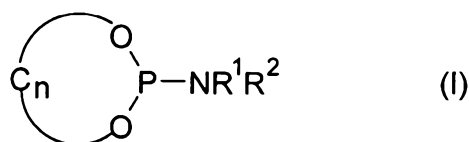


K I V O N A T

Katalizátor aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezéshez

A találmány tárgya $ML_aX_bS_c$ általános képletű katalizátor aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezéshez, mely képletben M jelentése egy átmeneti fém, amelyet a ródium és ruténium közül választunk ki, X jelentése ellenion és S jelentése ligandum, a jelentése 0,5 - 3, b és c jelentése egymástól függetlenül 0 - 2, és L jelentése (I) általános képletű királis ligandum,



mely képletben C_n a két O-atommal és a P-atommal együtt szubsztituált vagy szubsztituálatlan 2-4 szénatomos gyűrűt képez, R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül H, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, aralkil- vagy alkaril-csoport, vagy a kapcsolódó N-atommal együtt egy heterociklusos gyűrűt képezhetnek.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás olefinesen telítetlen vegyület, keton, imin vagy oxim származék aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezésére egy $ML_aX_bS_c$ általános képletű katalizátorral, mely képletben M jelentése átmeneti fém, melyet a ródium, irídium és ruténium közül választunk ki, X, S és L jelentése pedig a fentiekben megadott.

A találmány szerinti katalizátorral és eljárással magas enantioszelektivitás érhető el.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Katalizátor aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezéshez

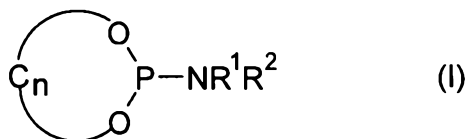
A jelen találmány aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezéshez alkalmazott katalizátorra vonatkozik, amely egy átmeneti fém vegyületet és egy királis ligandumot tartalmaz.

Ilyen katalizátorokat G. Franció, F. Faraone és W. Leitner [Angewandte Chemie Int. Ed. 39, 1428-1430 (2000)] ismertetnek. Ez a közlemény bidentát-foszfin-foszfor-amidit ligandumok szubsztituált olefinek aszimmetrikus hidrogénezéséhez történő felhasználását ismerteti 98,8% enantioszelektivitással.

Az ismert katalizátorokról köztudott, hogy az alkalmazott ligandumokat általában soklépéses reakcióval lehet előállítani, melyek közül számos gyakran alacsony kitermeléssel megy végbe. Ezáltal ezek a ligandumok rendkívül drágák. A foszfin-tartalmú ligandumokra továbbá jellemző, hogy az oxigénre relatíve érzékenyek, ami gyakorlati kezelésükben problémát okoz.

A jelen találmány egy átmeneti fém katalizátorból és egy királis ligandumból álló katalizátort bocsát rendelkezésre, amelyben a ligandum a kereskedelemben beszerezhető kiindulási anyagokból egyszerűen, egy vagy két reakciólépésben előállítható.

A találmány szerint az $ML_aX_bS_c$ általános képletű katalizátorral ez megvalósítható, mely képletben M jelentése egy átmeneti fém, amelyet a ródium és ruténium közül választunk ki, L jelentése (I) általános képletű enantiomerikusan dúsított királis monodentát ligandum,



mely képletben C_n a két O-atommal és a P-atommal együtt szubsztituált vagy szubsztituálatlan 2-4 szénatomos gyűrűt képez, R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül H, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, aralkil- vagy alkaril-csoport, vagy a kapcsolódó N-atommal együtt egy heterociklusos gyűrűt képezhetnek; X jelentése ellenion és S jelentése ligandum, a jelentése 0,5 - 3 közötti szám, b és c jelentése egymástól függetlenül 0-2 közötti szám. R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül előnyösen alkilcsoport, pl. 1-6 szénatomos, előnyösebben 1-3 szénatomos alkilcsoport, és R^1 és R^2 jelentése legelőnyösebben metilcsoport. Az alkil-, aril-, aralkil- és alkaril-csoport előnyösen 1-20 szénatomos és adott esetben egy vagy több hidroxil-, alkoxil-, nitril- vagy karbonsav-észter-csoporttal vagy halogén-atommal szubsztituált. R^1 és/vagy R^2 egy polimer váz részét képezheti.

