

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-41**
(22) Přihlášeno: **06.07.2001**
(30) Právo přednosti: **07.07.2000 NL 1015655**
(40) Zveřejněno: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)
(47) Uděleno: **14.08.2013**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **25.09.2013**
(Věstník č. 39/2013)
(86) PCT číslo: **PCT/NL2001/000517**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/004466**

(11) Číslo dokumentu:

304 071

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
B01J 23/46 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 400 892 A; GB 1 341 857 A.

N. Sewald a kol.: „Enantioselective copper(I) catalyzed 1,4-addition of diethylzinc to nitroolefins“, Tetrahedron: Assymetry, vol. 9, Issue 8, 1998-04-24, str. 1341-1344.

(73) Majitel patentu:

DSM IP Assets B.V., Heerlen, NL

(72) Původce:

Van Den Berg Michel, Groningen, NL

Feringa Ben, Paterswolde, NL

Minnaard Adriaan Jacobus, Zuidhorn, NL

De Vries Johannes Garardus, Maastricht, NL

(74) Zástupce:

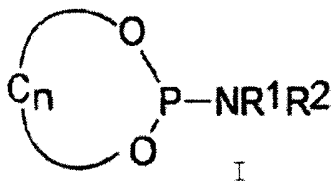
Společná advokátní kancelář Všecka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Michal Havlík, Hálkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Katalyzátor pro asymetrickou hydrogenaci a
asymetrickou přenosovou hydrogenaci**

(57) Anotace:

Katalyzátor pro asymetrickou (přenosovou) hydrogenaci reprezentovaný obecným vzorcem $ML_aX_bS_c$, ve kterém M je přechodný kov, který je vybrán ze skupiny zahrnující rhodium a ruthenium; X je protiion; a S je ligand; a se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 3; b a c každý navzájem na sobě nezávisle se pohybují v rozmezí od 0 do 2, přičemž L je chirální ligand obecného vzorce I, ve kterém C_n , R^1 a R^2 a n mají význam uvedený v textu. Dále je popsán způsob asymetrické (přenosové) hydrogenace olefinicky nenasycené sloučeniny, při němž se používá zmíněný katalyzátor.



CZ 304071 B6

Katalyzátor pro asymetrickou hydrogenaci a asymetrickou přenosovou hydrogenaciOblast techniky

5

Vynález se týká katalyzátoru pro asymetrickou (přenosovou) hydrogenaci, který obsahuje sloučeninu přechodného kovu a chirální ligand.

10

Dosavadní stav techniky

Tyto katalyzátory jsou z dosavadního stavu techniky známy, viz například publikace *G. Franció, F. Faraone a W. Leitner, Angewandte Chemie, Int. Ed. 2000, 39, 1428–1430*. V této publikaci se popisuje použití bidentátních fosfinfosforamiditových ligandů pro asymetrickou hydrogenaci substituovaných olefinů, které mají enantioselektivitu až 98,8 %.

15

Nevýhoda těchto katalyzátorů známých z dosavadního stavu techniky spočívá v tom, že tyto použité ligandy se obecně připravují prostřednictvím mnoha reakčních stupňů, přičemž mnoho z nich probíhá s malým výtěžkem. To znamená, že uvedené ligandy jsou mimořádně drahé. Další nevýhoda těchto ligandů obsahujících fosfinovou část spočívá v tom, že jsou relativně citlivé na působení kyslíku, což způsobuje problémy při manipulaci s těmito ligandy v praktických podmínkách.

20

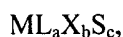
25

Podstata vynálezu

Předmětný vynález se týká katalyzátoru obsahujícího přechodný kov a chirální ligand, přičemž tento použitý ligand je možno připravit jednoduchým způsobem v jednom stupni nebo ve dvou stupních z běžně obchodně dostupných výchozích materiálů.

30

Podle vynálezu je toho dosaženo vyvinutím katalyzátoru reprezentovaného obecným vzorcem



35

ve kterém:

M je přechodný kov, který je vybrán ze skupiny zahrnující rhodium a ruthenium,

X je protiion a

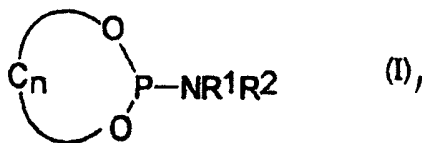
S je ligand,

40

a se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 3,

b a c každý navzájem na sobě nezávisle se pohybují v rozmezí od 0 do 2,

který je charakteristický tím, že L je chirální ligand obecného vzorce I



45

ve kterém:

C_n společně s dvěma O-atomy a P-atomem tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný kruh obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž v případě, že tento kruh obsahuje 4 C atomy, potom tyto případně mohou dva a dva tvořit část arylové skupiny nebo naftyllové skupiny,

5 R^1 a R^2 navzájem na sobě nezávisle každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 C atomů, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu obsahující 1 až 20 C atomů, kde R^1 a/nebo R^2 může být případně substituován jednou nebo více hydroxyskupinami, alkoxyskupinami, nitrilovými skupinami nebo karboxylesterovými skupinami, nebo halogeny nebo R^1 a R^2 mohou tvořit společně s N-atomem, ke kterému jsou připojeny, heterocyklický kruh;

a n je celé číslo 2, 3 nebo 4.

15 Ve výhodném provedení podle vynálezu R^1 a R^2 navzájem na sobě nezávisle každý představuje alkylovou skupinu, například alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zejména 1 až 3 atomy uhlíku, nejvýhodněji C_1 a C_2 představují methylovou skupinu. Alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina a alkarylová skupina ve výhodném provedení podle vynálezu obsahují 1 až 20 atomů uhlíku, přičemž tyto skupiny mohou být případně substituovány, například jednou nebo více hydroxyskupinami, alkoxyskupinami, nitrilovými skupinami nebo karboxylesterovými skupinami nebo halogeny, přičemž R^1 a R^2 mohou být součástí polymerního řetězce.

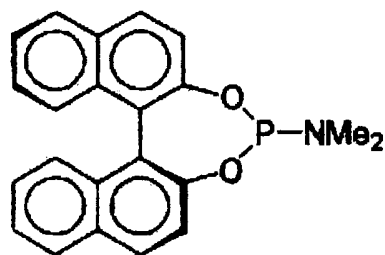
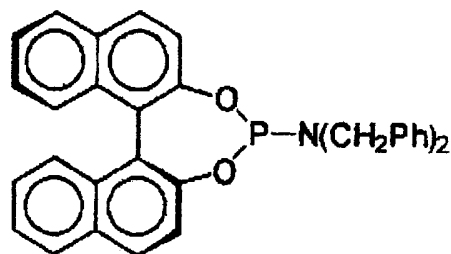
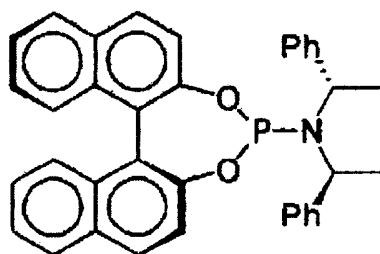
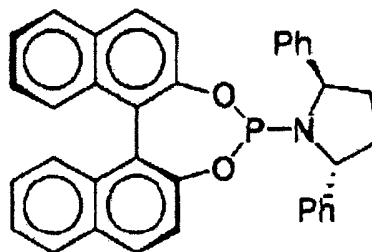
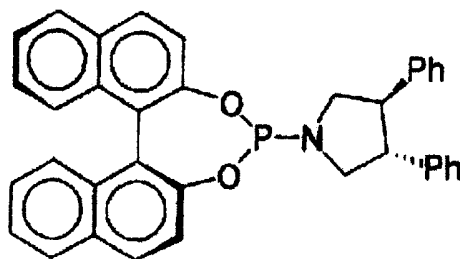
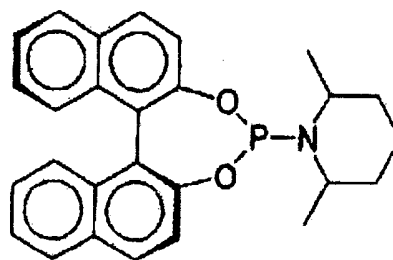
25 Podle předmětného vynálezu bylo zcela neočekávatelně zjištěno, že při použití těchto monodentátních ligandů obecného vzorce I, které je možno připravit velice jednoduchým způsobem, se dosáhne vysoké enantiomerní selektivity (enantioselektivity). Tato skutečnost je o to víc překvapující z toho důvodu, že je všeobecně známo, že k dosažení vysoké enantiomerní selektivity je zapotřebí použít bidentátních ligandů. Další výhoda těchto katalyzátorů podle předmětného vynálezu spočívá v tom, že reakční rychlost se zvyšuje se zvyšujícím se tlakem, aniž by došlo ke zmenšení enantiomerní selektivity. Výsledkem je to, že je potřebné menší množství katalyzátoru nebo je možno dosáhnout rychlejší reakce. Další výhoda spočívá v tom, že ligandy podle předmětného vynálezu nejsou prakticky citlivé na působení kyslíku. Při použití katalyzátoru podle předmětného vynálezu je možno získat při provádění asymetrické (přenosové) hydrogenace prochirální sloučeniny enantiomerně obohacených sloučenin s hodnotou e.e. větší než 95 %, ve výhodném provedení větší než 98 %.

