



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(51) Int. Cl.³: C 07 B 1/00
B 01 J 23/46
C 07 C 5/02

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein



(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

636 589

(21) Numero della domanda: 10700/78	(73) Titolare/Titolari: Anic S.p.A., Palermo (IT)
(22) Data di deposito: 16.10.1978	
(30) Priorità: 17.10.1977 IT 28666/77	(72) Inventore/Inventori: Marcello Mazzei, Roma (IT) Mario Riocci, Monterotondo/Roma (IT) Walter Marconi, San Donato Milanese/Milano (IT)
(24) Vrevetto rilasciato il: 15.06.1983	
(45) Fascicolo del brevetto pubblicato il: 15.06.1983	(74) Mandatario: Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

(54) Procedimento d'idrogenazione asimmetrica di olefine prochirali.

(57) Per l'idrogenazione asimmetrica di olefine prochirali viene proposto un sistema catalitico costituito da un complesso cationico del rodio immobilizzato su un minerale argilloso quale uno della classe delle smectiti e del caolino.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per l'idrogenazione asimmetrica di olefine prochirali consistente nel mettere in contatto l'olefina cui si è interessati con un catalizzatore costituito da un complesso di un metallo di transizione immobilizzato in minerali argillosi.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato in che il minerale argilloso è uno della classe delle smectiti o del caolino.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il catalizzatore è scelto fra i complessi cationici del rodio con derivati amminici del fosforo immobilizzati su silicati.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che la reazione avviene ad una temperatura compresa fra -70°C e $+200^{\circ}\text{C}$.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che la reazione avviene ad una pressione di idrogeno fino a 200 bar.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che la reazione avviene ad un rapporto molare substrato : catalizzatore variabile tra 10 : 1 e 10 000 : 1.

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento di idrogenazione asimmetrica di olefine prochirali.

Dall'esame della letteratura di questi ultimi anni risulta un notevole interesse nell'impiego di sistemi catalitici asimmetrici per la preparazione di composti otticamente attivi attraverso reazioni di idrogenazione, idrosililazione, idroformilazione.

In reazioni di idrogenazione di acidi α -acilammidoacrilici, ad esempio, catalizzate da complessi chirali di rodio o-anisilcicloesilmetilfosfina, vengono riportate rese ottiche del 95-96% praticamente vicine a quelle che si hanno in processi enzimatici.

L'impiego però di catalizzatori omogenei comporta un grande numero di problemi, non ultimi la difficoltà di separare il prodotto di reazione ed il recupero del catalizzatore; questo diventa particolarmente gravoso qualora tracce di catalizzatore siano trattenute dal prodotto della reazione. Per superare queste difficoltà i catalizzatori omogenei sono stati insolubilizzati mediante legami covalenti con supporti di natura per lo più organica.

I polimeri più frequentemente impiegati sono polistirolo reticolato con divinilbenzene e funzionalizzato con leganti fosfinici ai quali si coordinano metalli di transizione; o ancora copolimeri dello stesso polistirolo funzionalizzato.

Il procedimento per l'idrogenazione asimmetrica di olefine prochirali secondo l'invenzione è caratterizzato nella rivendicazione 1 precedente.

Le smectiti sono fillosilicati la cui unità strutturale è costituita da uno strato tetraedrico, uno strato ottaedrico e uno ancora tetraedrico con una carica di strato di $0,25 \div 0,60$ per unità di formula dovuta a sostituzioni isomorfe distribuite nello strato tetraedrico ed ottaedrico; tale carica è compensata da cationi interstrato facilmente scambiabili. La capacità di scambio è relativamente elevata: varia tra 80 e 150 milliequivalenti per 100 g.

Particolarmente interessanti risultano inoltre alcuni minerali argillosi del gruppo del caolino serpentino come la halloysite che è la varietà più idratata ed ha una capacità di scambio di circa 40 milliequivalenti per 100 g.

I catalizzatori oggetto della presente invenzione si ottengono per semplice reazione di scambio tra il complesso cationico del metallo di transizione ed i minerali argillosi.

Tali sistemi catalitici presentano il notevole vantaggio della semplicità della preparazione e della economicità soprattutto rispetto ai sistemi di eterogenizzazione noti che impiegano matrici polimeriche organiche modificate.

Il complesso cationico cataliticamente attivo nella reazione di idrogenazione asimmetrica può essere scelto fra quelli aventi la formula $\text{P R}'_x (\text{NR}^2\text{R}^3)_{3-x}$ dettagliatamente descritto nel brevetto svizzero n. 629 166 depositato il 22 aprile 1977.

I catalizzatori in oggetto possono essere impiegati sotto forma di polvere fine, di granuli o possono avere qualsiasi forma appropriata alla tecnica di contatto utilizzata.

Il processo di riduzione asimmetrica si effettua ad una temperatura compresa tra -70°C e 200°C , preferibilmente, tra 0°C e 50°C ; ad una pressione di idrogeno fino a 200 atmosfere, preferibilmente comprese tra 1 e 50, e con rapporto molare substrato catalizzatore variabile tra 10 e 10 000.

Alcune caratteristiche operative vengono descritte negli esempi che seguono, peraltro non limitativi ma dati semplicemente per illustrare l'invenzione.

Esempio 1

Un grammo di Hectorite sospesa in metanolo anidro è stata scambiata con rodio mettendola ad equilibrare per una notte con $0,475 \text{ g}$ di $[\text{Rh COD L}]^+ \text{ClO}_4^-$ in 50 cm^3 di metanolo. (COD = cicloottadiene: $\text{L} = \text{N-N}'$ bis $[\text{R}(+)-\alpha\text{-metil-benzil}]-\text{N-N}'$ bis (difenilfosfino)etilendiammina.