Meglepő módon azt találtuk, hogy amikor az egyszerű módon előállítható (I) általános képletű monodentát ligandumokat alkalmazzuk olefinek, ketonok és iminek aszimmetrikus hidrogénezésében vagy aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében, magas enantioszelektivitást érhetünk el. Ez annál is inkább meglepő, mivel általánosan azt feltételezik, hogy bidentát ligandumok szükségesek a magas enantioszelektivitás eléréséhez. A találmány szerinti katalizátor további előnye, hogy a nyomás növelésével a reakció mértéke növekszik anélkül, hogy az enantioszelektivitás

csökkenne. Ennek eredményeként kisebb katalizátor mennyiség elegendő vagy gyorsabb reakció érhető el. Egy további előny, hogy a találmány szerinti ligandumok látszólag nem érzékenyek az oxigénre. Egy találmány szerinti katalizátort alkalmazva egy prokirális vegyület aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezésében enantiomerikusan dúsított vegyületeket kaphatunk, az ee >90%, különösen >95%, még előnyösebben >98% (ee = enantiomer excess = többségben lévő enantiomer).

A találmány szerinti $ML_aX_bS_c$ általános képletű katalizátor semleges, anionos vagy kationos lehet. A találmány szerinti katalizátor előformázott $ML_aX_bS_c$ képletű komplexet tartalmazhat. Ezen komplexek a királis ligandum és a katalizátor prekursor reagáltatásával állíthatók elő. Előnyösen azonban a katalizátort *in situ* képezzük, úgy hogy a királis ligandumot egy katalizátor prekursor oldatához adjuk, amely hidrogénezéssel könnyen eltávolítható ligandumot tartalmazhat. A hozzáadandó optikailag aktív ligandum mennyisége pl. 0,5-5, előnyösen 1-3,5 ekvivalens lehet a fémre vonatkoztatva. Előnyösen az optikailag aktív ligandumot kis feleslegben alkalmazzuk ahhoz a mennyiséghez képest, amely a katalizátorban az optikailag aktív ligandum szükséges mennyisége. Az optikailag aktív ligandum és a fém optimális aránya a katalizátorban az optikailag aktív ligandum és fém milyenségétől függően változhat és kísérleti úton könnyen meghatározható.

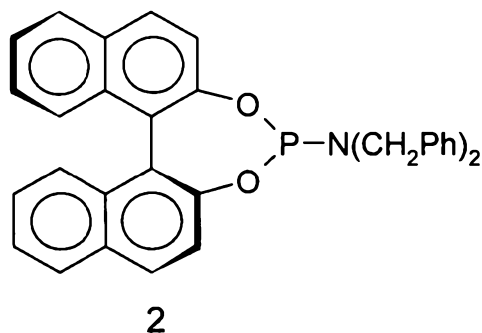
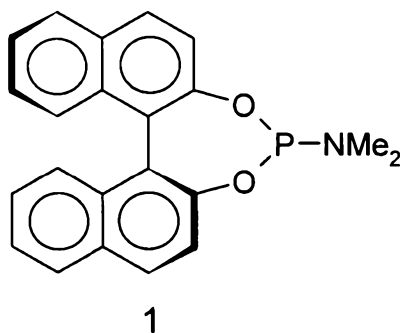
A katalizátor hidrogénezéssel aktiválható a szubsztrát hozzáadását megelőzően (előhidrogénezés). Azt találtuk, hogy a találmány szerinti katalizátorok ilyen előkezelése nélkül is azonos vagy még nagyobb enantioszelektivitás érhető el.

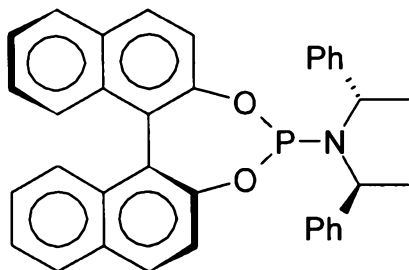
Alkalmas katalizátor prekursorokra példaként szolgálnak (COD

= 1,5 ciklooktadién; nbd = norbornadién; L = ligandum I; S = egy alábbiakban megadott ligandum): $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{ClO}_4$, $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_n$, $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ru}(\text{OAc})_3$, $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Előformázott komplexekre példaként szolgálnak $\text{RhL}_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\text{BF}_4$, $\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2\text{BF}_4$, $\text{RuL}_2(\text{OAc})_2$, RuL_2Br_2 , $\text{Ru}(\text{metil-allil})_2\text{L}_2$, $\text{Ru}(\text{eta-6-benzol})\text{L}_2\text{Br}_2$, $\text{Ru}(\text{eta-5-ciklopenta-dienil})\text{L}_2\text{Cl}$, RuL_2Cl_2 , RuLSCl_2 , $\text{Ru}(1,2\text{-difenil-1,2-diamino-etán})\text{LCl}_2$.