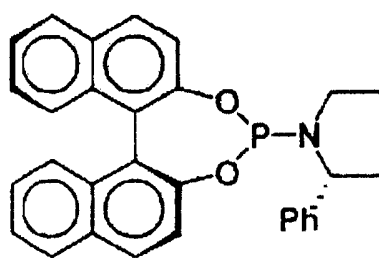
35 Katalyzátor podle předmětného vynálezu reprezentovaný obecným vzorcem $ML_aX_bS_c$ může být neutrální, aniontový nebo kationtový. Tento katalyzátor podle předmětného vynálezu může sestávat z předem vytvořeného komplexu obecného vzorce $ML_aX_bS_c$. Tyto komplexy je možno připravit reakcí chirálního ligandu s prekurzorem katalyzátoru. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu se ovšem tento katalyzátor připraví *in situ* přidáním chirálního ligandu do roztoku prekurzoru katalyzátoru, který může obsahovat ligand, který je snadno odstraněn hydrogenací. Množství opticky aktivního ligandu, který se takto přidává, se může pohybovat například v rozmezí od 0,5 do 5 ekvivalentů, vztaženo na kov, ve výhodném provedení v rozmezí od 1 do 3,5 ekvivalentu. Ve výhodném provedení podle vynálezu se použije malého přebytku opticky aktivního ligandu vzhledem k požadovanému množství opticky aktivního ligandu v katalyzátoru. Optimální poměr opticky aktivního ligandu ke kovu v katalyzátoru se může lišit podle použitého opticky aktivního ligandu a podle kovu, přičemž tento poměr je možno snadno určit na základě provedených experimentálních pokusů.

50 Takto získaný katalyzátor je možno aktivovat hydrogenací (předřazenou hydrogenací) provedenou před přidávkou substrátu. Podle předmětného vynálezu bylo zjištěno, že bez provedení tohoto předběžného zpracování katalyzátoru podle vynálezu je možno dosáhnout stejné nebo dokonce ještě vyšší enantiomerní selektivity.

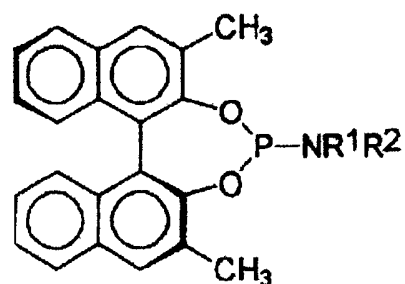
Jako příklad vhodných prekurzorů katalyzátoru je možno uvést následující prekurzory (COD = 1,5-cyklooktadien, nbd = norbornadien, L = ligand I, S = ligand definovaný dále):
 $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{ClO}_4$, $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_n$, $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$,
 $\text{Ru}(\text{OAc})_3$, $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Jako příklady předem vytvořených komplexů je možno uvést
 5 $\text{RhL}_2(\text{CH}_3\text{OH})\text{BF}_4$, $\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2\text{BF}_4$, $\text{RuL}_2(\text{OAc})$, RuL_2Br_2 , $\text{Ru}(\text{methylallyl})_2\text{L}_2$, $\text{Ru}(\text{eta-6-benzen})\text{L}_2\text{Br}_2$,
 $\text{Ru}(\text{eta-5-cyklopentadienyl})\text{L}_2\text{Cl}$, RuL_2Cl_2 , $\text{Ru}(1,2\text{-difenyl-1,2-diaminoethan})\text{-LCl}_2$.

V uvedeném chirálním ligandu L obecného vzorce I, C_n a/nebo R^1 a/nebo R^2 jsou chirální jednotky nebo představují část chirální jednotky. Ve výhodném provedení podle vynálezu C_n znamená
 10 chirální substituovaný řetězec obsahující 4 atomy uhlíku (řetězec se 4 případně substituovanými atomy uhlíku) nebo převážně jednu konfiguraci, například s enantiomerním přebytkem větším než 95 %, zejména s enantiomerním přebytkem větším než 99 %, nejvýhodněji s enantiomerním přebytkem 99,5 %.
 15 Ve výhodném provedení podle vynálezu C_n společně s dvěma O-atomy a P-atomem tvoří sedmičlenný kruh obsahující 4 atomy uhlíku, přičemž dva a dva tvoří aryllovou skupinu nebo naftyllovou skupinu. Příklady vhodných chirálních ligandů podle vynálezu jsou následující:

(1)_I(2)_I(3)_I(4)_I(5)_I(6)_I

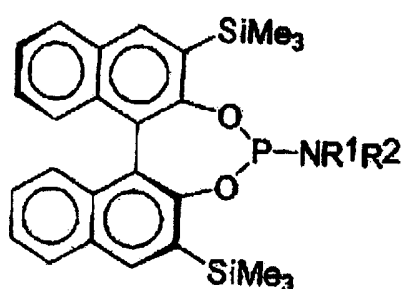


(2a),



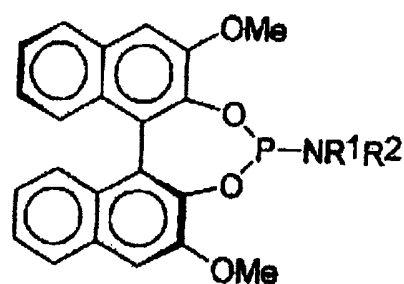
(7)

(R¹ a R² mají stejný význam jako je uvedeno výše),



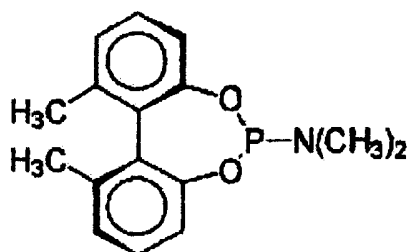
(8)

(R¹ a R² mají stejný význam jako je uvedeno výše),

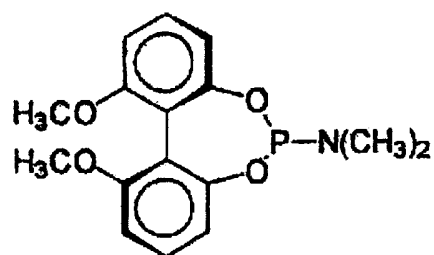


(9)

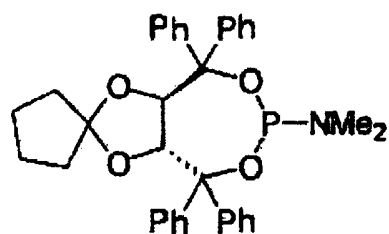
(R¹ a R² mají stejný význam jako je uvedeno výše),



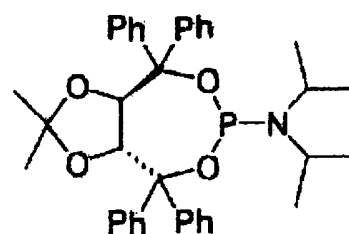
(10),



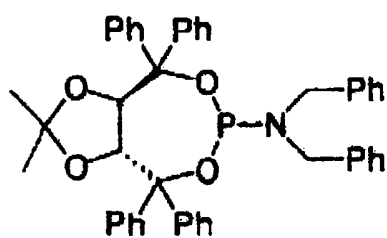
(11),



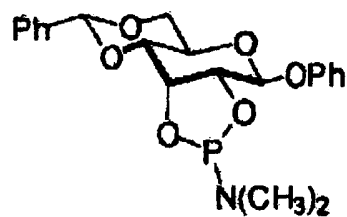
(12),



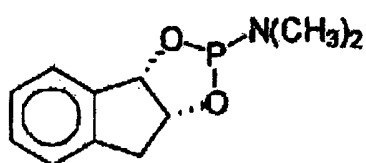
(13),



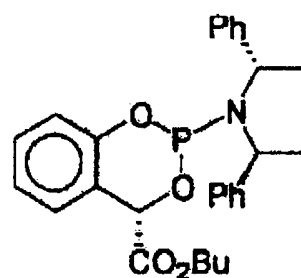
(14),



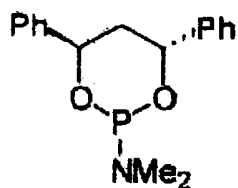
(15),



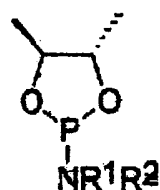
(16),



(17),

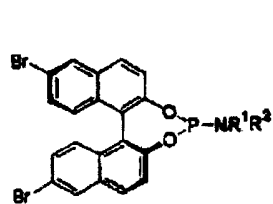


(18),



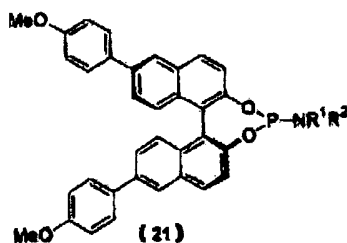
(19)

