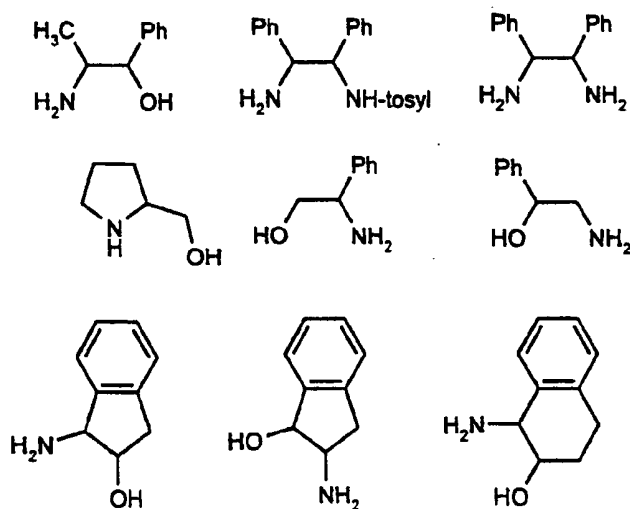
17. Katalysator ifølge krav 16, karakterisert ved at M er ruthenium, rhodium eller iridium.

18. Katalysator ifølge et av kravene 16 eller 17, karakterisert ved at R⁷ er en syklopentadienylgruppe substituert med mellom 3 og 5 substituenten, fortrinnsvis 5 substituenten, og spesielt en pentametylsyklopentadienylgruppe.

19. Katalysator ifølge hvilket som helst av kravene 16 til 18, karakterisert ved at A-E-B er avledet fra en aminoalkohol eller et diamin, fortrinnsvis en eventuelt substituert 2-aminoetanol, en eventuelt substituert 3-amino-propanol eller et eventuelt substituert etylendiamin.

20. Katalysator ifølge krav 19, karakterisert ved at en eller begge av A eller B, når en aminogruppe, bærer en acyl- eller sulfonylgruppe, fortrinnsvis en toluensulfonyl-, metansulfonyl-, trifluormetansulfonyl- eller acetylgruppe, spesielt en trifluoracetyl- eller p-toluensulfonylgruppe.

21. Katalysator ifølge krav 19, karakterisert ved at A-E-B er, eller er avledet fra, en av de følgende:



22. Katalysator ifølge et hvilket som helst av kravene 16-21, karakterisert ved at katalysatoren er kiral, og oppløste former derav.

23. Katalysator ifølge krav 22, karakterisert ved at A-E-B omfatter minst ett stereospesifikt senter.

24. Fremgangsmåte for fremstilling av en katalysator ifølge et hvilket som helst av kravene 16-23, karakterisert ved at den omfatter omsetning av et metall syklopentadienylhalidkompleks med en forbindelse med formel A-E-B eller en protonert ekvivalent som den kan bli avledet fra.