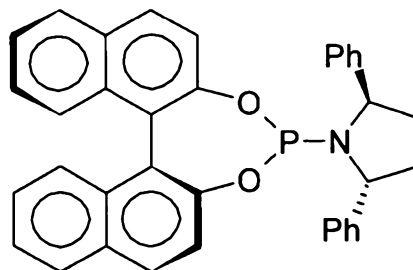
Az (I) általános képletű L királis ligandumban a C_n és/vagy R^1 és/vagy R^2 királis egységek vagy egy királis egység részét képezik. C_n jelentése előnyösen királis, szubsztituált C_4 lánc (négy, adott esetben szubsztituált C-atommal rendelkező lánc), predominantán egy konfigurációval, például a többségben lévő enantiomer nagyobb, mint 95%, előnyösen nagyobb, mint 99%, legelőnyösebben nagyobb, mint 99,5%. Előnyösen C_n a két O-atommal és a P-atommal együtt egy 7-tagú 4 szénatomos gyűrűt képez, melyből 2-2 szénatom egy arilcsoport vagy naftil-csoport részét képezi.

A találmány szerinti királis ligandumokra példaként szolgálnak:

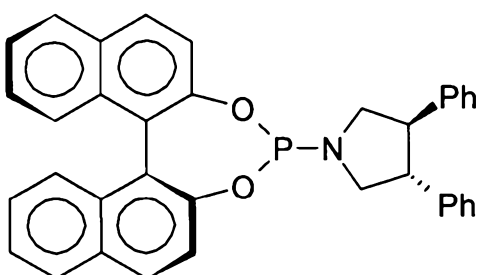




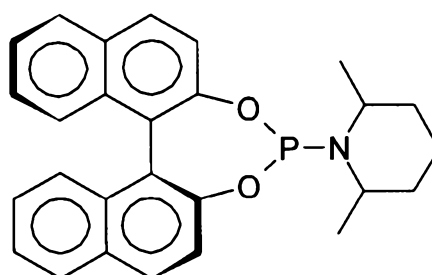
3



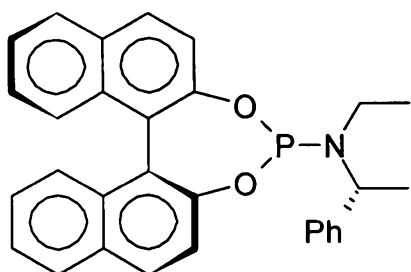
4



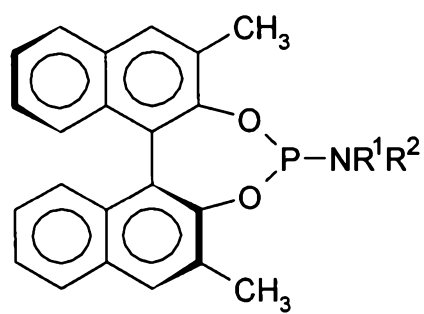
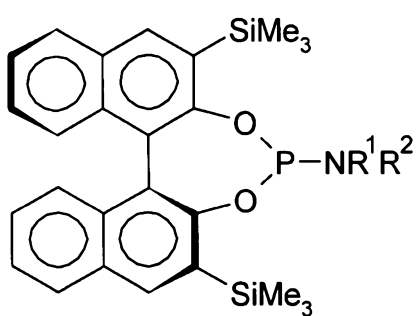
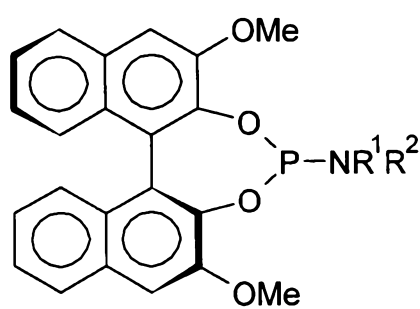
5

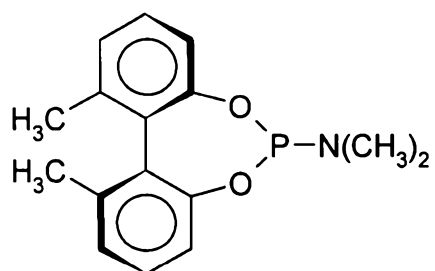


6

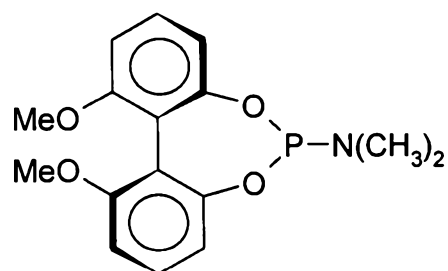


2a

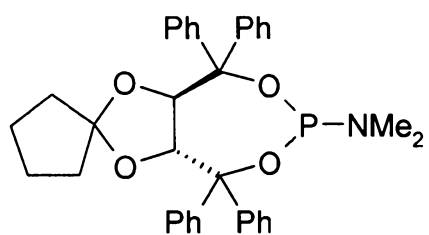
7 (R^1 és R^2 lsd. fenti szöveg)8 (R^1 és R^2 lsd. fenti szöveg)9 (R^1 és R^2 lsd. fenti szöveg)