(R¹ a R² mají stejný význam jako je uvedeno shora),



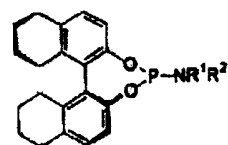
(20)

(R¹ a R² mají stejný význam jako je uvedeno shora),



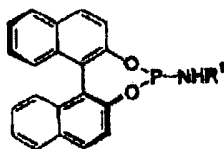
(21)

(R¹ a R² mají stejný význam jako je uvedeno shora),

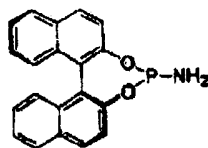


(22)

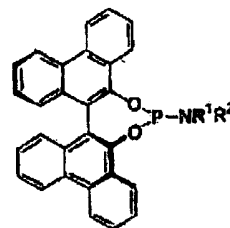
(R¹ a R² mají stejný význam jako je uvedeno shora),



(23)



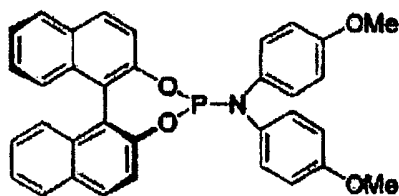
(24)



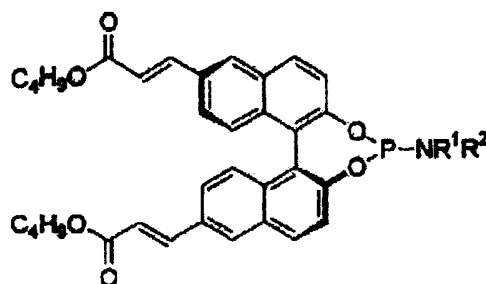
(25)

(R¹ má stejný význam
jako je uvedeno
shora),

(R¹ a R² mají stejný
význam jako je uvedeno
shora),



(26)

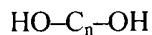


(27)

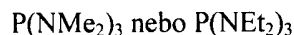
(R¹ a R² mají stejný
význam jako je uvedeno
shora).

V této souvislosti je třeba poznamenat, že v případech, kdy je zastoupen jeden enantiomer, je
5 podobně rovněž využitelný i druhý enantiomer.

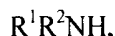
Tyto výše uvedené ligandy obecného vzorce I je možno připravit jednoduchým způsobem,
například postupem popsáným v publikaci: *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*
10 *Band XII/2.. Organische phosphorverbindungen. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, Teil 2 (4th*
ed.), str. 99–105. Výhodný postup přípravy uvedených sloučenin je založen na reakci sloučeniny



se sloučeninou obecného vzorce
15

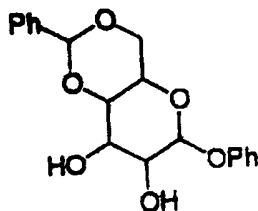


(ve kterých Me = methylová skupina, Et = ethylová skupina), přičemž potom následuje reakce se
20 sloučeninou obecného vzorce



ve výhodném provedení v rozpouštědle, jehož teplota tání je nižší než 80 °C, například v toluenu.
Jako příklad vhodných katalyzátorů k provedení poslední uváděné reakce je možno uvést chlorid
25 amonný, tetrazol nebo benzimidazoliumtriflát. Jako příklad výše uvedené sloučeniny HO-C_n-OH
je možno uvést chirální bisnaftoly, jako je například (R)- nebo (S)-1,1'-bis(2-naftol), chirální
bisfenoly, jako je například (R)- nebo (S)-6,6'-dimethoxy-2,2'-bisfenol, dále dioly, jako je

například (*R,R*)- nebo (*S,S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis(1,1-difeny)methanol (TAD-DOL), nebo (*S,R*)- nebo (*R,S*)-indan-1,2-diol, a dále 1,2-dioly a 1,3-dioly na bázi cukrů, jako jsou například dioly obecného vzorce



5

Jako příklad sloučenin obecného vzorce R^1R^2NH je možno uvést benzylamin, dibenzylamin, diisopropylamin, (*R*)- nebo (*S*)-1-methylbenzylamin, piperidin, morfolin, (*R,R*)- nebo (*S,S*)-bis-(1-methylbenzyl)amin.

10

Druhý výhodný postup přípravy je založen na reakci sloučeniny vzorce $HO-C_n-OH$ s chloridem fosforitým PCl_3 , přičemž potom následuje reakce se sloučeninou obecného vzorce R^1R^2NH , ve výhodném provedení v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například Et_3N , a v přítomnosti rozpouštědla, jako je například toluen. Jako příklad sloučenin vzorce $HO-C_n-OH$ je možno uvést v principu stejné sloučeniny, jako bylo uvedeno výše v souvislosti s prvním výhodným postupem přípravy uvedených sloučenin. Jako příklad sloučenin obecného vzorce R^1R^2NH je možno uvést amoniak, benzylamin, dibenzylamin, diisopropylamin, (*R*)- nebo (*S*)-1-methylbenzylamin, piperidin, morfolin, (*R,R*)- nebo (*S,S*)-bis-(1-methylbenzyl)amin.

15

V případě, že katalyzátor podle předmětného vynálezu obecného vzorce $ML_aX_bS_c$ je kationtový, potom opačně nabitý ion X (protiion) je anion. Jako příklad vhodných aniontů je možno uvést Cl , Br , I , OAc , BF_4 , PF_6 , ClO_4 , *p*-toluensulfonát, benzensulfonát a tetrapentafluor-fenylboritan. Výhodně jsou v této souvislosti nekoordinální anionty. V případě, kdy je tento katalyzátor aniontový, potom X je kation. Jako příklad vhodných kationtů je možno uvést alkalické kovy, jako je například Li , Na nebo K , dále kovy alkalických zemin, jako je Mg nebo Ca , nebo amonný kation nebo alkyl-substituovaný amonný kation.

25

Ligand S může být chirální nebo nechirální. Jako vhodné ligandy S je možno uvést olefiny, jako je například anhydrid kyseliny maleinové nebo ethylen, dále dieny, jako je například 1,5-cyklo-oktadien, 1,3-butadien a 2,5-norbornadien, dále aromatické látky, jako je například benzen, hexamethylbenzen, cymen a kumen, dále eta-5 koordinované cyklopentadienylové ligandy, jako je například cyklopentadienyl a pentamethylcyklopentadienyl, a diaminy, jako je například 1,2-diaminoethan. Jako příklad chirálních ligandů S je možno uvést (*R,R*)-1,2-cyklohexandiamin, (*S,S*)-1,2-difeny-1,2-diaminoethan, (*S,S*)-1,2-dicyklohexyl-1,2-diaminoethan nebo (*S*)-1,1'-bis(*p*-methoxyfeny)-1,2-propandiamin.

35

Předmětný vynález se rovněž týká chirálních ligandů obecného vzorce I . Kromě toho se předmětný vynález rovněž týká použití katalyzátoru reprezentovaného obecným vzorcem

40



ve kterém

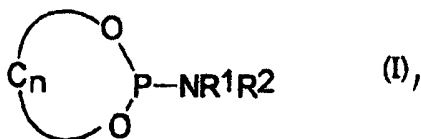
M je přechodný kov, který je vybrán ze skupiny zahrnující rhodium, iridium a ruthenium,

45 X je ion s opačným nábojem (protiion) a

S je ligand,

a se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 3,

b a c každý navzájem na sobě nezávisle se pohybují v rozmezí od 0 do 2,
přičemž L je chirální ligand obecného vzorce I



ve kterém:

C_n společně s dvěma O-atomy a P-atomem tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný kruh obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, a

R^1 a R^2 mají stejný význam jak bylo definováno shora,

pro asymetrickou hydrogenaci nebo asymetrickou přenosovou hydrogenaci například olefinů, ketonů, iminů a oximových derivátů. C_n a/nebo R^1 a/nebo R^2 jsou chirální jednotky nebo tvoří část chirálních jednotek. Jako příklad vhodných prekurzorů katalyzátorů, které společně s chirálním ligandem tvoří tento katalyzátor, je možno uvést

(COD = 1,5-cyklooktadien, nbd = norbornadien, L = ligand I podle předmětného vynálezu, S = ligand definovaný výše): $[Rh(COD)_2Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]BF_4$, $[Rh(nbd)_2]BF_4$, $[Rh(nbd)_2]ClO_4$, $[Ir(COD)Cl_2]_n$, $[Ir(COD)_2]X$ ($X = BF_4, PF_6, ClO_4, SbF_6, CF_3SO_3, B(C_6F_5)_4$), $[Ru(COD)Cl_2]_n$. Jako příklad těchto předem připravených komplexů je možno uvést $RhL_2(CH_3OH)_2BF_4$, $Rh(COD)L_2BF_4$, $RuL_2(OAc)_2$, RuL_2Br_2 , $Ru(methylallyl)_2L_2$, $Ru(eta-6-benzen)L_2Br_2$, $Ru(eta-5-cyklopentadienyl)L_2Cl$, $RuLSCl_2$, $Ru(1,2-difenyl-1,2-diaminoethan)LCl_2$, $IrL_2(CH_3OH)_2PF_6$ a $Ir(COD)L_2BF_4$.