L'Hectorite assume una intensa colorazione gialla; viene lavata accuratamente con metanolo anidro, quindi essiccata.

Il contenuto in Rodio risulta pari al 1,6% in peso.

Tale composto è stato sospeso in etanolo anidro ed idrogenato in una autoclave a 20 bar di idrogeno: si ottiene un prodotto colorato in rosso scuro caratteristico della specie idrurica del complesso di Rodio, che è stato usato nella idrogenazione dell'acido α -acetaminocinnamico.

In un palloncino di vetro sono stati posti $0,942 \text{ g}$ di substrato in 25 cm^3 di etanolo anidro e $0,450 \text{ g}$ di catalizzatore preidrogenato; il palloncino è stato collegato ad una apparecchiatura di idrogenazione operante a pressione atmosferica.

Il decorso della reazione è stato seguito attraverso le normali tecniche manometriche.

Dopo 8 ore la reazione è stata interrotta; mediante filtrazione è stato separato il catalizzatore e la soluzione portata a secchezza. Il prodotto, caratterizzato attraverso analisi NMR è risultato $[\text{R}(+) \text{N-acetilfenilalanina}]$ con $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 21,5$ ($c = 1$, etanolo anidro).

La resa ottica è risultata pari al 46%.

Esempi 2-7

Con lo stesso catalizzatore dell'esempio precedente sono stati fatti dei cicli di idrogenazione dell'acido α -acetaminocinnamico; i dati ottenuti sono raccolti nella tabella 1.

Il catalizzatore dopo ogni ciclo viene recuperato mediante filtrazione della miscela di reazione, lavato con etanolo anidro e riusato nelle stesse condizioni.

TABELLA 1

Cicli	[c] substrato	Tempo di reazione ore	[α] Soluzione 1% etanolo anidro	% e.e.
1	4,4	2	+0,170	37
2	4,4	20	+0,218	47
3	4,3	20	+0,230	50
4	4,3	4	+0,144	31
5	4,5	20	+0,184	40

Catalizzatore : Hectorite (RhCODL) g = 0,510
 Substrato : acido α -acetaminocinnamico
 P = 20 bar di H₂
 T = ambiente 23°C
 Solvente : etanolo anidro

Esempi 8-13

L'Hectorite, prima della equilibrizzazione con il complesso cationico del Rodio, è stata trattata con acido acetico diluito onde eliminare i carbonati presenti, quindi accuratamente lavata fino a reazione neutra delle acque di lavaggio. Il catalizzatore è stato preparato con le stesse modalità descritte nell'esempio precedente.

Nella tabella 2 vengono riportati i dati ottenuti in successivi cicli di riduzione dell'acido α -acetamminoacrilico.

TABELLA 2

Cicli	[c] substrato	Tempo di reazione ore	[α] c = 1, H ₂ O	% e.e.
1	1,9	1½	-0,355	53
2	2,0	1¼	-0,425	64
3	2,0	1	-0,430	65
4	2,0	1¾	-0,440	66
5	2,1	1¼	-0,437	66
6	2,0	2½	-0,412	62

Idrogenazione dell'acido α -acetamminoacrilico
 Catalizzatore : Hectorite (RhCODL) g = 0,550
 T = ambiente $\approx$ 23°C
 P = l'atmosfera di idrogeno in bar
 Solvente : etanolo anidro

Esempio 14

Con il catalizzatore preparato come descritto nell'esempio 8 sono stati ridotti 0,725 g di acido 3 acetossi, 4 metossi, α -acetaminocinnamico sciolto in 25 cm³ di etanolo anidro. La reazione è stata condotta in una autoclavina di vetro con una pressione di H₂ di 2 bar a temperatura ambiente.

Si è ottenuto 3 acetossi, 4 metossi, N-acetilfenilalanina con una resa ottica del 58%. [α]_D²² = +12,8 (c = 1, acetone); l' [α]_D²² (c = 1, acetone) della 3 acetossi, 4 metossi N-acetilfenilalanina enantiomericamente pura = -22.

Esempi 15-19

Negli esempi seguenti vengono riportati i dati ottenuti (tabella 3) in prove di idrogenazioni asimmetriche con un catalizzatore ottenuto immobilizzando il complesso cationico del Rodio su bentonite. La preparazione del catalizzatore è stata effettuata come descritto nell'esempio 1. I cicli di riduzione sono stati realizzati come nell'esempio 2.

TABELLA 3

Cicli	[c] substrato	Tempo di reazione ore	[α] c = 1, H ₂ O	% e.e.
20 1	1,95	3	-0,272	41
2	1,95	6	-0,348	52
3	1,95	8	-0,375	56
25 4	2,0	10	-0,352	53
5	2,0	24	-0,416	62

Idrogenazione dell'acido α -acetamminoacrilico

30 Catalizzatore : Bentonite (RhCODL) g = 0,450
 T = ambiente $\approx$ 23°C
 P = 1 bar di idrogeno
 Solvente : etanolo anidro

Esempi 20-23

Vengono riportati i dati ottenuti in prove di riduzione con un catalizzatore ottenuto immobilizzando il complesso cationico del rodio su Halloysite.

La preparazione del catalizzatore è stata effettuata come descritto nell'esempio 1.

40 I cicli di riduzione sono stati realizzati come descritto nell'esempio 2.

TABELLA 4

Cicli	[c] substrato	Tempo di reazione ore	[α] c = 1, H ₂ O	% e.e.
45 1	1,8	3	-0,495	74
50 2	2,0	3	-0,515	77
3	2,0	24	-0,500	75

55 Idrogenazione dell'acido α -acetamminoacrilico

Catalizzatore : Halloysite (RhCODL) g = 0,500
 T = ambiente $\approx$ 23°C
 P = 1 bar di idrogeno
 Solvente : etanolo anidro