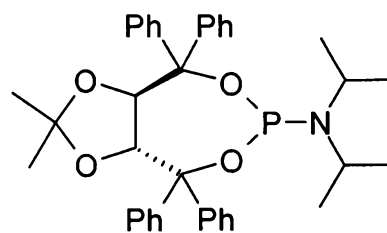
10



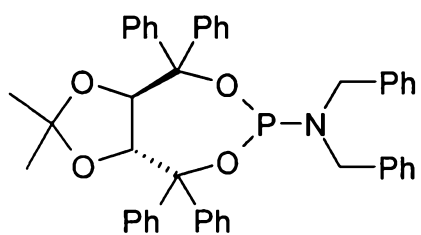
11



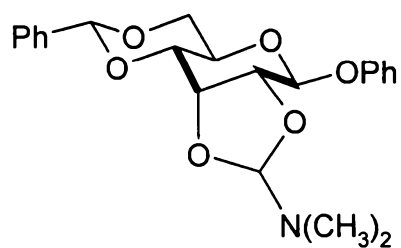
12



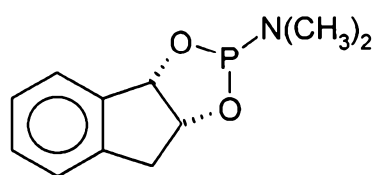
13



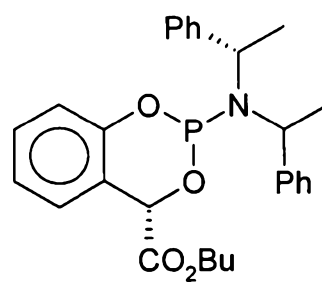
14



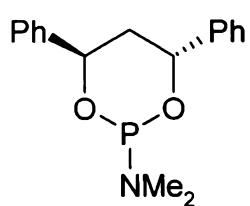
15



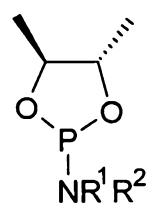
16

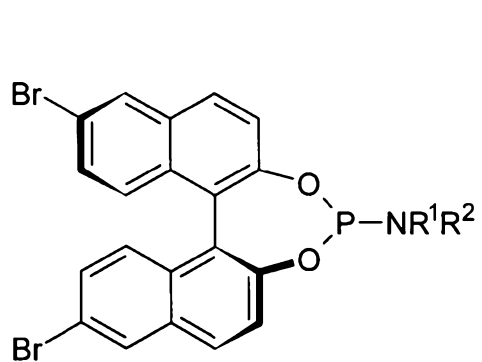


17

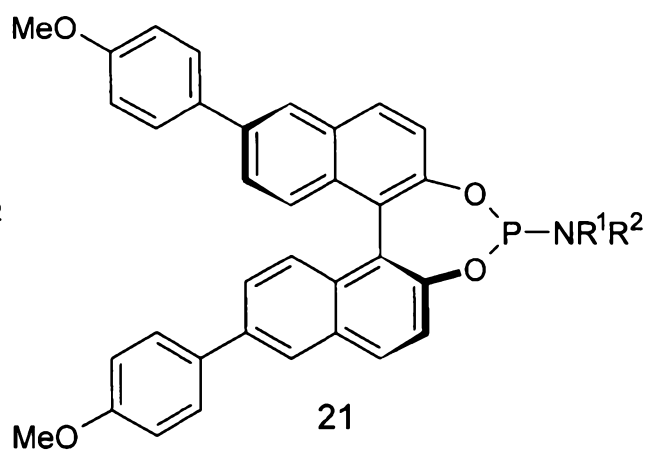


18

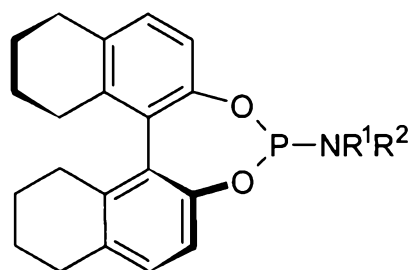
19 (R^1 és R^2 lsd. fenti szöveg)