Při přípravě uvedeného katalyzátoru je ve výhodném postupu molární poměr kovu k opticky aktivnímu ligandu v rozmezí od 2 : 1 do 1 : 10, podle ještě výhodnějšího provedení v rozmezí od 1 : 1 do 1 : 6. Výhodně se tento katalyzátor připraví *in situ*, což znamená ve stejné reakční nádobě, ve které se provádí asymetrická (přenosová) hydrogenační reakce, bez oddělování katalytického meziproduktu.

Vhodnými substráty pro asymetrickou (přenosovou) hydrogenaci jsou například prochirální olefinicky nenasycené sloučeniny, které jsou v kontextu popisu předmětného vynálezu pro jednoduchost označovány olefiny, zejména se jedná o alkylidenglycinové deriváty, například 2-acetylaminoskořicová kyselina, 2-benzoylaminoskořicová kyselina, 2-acetylaminoakrylová kyselina, N-acetyl-2-isopropylidenglycin, N-acetyl-2-cyklohexylidenglycin, N-acetyl-3'-methoxy-4-acetoxy-benzylidenglycin, 2-substituované kyseliny maleinové, jako je například 2-fenylmaleinová kyselina 2-methylmaleinová kyselina, deriváty alkylidenskořicové kyseliny, jako je například kyselina itakonová, 2-benzylidenskořicová kyselina, 2-isobutylidenskořicová kyselina, deriváty 1-substituované kyseliny akrylové, jako je například 1-(6'-methoxynaftyl)-akrylová kyselina, 1-(4'-isobutylfenyl)akrylová kyselina, 1-substituované kyseliny skořicové, jako je například 1-methylskořicová kyselina 1-(hydroxymethyl)-skořicová kyselina a 1-(chlor-methyl)-skořicová kyselina, a soli výše uvedených sloučenin, jako jsou například sodné soli, litné soli, tetraalkylamonné soli nebo trioktylamonné soli, a dále estery dikarboxylových kyselin, jako je například methylester, ethylester a t-butylester, přičemž je možno rovněž použít monoestery.

Dalšími vhodnými substráty jsou například enamidy, například 1-acetamidostyren, (Z)-2-acetyl-1-(p-methoxybenzyliden)-N-acetyl-1-(3',4'-dimethoxy-benzyliden)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, 1-benzylloxykarbonyl-4-t-butoxykarbonyl-2,3-dehydro-pipera-

zin-2-N-*t*-butylamid, dále enolethery, jako je například 5-methyliden-butyrolkaton, allyl-alkoholy, jako je například 3,7-dimethyl-2,7-oktadien-1-ol (geraniol), nerol, 4-hydroxy-2-cyklopentenon. Přehled různých asymetrických hydrogenací olefinů z poslední doby je uveden například v publikaci *J. M. Brown, Comprehensive Asymmetric Catalysis, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz a H. Yamamoto, vydavatel Springer, Berlín, 1999, Vol. I, str. 121–182.*

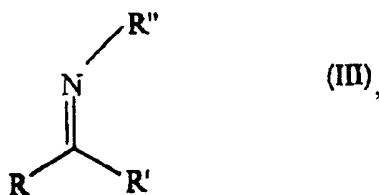
Dalšími vhodnými substráty jsou například prochirální ketony, které mají obecný vzorec II



ve kterém:

R a R' nejsou totožné, přičemž na sobě nezávisle každý znamená alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku nebo tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, kruh, přičemž je rovněž možné, aby R a R' obsahovaly jeden nebo více heteroatomů nebo funkčních skupin, například acetofenon, 1-acetonafton, 2-acetonafton, 3-chinuklidinon, 2-methoxycyklohexanon, 1-fenyl-2-butanon, benzylisopropylketon, benzylacetan, cyklohexylmethylketon, *t*-butylmethylketon, *t*-butylfenylketon, isopropylfenylketon, ethyl-(2-methylethyl)-keton, *o*-, *m*- nebo *p*-methoxyacetofenon, *o*-, *m*- nebo *p*-(fluor, chlor)acetofenon, *o*-, *m*- nebo *p*-kyanoacetofenon, *o*-, *m*- a/nebo *p*-trifluormethyl-acetofenon, *o*-, *m*- nebo *p*-nitroacetofenon, 2-acetylfluoren, acetylferrocen, 2-acetylthiofen, 3-acetylthiofen, 2-acetylpyrrol, 3-acetylpyrrol, 2-acetylfuran, 3-acetylfuran, 1-indanon, 2-hydroxy-1-indanon, 1-tetralon, *p*-methoxyfenyl-*p'*-kyanofenylbenzofenon, cyklopropyl-(4-methoxyfenyl)-keton, 2-acetylpyridin, 3-acetylpyridin, 4-acetylpyridin, acetylpyrazin, alfa-halogenketony, například alfachloracetofenon, alfa-ketokyseliny, jako je například kyselina pyrohroznová, kyselina fenylgloxalová, kyselina 4-fenyl-2-oxomáslenná, 3-oxo, 4,4-dimethylbutyrolakton a jejich estery a soli, beta-ketokyseliny, jako je například kyselina acetyloctová, kyselina 4-fenylacetyloctová a jejich estery a soli, diketony, například biacetyl, benzil, acetylaceton, hydroxyketony, například hydroxyaceton, benzoin a 1-fenyl-1-hydroxyaceton.

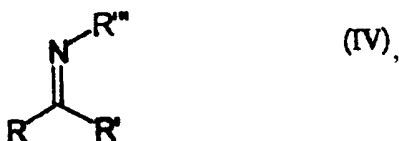
Dalšími prochirálními sloučeninami, které je možno použít pro asymetrickou (přenosovou) hydrogenační reakci jsou prochirální iminy, které mají obecný vzorec III



ve kterém:

R, R' a R'' například navzájem na sobě nezávisle každý představuje alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku nebo tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, kruh, přičemž je rovněž možné, aby R, R' a R'' obsahovaly jeden nebo více heteroatomů a funkčních skupin, a kromě toho R'' může rovněž znamenat skupinu, kterou je možno odštěpit, jako je například fosfínylová skupina, sulfonylová skupina nebo benzylová skupina. Jako příklad iminů je možno uvést iminy připravené z ketonů popisovaných výše a alkylaminy nebo arylaminy nebo deriváty aminokyselin, například amid aminokyselin, ester aminokyselin, peptid nebo polypeptid. Jako

- příklad vhodných alkylaminů nebo arylaminů je možno uvést benzylamin, například benzylamin nebo o-, m- nebo p-substituované benzylaminy, o-alkylbenzylamin, naftylamin, například naftylamin, 1,2,3,4,5,6,7 nebo 8-substituované naftylaminy, 1-(1-naftyl)alkylamin nebo 1-(2-naftyl)alkylamin nebo benzhydrolamin. Jako příklad vhodných iminů je možno uvést N-(2-ethyl-6-methylfenyl)-1-methoxy-acetonimin, 5,6-difluor-2-methyl-1,4-benzoxazin, 2-kyano-1-pyrrolin, 2-ethyloxykarbonyl-1-pyrrolin, 2-fenyl-1-pyrrolin, 2-fenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin, 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1-methylisochinolin, 1-(p-methoxybenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydroisochinolin, N-difenylfosfynyl-2-naftofenonimin nebo N-tosyl-tetralonimin.
- Mezi další prochirální sloučeniny, které je možno použít pro asymetrickou (přenosovou) hydrogenační reakci, patří prochirální oximy a jejich deriváty, které mají obecný vzorec IV



- ve kterém mají R a R' stejný význam jako bylo uvedeno shora, a R''' například znamená OH-skupinu, etherovou skupinu, acyloxyskupinu, sulfonyloxyskupinu. Jako příklad vhodných oximových derivátů je možno uvést acetofenoxim, N-acetoxy-p-methoxyacetofenonimin a O-methyl-p-chloracetofenonoxim.
- Tyto katalyzátory podle předmětného vynálezu je možno rovněž vhodně použít pro přípravu opticky aktivních sloučenin, přičemž se vychází z (racemické směsi enantiomerů) olefinů, ketonů, iminů nebo oximových derivátů, které obsahují chirální centrum kdekoli v molekule, přičemž jsou hydrogenovány jeden nebo dva enantiomery.
- Použití katalyzátorů podle předmětného vynálezu probíhá v přítomnosti jednoho nebo více vodíkových donorů, za které jsou v kontextu předmětného vynálezu považovány sloučeniny, které mohou určitým způsobem převádět vodík do substrátu. Vhodným vodíkovým donorem, který je možno použít v této souvislosti, je výhodně vodík, ovšem je možno rovněž použít alifatické nebo aromatické alkoholy obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, zejména sekundární alkoholy obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, například isopropanol nebo cyklohexanol, nebo nenasycené uhlovodíky obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, například 1,4-dihydrobenzen nebo hydrochinon, redukční cukry, například glukózu, nebo deriváty kyseliny mravenčí, jako je například mravenčan amonný, nebo je možno použít azeotropickou směs kyseliny mravenčí a triethylaminu.
- Molární poměr substrátu k vodíkovému donoru se ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu pohybuje v rozmezí od 1 : 1 do 1 : 100. Tlak vodíku se může pohybovat v širokém rozmezí, přičemž ve výhodném provedení, jestliže je požadováno rychlé provedení reakce nebo použití co možná nejmenšího množství katalyzátoru, se tento tlak volí co možná nejvyšší. Tlak vodíku se například pohybuje v rozmezí od 0,05 MPa do 20 MPa, ve výhodném provedení v rozmezí od 0,1 MPa do 10 MPa, zejména v rozmezí od 0,15 MPa do 8 MPa.

Při provádění asymetrické hydrogenace se ve výhodném provedení používá molárního poměru kovu, přítomného ve sloučenině přechodného kovu, k substrátu v rozmezí od 1 : 10 do 1 : 1 000 000, zejména je výhodný poměr 1 : 50 až 1 : 100 000.

Uvedený katalyzátor je možno případně přidávat v dimerní formě, přičemž se tato dimerní forma v následné fázi zcela nebo částečně změní *in situ* na monomerní formu.

Teplota, při které se tato asymetrická (přenosová) hydrogenace provádí, je obvykle kompromisem mezi reakční rychlostí a enantiomerní selektivitou, a ve výhodném provedení se tato teplota pohybuje v rozmezí od -20 do 120 °C, zejména v rozmezí od 0 do 60 °C. Tato asymetrická (pře-

nosová) hydrogenace se ve výhodném provedení podle vynálezu provádí s vyloučením kyslíku. Výhodně ani substrátu ani rozpouštědlo neobsahují kyslík, peroxidy nebo jiné oxidační látky.

Jako rozpouštědlo je možno použít alkoholy, estery, amidy, ethery, ketony, aromatické uhlovodíky a halogenované uhlovodíky. Výhodně se používá ethylacetát, 2-propanol, aceton, tetrahydrofuran (THF), dichlormethan, toluen nebo dibromethan. Rovněž je možno provádět asymetrickou (přenosovou) hydrogenaci v iontových rozpouštědlech, která jsou popsány v publikaci *T. Welton, Chem. Rev., 99, 2071–2083 (1999)*, přičemž tímto se oddělení produktu zjednoduší. V případě potřeby je možno zvýšit rozpustnost ligandu v iontové kapalině tak, že se tento ligand opatří polárními skupinami, jako jsou karboxylátové soli. V případech, kdy je substrát kapalina, se hydrogenace rovněž velmi výhodně provádí bez použití rozpouštědla. V případech, kdy se tento substrát a/nebo produkt špatně rozpouští v tomto rozpouštědle, je možno uvedenou asymetrickou (přenosovou) hydrogenaci rovněž provádět v suspenzi. V případě, že produkt vytváří suspenzi je jeho oddělení značně zjednodušeno.

Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu se tato (přenosová) hydrogenační reakce provádí bez předběžně provedené hydrogenace. Ovšem je rovněž možno před přidávkou substrátu aktivovat katalyzátor pro asymetrickou (přenosovou) hydrogenaci hydrogenací vodíkem nebo zpracováním redukčním činidlem, například borohydridem sodným NaBH_4 . Průběh této (přenosové) hydrogenační reakce je možno někdy rovněž urychlit přidávkou bazické látky, kyseliny, halogenidu nebo N-hydroxyimidu před provedením hydrogenace nebo během provádění hydrogenace. Mezi vhodné bazické látky pro tyto účely patří například triethylamin, DBU, a substituované nebo nesubstituované pyridiny a minerální bazické látky, jako je například KOTu nebo Cs_2CO_3 . Mezi vhodné kyseliny patří například kyselina bromovodíková a kyselina trifluoroctová. Mezi vhodné halogenidy patří například alkalické halogenidy nebo tetraalkylamoniumhalogenidy, jako je například jodid litný LiI , bromid litný LiBr , chlorid litný LiCl , jodid sodný NaI a tetrabutylamoniumjodid. Mezi vhodné N-hydroxyimidy patří například N-hydroxyftalimid.

Příklady provedení vynálezu

Postup podle předmětného vynálezu bude v dalším blíže vysvětlen s pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Příklad 1

Postup přípravy ligandu 1

Při provádění tohoto postupu bylo použito mírného proudu dusíku, přičemž pod touto atmosférou bylo přidáno 7 mililitrů (38 mmol) hexamethylfosfortriamidu k suspenzi obsahující 10,0 gramů S-(–)-1,1'-bi-2-naftolu (34,9 mmol) v 50 gramech suchého toluenu o teplotě 40 °C. Po 1 minutě získaný produkt začal krystalizovat. Po 5 hodinách byl pevný podíl oddělen odfiltrováním, pro-
myt toluenem a pentanem a usušen. Výtěžek: 11,0 gramů (30,6 mmol, 88 %) čistého produktu, zjištěno metodou TLC (chromatografie v tenké vrstvě, silikagel, $\text{EtOAc} : \text{hexan} = 1:1$, ^{31}P -NMR a ^1H -NMR).

Příklad 2

Postup přípravy ligandu 2

Podle tohoto postupu byla použita suspenze obsahující 0,36 gramu ligandu 1 (1,0 mmol), 0,07 gramu tetrazolu (0,9 mmol) a 0,394 mililitru dibenzylaminu (2,0 mmol) ve 4 mililitrech

suchého toluenu, přičemž tato suspenze byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod mírným proudem dusíku. Potom byl získaný roztok ochlazen a zfiltrován přes tenkou vrstvu silikagelu. Po promytí silikagelu 10% t-BuOMe v hexanu byl filtrát řádně odpařen. Výtěžek: 0,44 gramu (0,87 mmol, 87 %) čistého produktu, zjištěno metodou ^{31}P -NMR a ^1H -NMR a TLC (chromatografie v tenké vrstvě).

Příklad 3

10 Postup přípravy ligandu 3

Podle tohoto postupu byl k ochlazenému roztoku (na teplotu $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) obsahujícímu chlorid fosforitý PCl_3 (3,0 mmol) a Et_3N (6,00 mmol) v toluenu (5 mililitrů) byl přidán ohřátý roztok (na teplotu $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) (*S*)-2,2-binaftolu (3,00 mmol) v toluenu (25 mililitrů), přičemž tento přírůstek byl proveden v intervalu 5 minut. Po promíchání, které bylo prováděno po dobu 2 hodin, byla takto získaná reakční směs zahřata na teplotu místnosti a zfiltrována pod atmosférou argonu. Získaný filtrát byl zpracován Et_3N (2,9 mmol) a 2,9 mmol (*R,R*)-bis-(1-methylbenzyl)aminu při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 16 hodinách zpracování při teplotě okolí byla takto získaná reakční směs zfiltrována, zkoncentrována a vyčištěna chromatografickou metodou. Výtěžek: 41 % čistého produktu, zjištěno metodou ^{31}P -NMR a ^1H -NMR a TLC (chromatografie v tenké vrstvě).