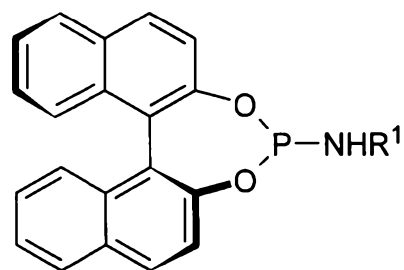
20

R¹ és R² lsd. fenti szöveg

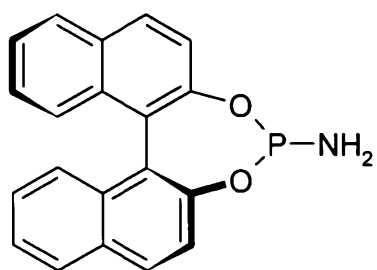
21

R¹ és R² lsd. fenti szöveg

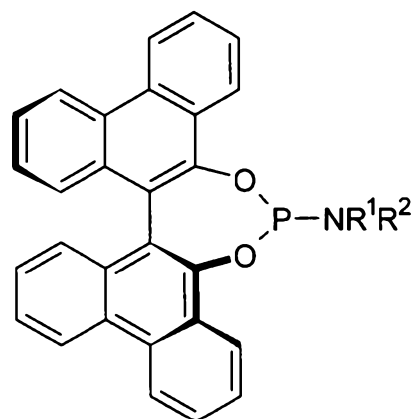
22

R¹ és R² lsd. fenti szöveg

23

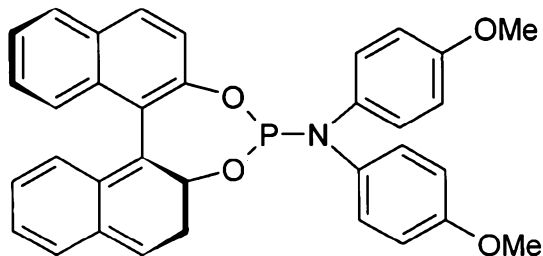
R¹ és R² lsd. fenti szöveg

24

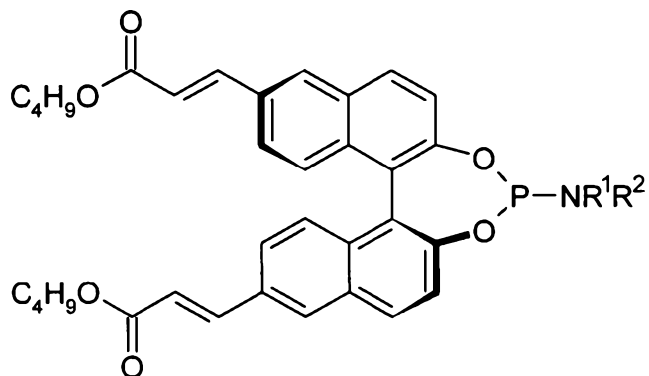


25

R¹ és R² lsd. fenti szöveg



26

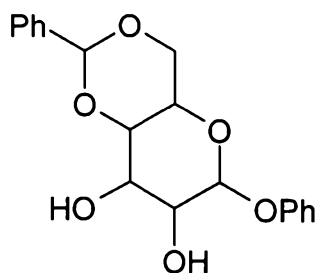


27

R^1 és R^2 lsd. fenti szöveg

Az magától értetődik, hogy ahol az egyik enantiomer szerepel, a másik enantiomer hasonlóképpen alkalmazható.

Ilyen (I) általános képletű ligandumok egyszerűen előállíthatók például Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie XII/2 kötet. Organische phosphorverbindungen. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, 2. rész (4. kiadás), című könyv 99-105. oldalán leírtak szerint. Egy előnyös előállítási mód a $HO-C_n-OH$ vegyület $P(NMe_2)_3$ vagy $P(NEt_2)_3$ (Me = metil, Et = etil) vegyülettel történő reakcióján alapul, ezt követi az R^1R^2NH -val történő reakció, előnyösen $>80^\circ C$ forrásponttal rendelkező oldószerben, pl. toluolban. A utóbbi reakcióhoz alkalmas katalizátorok például az ammónium-klorid, tetrazol vagy benzimidazolium-triflát. $HO-C_n-OH$ -ra például szolgálnak a királis bisznaftolok, pl. (R)- vagy (S)-1,1'-bi-(2-naftol), királis biszfenolok pl. (R)- vagy (S)-6,6'-dimetoxi-2,2'-biszfenol, diolok pl. (R,R)- vagy (S,S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4,5-bisz-(1,1-difenil)-metanol (TADDOL) vagy (S,R)- vagy (R,S)-indán-1,2-diol; alábbi képletű, cukor alapú 1,2-diolok és 1,3-diolok:



Az R^1R^2NH -ra példaként szolgálnak a benzil-amin, dibenzil-amin, diizopropil-amin, (R) - vagy (S) -1-metil-benzil-amin, piperidin, morfolin, (R,R) - vagy (S,S) -bisz-(1-metil-benzil)-amin.