Příklad 4

25 Hydrogenace olefinů

Metoda A: Hydrogenace při 0,1 MPa s použitím předřazené hydrogenace

Podle tohoto postupu byly do Schlenkovy nádoby o objemu 10 mililitrů naváženy $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,010 mmol) a chirální ligand (0,022 mmol), do této nádoby byla vložena magnetická míchací tyčinka a nádoba byla uzavřena gumovou přepážkou. Potom následovaly 3 cykly vakuování/promývání dusíkem, po kterých následovaly 2 cykly vakuování/hydrogenace. Potom bylo přidáno 1,5 mililitru rozpouštědla, načež bylo prováděno míchání pod atmosférou vodíku o tlaku 0,1 MPa po dobu 1 hodiny. V následující fázi byl přidán roztok substrátu (0,2 mmol) ve 3,5 mililitrech rozpouštědla a takto získaná reakční směs byla promíchávána pod atmosférou vodíku. Získané vzorky byly odfiltrovány přes silikagel za pomoci promývání EtOAc a hexanu v poměru 4 : 1. Enantiomerní přebytek e.e. byl zjištěn metodou GC (plynová chromatografie) nebo HPLC (vysokoučinná kapalinová chromatografie), přičemž konverze byla zjištěna metodou ^1H NMR. Po skončení této reakce byla reakční směs zpracována a odpařena stejným způsobem jako vzorky. Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Metoda B: Hydrogenace při 0,1 MPa (bez použitím předřazené hydrogenace)

Podle tohoto postupu byly do Schlenkovy trubice vybavené gumovým uzávěrem a míchací tyčinkou naváženy $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,010 mmol), chirální ligand (0,022 mmol) a substrát (0,2 mmol). Potom následovaly 3 cykly vakuování/promývání dusíkem, načež bylo přidáno 5 mililitrů čerstvě destilovaného rozpouštědla přepážkovým uzávěrem a tato reakční směs byla potom promíchávána pod atmosférou vodíku při tlaku 0,1 MPa. Vzorky a reakční směs byly zpracovány stejným způsobem jako je uvedeno v metodě A. Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Metoda C: Hydrogenace při tlaku 0,5 MPa

Podle tohoto postupu byly do Schlenkovy nádoby naváženy $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, chirální ligand (2,2 molekvivalentu vztaheno na Rh) a dichlormethan CH_2Cl_2 (10 mililitrů), přičemž tento obsah

byl promícháván pod atmosférou dusíku. Tento katalytický roztok byl převeden do Buchiho miniklávu o objemu 50 mililitrů za pomoci injekční stříkačky. V případech, kdy bylo při hydrogenaci použito jiné rozpouštědlo než CH_2Cl_2 , byly $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ a chirální ligand nejdříve rozpuštěny v dichlormethanu CH_2Cl_2 za současného promíchávání při teplotě místnosti a pod atmosférou dusíku po dobu 10 minut, načež byl dichlormethan odpařen za použití vakua, přidáno bylo požadované rozpouštědlo (10 mililitrů) a potom byl tento katalytický roztok převeden do Buchiho miniklávu.

V mnoha případech byl tento roztok předběžně hydrogenován po dobu 1 hodiny pod atmosférou vodíku o tlaku 0,1 MPa. Do Buchiho miniklávu byl přidán substrát (0,8 mmol) rozpuštěný v 10 mililitrech rozpouštědla, načež byl aplikován tlak vodíku 0,5 MPa. Vzorky a reakční směs byly zpracovány stejným způsobem, jak je uvedeno v metodě A. Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách.

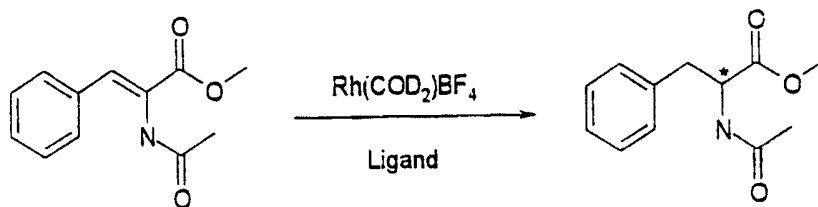
Metoda D: Hydrogenace při tlaku 6 MPa

Podle tohoto postupu byly pod atmosférou dusíku v dichlormethanu CH_2Cl_2 (2,5 mililitru, odplyněn) rozpuštěny $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ (4,0 miligramy, 0,0099 mol) a 8,6 miligramů chirálního ligandu 1 (0,022 mmol), což bylo provedeno ve Schlenkově trubici vybavené magnetickým míchadlem a přepážkovým uzávěrem. Takto vzniklý oranžový roztok byl promícháván po dobu 5 minut při teplotě místnosti, načež bylo rozpouštědlo odstraněno odpařením. Tento katalyzátor byl rozpuštěn v EtOAc (20 mililitrů, odplyněn). Do parrova autoklávu o objemu 125 mililitrů byl přidán ester kyseliny α -acetamidokořicové (240 miligramů, 1,09 mmol). Po třech cyklech natlakování dusíkem (0,29 MPa)/uvolnění tlaku byl přidán EtOAc (30 mililitrů). Tento oranžový katalytický roztok (20 mililitrů) byl přidán do autoklávu za použití injekční stříkačky a aplikován byl vodík o tlaku 6,0 MPa. Tato reakční směs byla potom promíchávána při 680 otáčkách za minutu za použití horního míchadla s vrtulovou míchací lopatkou. Vzorky byly odebrány po 4, 10 a 20 minutách. Po 4 minutách bylo potvrzeno dokončení reakce. Konverze na methylester N-acetylphenylalaninu byla větší než 99 %, přičemž e.e. byl 97 %. Viz rovněž tabulka 2.

Metoda E: Hydrogenace různých olefinů a enamidů při různých tlacích vodíku

Podle tohoto postupu byly do autoklávu naváženy $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ chirální ligand (2,2 molekulvalenty vzhledem k Rh), substrátu a rozpouštědlo. Autokláv byl uzavřen a obsah byl inertizován třemi cykly natlakování dusíkem (0,29 MPa)/uvolnění tlaku. Potom byl aplikován požadovaný tlak vodíku a takto získaná reakční směs byla promíchávána při 500 otáčkách za minutu za pomoci horního míchadla s vrtulovou míchací lopatkou. Reakce byly monitorovány podle spotřeby vodíku. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 6.

T A B U L K A 1



L*	Konfigurace ligandu	Metoda	Teplota (°C)	Rozpouštědlo	Doba (minuty)	Konverze (%)	E.e. (%)	Konfigurace produktu
1	S	A	TM	MeOH	1080	60	72	R
1	R	A	TM	MeOH	1320	98	75	S
1	R	A	TM	CH ₂ Cl ₂	240	100	94,7	S
1	S	A	TM	CH ₂ Cl ₂	240	100	95,5	R
1	S	A	TM	EtOAc	120	>98	91,2	R
1	S	A	5	CH ₂ Cl ₂	180	96	97,2	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	86	98,0	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	92	97,9	R
1	S	A	TM	ClCH ₂ Cl ₂ Cl	120	>98	88,9	R
1	S	A	TM	aceton	270	92	92,4	R
1	S	A	TM	THF	270	75	93,6	R

Tabulka 1 (pokračování)

L*	Konfigurace ligandu	Metoda	Teplota (°C)	Rozpouštědlo	Doba (minuty)	Konverze (%)	E.e. (%)	Konfigurace produktu
1	S	B	TM	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	300	100	96,0	R
1	S	B	TM	CH_2Cl_2	120	94	97,0	R
1	S	B	TM	EtOAc	300	>98	95,6	R
1	S	A	TM	CH_2Cl_2 + 50 mililitrů vody	240	100	92,2	R
1	S	B	0	CH_2Cl_2	1200	100	97,6	R
1	S	B	0	EtOAc	1200	85	98,4	R
1	S	B	0	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	1200	100	97,6	R
1	S	B	-10	CH_2Cl_2	1200	64	97,9	R
2	S	A	TM	MeOH	1260	16	56	R
3	S,R,R	A	TM	CH_2Cl_2	240	100	42	R
6	S	A	TM	MeOH	11520	72	34	R
13	R,R	A	TM	MeOH	240	100	37	R
14	R,R	A	TM	MeOH	1440	100	77	R

TM = teplota místnosti

TABULKA 2

Hydrogenace methylesteru kyseliny 2-acetamidokořicové chirálním ligandem 1 při zvýšeném tlaku (viz příklad 4)

5

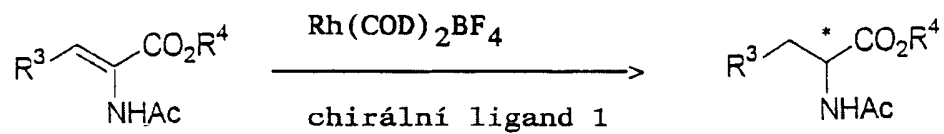
Metoda	Předřazená hydrogenace	Teplota (°C)	Rozpouštědlo	Množství Rh (% mol.)	Doba (minuty)	Konverze (%)	E.e. (%)
C	ano	TM	CH ₂ Cl ₂	5	10	>98	94,6
C	ano	-5	CH ₂ Cl ₂	5	60	>98	97,2
C	ano	TM	CH ₂ Cl ₂	0,5	40	>98	94,7
C	ne	TM	CH ₂ Cl ₂	0,5	60	87	95,5
C	ne	TM	aceton	0,5	60	94	95,5
C	ano	TM	EtOAc	0,5	60	58	95,7
C	ne	TM	THF	5	30	>98	95,9
D	ne	TM	EtOAc	0,9	4	>98	97

TM teplota místnosti

TABULKA 4

Hydrogenace různých olefinů za použití katalyzátoru podle vynálezu (viz příklad 4, metoda B, konverze >99%)

5



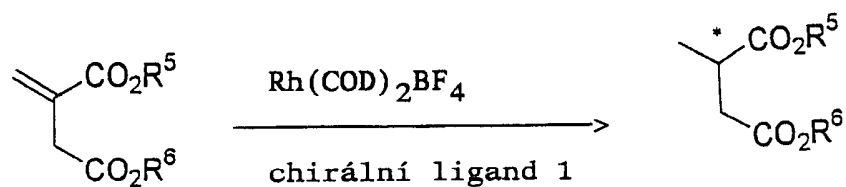
R ³	R ⁴	Teplota (°C)	Rozpou- štědlo	Doba (minuty)	E.e. (%)
H	Me	0	EtOAc	1200	>99
Ph	H	TM	EtOAc	1200	80
H	Me	TM	CH ₂ Cl ₂	240	>99
H	Me	TM	EtOAc	960	>99
H	H	TM	EtOAc	180	99
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	TM	EtOAc	1200	94
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	TM	CH ₂ Cl ₂	1200	95
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	0	EtOAc	1200	98
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	0	CH ₂ Cl ₂	1200	96
(p-F) - Ph	H	TM	EtOAc	270	76
(p-F) - Ph	Me	TM	CH ₂ Cl ₂	150	95

TM teplota místnosti

TABULKA 5

Hydrogenace itakonové kyseliny a derivátů za použití katalyzátoru podle vynálezu (viz příklad 4, při teplotě místnosti)

5



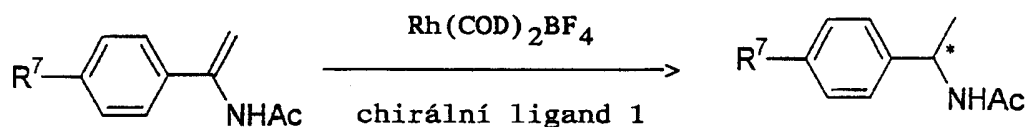
R ⁵	R ⁶	Metoda	Rozpou- štědlo	Doba (minuty)	Konverze (%)	E.e. (%)
Me	Me	A	CH ₂ Cl ₂	780	>99	87
H	H	B	EtOAc	1200	>99	97
Me	Me	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	94
H	H	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	95
Me	Me	C	CH ₂ Cl ₂	60	75	91
bez předřazené hydrogenace 0,5 % mol. Rh						

TM teplota místnosti

TABULKA 6

Hydrogenace enamidů za použití katalyzátoru podle vynálezu (viz tabulka 4, v CH₂Cl₂, při teplotě místnosti, konverze >99 %)

5



R ⁷	Ligand	Metoda	Množství Rh (% mol.)	Tlak vodíku (MPa)	Doba (minuty)	E.e. (%)
H	1	B	5	0,5	1200	92
p-Cl	2	E	2	1,5	210	58
p-Cl	20, R ¹ a R ² = Me	E	2	1,5	210	89
p-Cl	22, R ¹ a R ² = Me	E	2	1,5	210	86
p-Cl	1	E	2	1,5	210	93
p-Ome	1	E	2	1,5	240	84
p-Ome	22, R ¹ a R ² = Me	E	2	1,5	240	62
p-Ome	20, R ¹ a R ² = Me	E	2	1,5	240	83
p-Ome	2	E	2	1,5	240	53

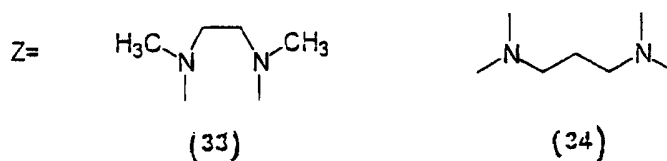
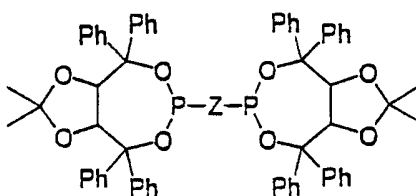
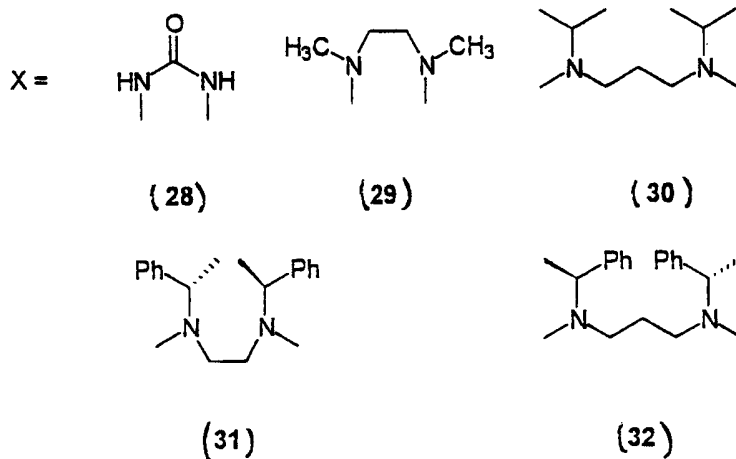
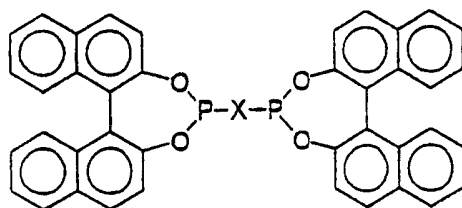
Porovnávací experiment

- 10 Podle tohoto postupu byla provedena hydrogenace za použití chirálních bidentátních ligandů (které nepatří do rozsahu předmětného vynálezu; tyto ligandy jsou uvedeny pod tabulkou 3). Hydrogenace methylesteru kyseliny 2-acetamidoskořicové byla provedena metodou A (viz příklad 4) za použití 1,1 molekvivalentu chirálního ligandu, pokud není uvedeno jinak. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce č. 3. Z těchto výsledků je patrné, že použití bidentátních fosforamidových ligandů vede obecně k malému průběhu reakce, přičemž enantiomerní selektivita (enantioselektivita) je malá.
- 15

T A B U L K A 3

L*	Konfigurace ligandu	Poznámky	Rozpouštědlo	Doba (minuty)	Konverze (%)	E.e. (%)	Konfigurace produktu
28	S,S		MeOH	1440	100	22	R
28	S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	42	R
29	R,R		MeOH	1380	6	52	R
29	R,R	2,2 ekvivalentu ligandu	MeOH	1320	-	-	-
29	R,R		CH ₂ Cl ₂	1440	56	72	R
30	S,S		MeOH	1380	-	-	-
30	S,S	2,2 ekvivalentu ligandu	MeOH	1320	-	-	-
30	S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	25	S
31	R,S,R,S		MeOH	1260	18	12	S
31	R,S,R,S		CH ₂ Cl ₂	1440	7	28	R
32	S,S,S,S		MeOH	1260	40	68	R
32	S,S,S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	80	S
33	R,R,R,R		MeOH	1320	100	14	S
34	R,R,R,R		MeOH	1320	40	15	S

Bidentátní ligandy, které nepatří do rozsahu předmětného vynálezu



Příklad 5

5

Hydrogenace acetofenonu

Příprava katalytického komplexu Ru(ligand)Cl₂

- 10 Podle tohoto postupu byly do Schlenkovy nádoby pod atmosférou dusíku vloženy [RuCl₂(*p*-cymen)]₂ (9 miligramů) a 2 ekvivalenty ligandu 1 (21,9 miligramu). Potom byl přidán DMF (1,0 mililitr) a tato směs byla odplyněna pomocí tří cyklů vakuování/proplachování dusíkem. V dalším postupu byla tato směs promíchávána při teplotě 65 °C po dobu 16 až 24 hodin (nebo 3 hodiny při teplotě 90 °C). Tímto způsobem se vytvořil komplex RuCl₂(ligand)₂(dmf)_n. Potom
- 15 bylo provedeno ochlazení na teplotu místnosti, načež byl přidán 1 ekvivalent (*S,S*)-1,2-difenyln-

1,2-diaminoethan (DPEN) (6,3 miligramu). Po promíchání této směsi, které probíhalo po dobu 16 až 24 hodin, byl tento komplex použit pro hydrogenaci.

Spektroskopické údaje: $\text{RuCl}_2(\text{ligand})_2(\text{dmf})_n$: 148,8 ppm; $\text{Ru}(\text{ligand})(\text{DPEN})\text{Cl}_2$ P-NMR : 147,7 (volný ligand) a 172,2 (komplex) ppm.