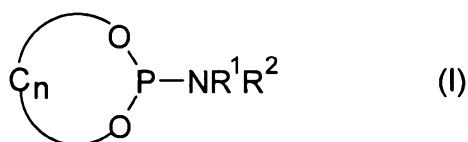
Egy másik előnyös előállítási mód egy $HO-C_n-OH$ vegyület PCl_3 -val, majd ezt követően R^1R^2NH -val történő reakcióján alapul, előnyösen egy bázis, pl. Et_3N és egy oldószer, mint pl. toluol jelenlétében. $HO-C_n-OH$ -ra példaként szolgálnak az első előnyös előállítási módnál megadottak. R^1R^2NH pl. ammónia, benzil-amin, dibenzil-amin, diizopropil-amin, (R) - vagy (S) -1-metil-benzil-amin, piperidin, morfolin, (R,R) - vagy (S,S) -bisz-(1-metil-benzil)-amin lehet.

Ha a találmány szerinti $ML_aX_bS_c$ általános képletű katalizátor kationos, akkor az X ellenion jelentése egy anion. Alkalmas anionokra példaként szolgálnak a Cl , Br , I , OAc , BF_4 , PF_6 , ClO_4 , p-toluol-szulfonát, benzol-foszfónát, tetra-pentafluor-fenilborát. A nem-koordináló anionok az előnyösek. Ha a katalizátor anionos, akkor X jelentése kation. Alkalmas kationokra példaként szolgálnak az alkálifémek, például Li , Na vagy K , alkáliföldfémek, mint pl. Mg , Ca vagy ammónium vagy alkil-szubsztituált ammónium.

Az S ligandum királis vagy nem-királis lehet. Alkalmas S ligandumok az olefinek, például maleinsav-anhidrid vagy etilén;

diének, például 1,5-ciklooktadién, 1,3-butadién és 2,5-norbornadién; aromások, például benzol, hexametil-benzol, cimolok és kumolok, eta-5-koordinált-ciklopenta-dienil-ligandumok, pl. ciklopenta-dienil és pentametil-ciklopenta-dienil; diaminok, mint pl. 1,2-diamino-etán. S királis ligandumokra példaként szolgálnak az (R,R)-1,2-ciklohexán-diamin, (S,S)-1,2-difenil-1,2-diamino-etán, (S,S)-1,2-diciklohexil-1,2-diamino-etán vagy (S)-1,1'-bisz(p-metoxifenil)-1,2-propán-diamin.

A találmány (I) általános képletű királis ligandumok előállítására is vonatkozik. Továbbá a találmány az $ML_aX_bS_c$ általános képletű katalizátorok alkalmazására vonatkozik például olefinek, ketonok, iminek és oxim-származékok aszimmetrikus hidrogénezésében vagy aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében, ahol M jelentése átmeneti fém, amely a ródium, irídium és ruténium közül kerül kiválasztásra, X jelentése ellenion és S jelentése egy ligandum, a jelentése 0,5-3 közötti szám, b és c jelentése egymástól függetlenül 0-2 közötti szám, ahol L jelentése (I) általános képletű királis ligandum,



mely képletben C_n a két O-atommal és P-atommal együtt szubsztituált vagy szubsztituálatlan 2-4 szénatomos gyűrűt képez és R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott. C_n és/vagy R^1 és/vagy R^2 királis vagy egy királis egység részét képezi. Alkalmas katalizátor prekursorokra, amelyek a királis ligandummal együtt egy

katalizátort képeznek, példaként szolgálnak ($\text{COD} = 1,5$ ciklooktadién; nbd = norbornadién; L = a találmány szerinti I képletű ligandum; S = a fent megadott ligandum): $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{ClO}_4$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{X}$ (X = BF_4 , PF_6 , ClO_4 , SbF_6 , CF_3SO_3 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$), $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_n$. Előformázott komplexekre példaként szolgálnak $\text{RhL}_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\text{BF}_4$, $\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2\text{BF}_4$, $\text{RuL}_2(\text{OAc})_2$, RuL_2Br_2 , $\text{Ru}(\text{metil-allil})_2\text{L}_2$, $\text{Ru}(\text{eta-6-benzol})\text{L}_2\text{Br}_2$, $\text{Ru}(\text{eta-5-ciklopenta-dienil})\text{L}_2\text{Cl}$, RuLSCl_2 , $\text{Ru}(1,2\text{-difenil-1,2-diamino-etán})\text{LCl}_2$, $\text{IrL}_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\text{PF}_6$, $\text{Ir}(\text{COD})\text{L}_2\text{BF}_4$.

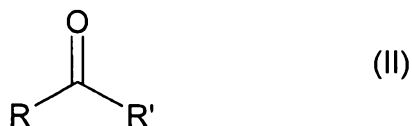
A katalizátor előállításában a fém és az optikailag aktív ligandum moláris aránya 2:1 és 1:10 közötti, előnyösen 1:1 és 1:6 közötti. Előnyösen a katalizátort *in situ* állítjuk elő, azaz ugyanabban a lombikban, ahol az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezési reakciót kivitelezünk, a katalizátor közbeni izolálása nélkül.

Alkalmas szubsztrátok az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezéshez pl. a prokirális olefinszerűen telítetlen vegyületek, jelen találmánnyal összefüggésben röviden olefinekként hivatkozunk rájuk, különösen az alkilidén-glicin származékok, például a 2-acetil-amino-fahéjsav, 2-benzoil-amino-fahéjsav, 2-acetil-amino-akrilsav, N-acetil-2-izopropilidén-glicin, N-acetil-2-ciklohexilidén-glicin, N-acetil-3'-metoxi-4-acetoxi-benzilidén-glicin, 2-szubsztituált-maleinsavak, mint pl. 2-fenil-maleinsav, 2-metil-maleinsav; alkilidén-borostyánkősav-származékok, mint pl. itakonsav, 2-benzilidén-borostyánkősav, 2-izobutilidén-borostyánkősav; 1-szubsztituált-akrilsav-származékok, mint pl. 1-(6'-metoxi-naftil)-akrilsav, 1-(4'-izobutil-fenil)-akrilsav,

1-szubsztituált-fahéjsavak, mint pl. 1-metil-fahéjsav, 1-(hidroximetil)-fahéjsav és 1-(klórmetil)-fahéjsav és a fent említett vegyületek sói, mint pl. nátrium, lítium, tetraalkilammónium- vagy trioktilammónium-sók és a dikarbonsavak észterei, mint pl. metil-, etil- és *t*-butil-észterek, és a monoészterek szintén alkalmazhatók.

További alkalmas szubsztrátok az enamidok, például az 1-acetamido-sztirén, (Z)-2-acetil-1-(*p*-metoxibenzilidén)-N-acetil-1-(3',4'-dimetoxibenzilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, 1-benzil-oxi-karbonil-4-*t*-butoxi-karbonil-2,3-dehidropiperazin-2-N-*t*-butilamid, enoléterek, például az 1-metoxisztirén, enolészterek, például az 5-metilidén-butirolakton, allilalkoholok, például a 3,7-dimetil-2,7-oktadién-1-ol (geraniol), nerol, 4-hidroxi-2-ciklopentenon. Egy jelenlegi áttekintése az aszimmetrikus olefin hidrogénezés területének megtalálható például az alábbi szakkönyvben: J.M. Brown in Comprehensive Asymmetric Catalysis, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz és H. Yamamoto, kiadó: Springer, Berlin, 1999, I kötet, 121-182 o.

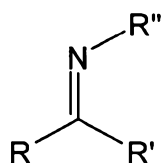
További alkalmas szubsztrátok például a (II) általános képletű prokirális ketonok,



mely képletben R és R' nem azonos egymással és jelentésük egymástól függetlenül alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, alkenilcsoport vagy 1-20 szénatomos alkinilcsoport vagy gyűrűt képeznek azzal a C-atommal, amelyhez kapcsolódnak; az is lehet-

séges, hogy R és R' egy vagy több heteroatomot vagy funkciós csoportot tartalmaz, mint pl. acetofenon, 1-acetonafton, 2-acetonafton, 3-kinuklidinon, 2-metoxi-ciklohexanon, 1-fenil-2-butanon, benzil-izopropil-keton, benzil-aceton, ciklohexil-metil-keton, t-butil-metil-keton, t-butil-fenil-keton, izopropil-fenil-keton, etil-(2-metil-etil)-keton, o-, m- vagy p-metoxi-acetofenon, o-, m- vagy p-(fluor, klór)-acetofenon, o-, m- vagy p-ciano-acetofenon, o, m- és/vagy p-trifluor-metil-acetofenon, o-, m- vagy p-nitro-acetofenon, 2-acetil-fluorén, acetil-ferrocén, 2-acetil-tiofén, 3-acetil-tiofén, 2-acetil-pirrol, 3-acetil-pirrol, 2-acetil-furán, 3-acetil-furán, 1-indanon, 2-hidroxi-1-indanon, 1-tetralon, p-metoxi-fenil-p'-ciano-fenil-benzofenon, ciklopropil-(4-metoxi-fenil)-keton, 2-acetil-piridin, 3-acetil-piridin, 4-acetil-piridin, acetil-pirazin, alfa-haloketonok, mint pl. alfa-klór-acetofenon; alfa-ketosavak, mint pl. piruvátsav, fenil-glioxilsav, 4-fenil-2-oxo-vajsav, 3-oxo-4,4-dimetil-butiro-lakton és ezek észterei és sói; béta-ketosavak, mint pl. acetil-ecetsav, 4-fenil-acetil-ecetsav és ezek észterei és sói; diketonok, mint pl. biacetil, benzil, acetil-aceton; hidroxi-ketonok, mint pl. hidroxi-aceton, benzoin és 1-fenil-1-hidroxi-aceton.