Potom byly předem vytvořeny komplex vzorce $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2[(S,S)\text{-1,2-difenylethylendiamin}]$ (0,1 mol) a substrát (10 mmol) byly odváženy do autoklávu. Potom byl pod mírným proudem dusíku přidán MeOH (50 mililitrů) a uhličitán draselný K_2CO_3 (2,0 mmol), načež byl autokláv uzavřen a inertizován třemi cykly natlakování dusíkem (0,29 MPa)/uvolnění tlaku. Potom byl aplikován požadovaný tlak vodíku (5,0 MPa) a teplota (50 °C) a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při 500 otáčkách za minutu za použití shora instalovaného míchadla s vrtulovou míchací lopatkou.

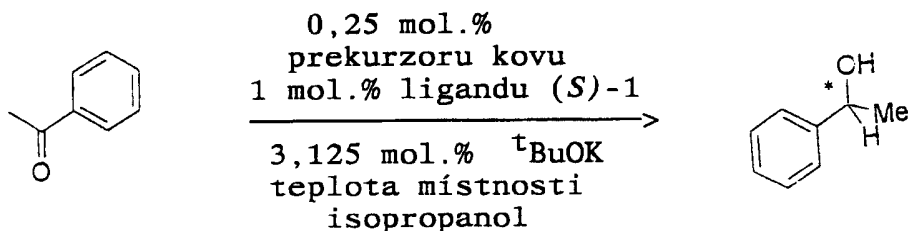
Výsledky:

L = ligand 1: po 45 minutách, 93% konverze, s 58% e.e.

L = ligand 1 kde N-methylové skupiny byly nahrazeny i-propylovými skupinami: po 150 minutách 98 % konverze, s 67 % e.e.

Příklad 6

Asymetrická přenosová hydrogenace za použití komplexů ruthenia (II) a iridia (I) a ligandu 1



Asymetrická redukce acetofenonu za použití iridiového (I) katalyzátoru

Podle tohoto postupu byla směs obsahující $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,01 mmol, 0,25 % mol., 6,7 miligramu) a (S)-1 jako ligand (0,04 mmol, 1 % mol., 14,4 miligramu) v suchém odplyněném isopropanolu (5 mililitrů) zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny pod atmosférou dusíku. Po ochlazení na teplotu místnosti byl takto získaný katalytický roztok přidán do roztoku *tert*-butoxidu draselného (0,125 mmol, 3,125 % mol., 14,0 miligramů) a acetofenonu (4 mmol, 471 μl) v suchém odplyněném isopropanolu (35 mililitrů). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku po dále uvedené dobu, přičemž reakce byla monitorována GC analýzou (plynová chromatografie). Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 7.

Asymetrická redukce acetofenonu za použití rutheniového (II) katalyzátoru

Podle tohoto postupu byla směs obsahující $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymen})]_2$ (0,125 mmol, 0,25 % mol., 7,7 miligramu) a (S)-monophos jako ligand (0,05 mmol, 1 % mol., 18,0 miligramu) v suchém odplyněném isopropanolu (5 mililitrů) zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny pod atmosférou dusíku. Po ochlazení na teplotu místnosti byl takto získaný katalytický roztok přidán do roztoku *tert*-butoxidu draselného (0,15 mmol, 3 % mol., 16,8 miligramů) a acetofenonu (5 mmol, 588 μl) v suchém odplyněném isopropanolu (40 mililitrů). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku po dále uvedené dobu, při-

čemž reakce byla monitorována GC analýzou (plynová chromatografie). Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 7.

5 TABULKA 7

Asymetrická přenosová hydrogenace acetofenonu s isopropanolem katalyzovaná rutheniovým a iridiovým komplexem

Prekurzor kovu	Doba (hodiny)	Konverze (%)	e.e. (hlavní enantiomer)
$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	1,5	8	25 (R)
	21	51	27 (R)
$[\text{RuCl}_2(\text{p-cymen})]_2$	1	17	47 (R)
	21	24	46 (R)

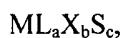
10

15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Katalyzátor pro asymetrickou hydrogenaci nebo asymetrickou přenosovou hydrogenaci reprezentovaný obecným vzorcem

20



ve kterém:

25

M je přechodný kov, který je vybrán ze skupiny zahrnující rhodium a ruthenium,

X je protiion a

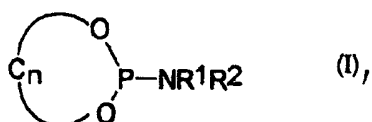
S je ligand,

a se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 3,

b a c každý navzájem na sobě nezávisle se pohybují v rozmezí od 0 do 2,

30

vyznačující se tím, že L je chirální ligand obecného vzorce I



ve kterém:

5 C_n společně s dvěma O-atomy a P-atomem tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný kruh obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž v případě, že tento kruh obsahuje 4 C atomy, potom tyto případně mohou dva a dva tvořit část arylové skupiny nebo naftylové skupiny,

10 R^1 a R^2 navzájem na sobě nezávisle každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 C atomů, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu obsahující 1 až 20 C atomů, kde R^1 a/nebo R^2 může být případně substituován jednou nebo více hydroxyskupinami, alkoxyskupinami, nitrilovými skupinami nebo karboxylovými esterovými skupinami, nebo halogeny, nebo R^1 a R^2 mohou tvořit společně s N-atomem, ke kterému jsou připojeny, heterocyklický kruh;

15 a n je celé číslo 2, 3 nebo 4.

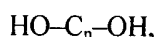
2. Katalyzátor podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že C_n znamená chirální substituovaný C4 řetězec, který v podstatě má jednu určitou konfiguraci.

20 3. Katalyzátor podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že C_n společně s dvěma O-atomy a P-atomem tvoří sedmičlenný kruh se 4 C-atomy, kde dva a dva tvoří část arylové skupiny nebo naftylové skupiny.

25 4. Katalyzátor podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R^1 a R^2 každý nezávisle představuje alkylovou skupinu.

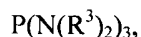
5. Katalyzátor podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R^1 a R^2 oba znamenají methylovou skupinu.

30 6. Způsob přípravy ligandu obecného vzorce I definovaného v nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se diol obecného vzorce



35 ve kterém n má stejný význam jako v nároku 1,

uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce



40

ve kterém:

R^3 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

45 přičemž následuje reakce se sloučeninou obecného vzorce



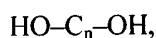
ve kterém

50

R^1 a R^2 navzájem na sobě nezávisle každý jednotlivě znamená případně substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou nebo aralkylovou skupinu nebo mohou tvořit společně s N-atomem, ke kterému jsou připojeny heterocyklický kruh, jak je definováno v nároku 1.

55

7. Způsob přípravy ligandu obecného vzorce I, definovaného v nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se diol obecného vzorce



ve kterém n má stejný význam, jako bylo definováno v nároku 1,

uvede do reakce se sloučeninou vzorce



příčemž následuje reakce se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

R^1 a R^2 navzájem na sobě nezávisle každý jednotlivě znamená případně substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou nebo aralkylovou skupinu nebo může tvořit společně s N-atomem, ke kterému jsou připojeny heterocyklický kruh, jak je definováno v nároku 1.

8. Způsob asymetrické hydrogenace nebo asymetrické přenosové hydrogenace olefinicky nenasycené sloučeniny, ketonu, iminu nebo oximového derivátu v přítomnosti vodíkového donoru a v přítomnosti katalyzátoru, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako katalyzátoru použije katalyzátoru podle nároku 1 za vzniku produktu.

9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že C_n znamená chirální C4 řetězec, který v podstatě má jednu konfiguraci.

10. Způsob podle některého z nároků 8 nebo 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že asymetrická přenosová hydrogenace se provádí v přítomnosti ne-protického rozpouštědla.

11. Způsob podle některého z nároků 8 nebo 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že asymetrická přenosová hydrogenace se provádí v přítomnosti iontové kapaliny.

12. Způsob podle některého z nároků 8 až 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vodíkový donor se vybere ze skupiny, do které patří vodík, isopropanol a směs kyseliny mravenčí a triethylaminu.

13. Způsob podle některého z nároků 8 až 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se asymetrická přenosová hydrogenace provádí při tlaku pohybujícím se v rozmezí od 0,1 do 10 MPa.

14. Způsob podle některého z nároků 8 až 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se při tomto postupu použije olefin, keton nebo imin, který obsahuje chirální centrum kdekoliv v molekule.

15. Způsob podle některého z nároků 8 až 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se katalyzátor připraví *in situ*.

16. Způsob podle některého z nároků 8 až 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že výchozí látka a/nebo produkt tvoří s rozpouštědlem suspenzi.