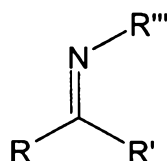
További, az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezési reakcióban alkalmazott prokirális vegyületek a (III) általános képletű prokirális iminek,



(III)

mely képletben R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül pl. 1-20 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport, vagy egy gyűrűt képeznek azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, ugyancsak lehetséges, hogy az R, R' és R'' egy vagy több heteroatomot és funkciócsoportot tartalmaz, és R'' jelentése továbbá egy lehasítható csoport lehet, például foszfinil-, szulfonil- vagy benzilcsoport. Az iminekre példaként szolgálnak a fent megadott ketonokból előállított iminek és az alkil-amin vagy aril-amin vagy aminosav származékok, mint pl. aminosav-amid, aminosav-észter, peptid vagy polipeptid. Alkalmas alkil-aminokra vagy aril-aminokra példaként szolgálnak a benzil-aminok, mint pl. benzil-amin vagy egy o-, m- vagy p-szubsztituált benzil-amin, α -alkil-benzil-amin, naftil-aminok, mint pl. naftil-amin, 1,2,3,4,5,6,7- vagy 8-szubsztituált naftil-amin, 1-(1-naftil)-alkil-amin vagy 1-(2-naftil)-alkil-amin vagy benzhidridil-amin. Alkalmas iminekre példaként szolgálnak a N-(2-etil-6-metil-fenil)-1-metoxi-aceton-imin, 5,6-difluor-2-metil-1,4-benzoxazin, 2-ciano-1-pirrolin, 2-etoxi-karbonil-1-pirrolin, 2-fenil-1-pirrolin, 2-fenil-3,4,5,6-tetrahidropiridin, 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-metil-izokinolin, 1-(p-metoxi-benzil)-3,4,5,6,7,8-hexahidroizokinolin, N-difenil-foszfinil-2-naftofenon-imin vagy N-tozil-tetralon-imin.

Egyéb, az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezési reakcióban alkalmazható prokirális vegyületek a (IV) általános képletű prokirális oximok és ezek származékai,



(IV)

mely képletben R és R' jelentése a fent megadott, R'' jelentése pl. OH-csoport, éter-csoport, acil-oxi-csoport, szulfonil-oxi-csoport. Alkalmas oxim-származékokra példaként szolgálnak az acetofenon-oxim, N-acetoxi-p-metoxi-acetofenon-imin és O-metil-p-klór-acetofenon-oxim.

A találmány szerinti katalizátorok alkalmasan felhasználhatók optikailag aktív vegyületek előállításában is kiindulva egy olefin, keton, imin vagy oxim származék enantiomer racém elegyből, amely egy királis centrumot tartalmaz valahol a molekulában és előnyösen a két enantiomer egyike hidrogénezett.

A találmány szerinti katalizátorok felhasználása egy vagy több hidrogén donor jelenlétében történik, melyek a jelen találmánnyal összefüggésben magától értetődően olyan vegyületek, amelyek valamilyen úton hidrogént szállítanak a szubsztráthoz. Alkalmas hidrogén donorok előnyösen a H₂, de 1-10 szénatomos alifás vagy aromás alkoholok is lehetnek, különösen az 1-10 szénatomos szekunder alkoholok, mint pl. izopropanol vagy ciklohexanol, vagy telítetlen 5-10 szénatomos szénhidrogének, mint pl. 1,4-dihidrobenzol vagy hidrokinon, redukált cukrok, mint pl. glükóz vagy hangyasav-származékok, mint pl. ammónium-formiát vagy a hangyasav és trietil-amin azeotróp elegye.

A szubsztrát és hidrogén donor moláris aránya előnyösen 1:1 és 1:100. A hidrogén-nyomás széles határok között változhat és előnyösen úgy választjuk meg, hogy a lehető legmagasabb legyen,

amikor a gyors reakció vagy a katalizátor lehető legkisebb mennyisége a megkívánt. A hidrogén-nyomás például 0,05 és 20 MPa közötti, előnyösen 0,1 és 10 MPa között, legelőnyösebben 0,15 és 8 MPa között van.

Az aszimmetrikus hidrogénezésben az átmeneti fém vegyületben jelenlévő fém és szubsztrát moláris aránya 1:10 és 1:1,000,000 közötti, előnyösen 1:50 és 1:100,000 közötti.

A katalizátor adott esetben dimer formában adagolható, amely azt követően in situ teljesen vagy részben átalakul monomer formává.

A hőmérséklet, amelyen az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezést kivitelezünk, általában egy egyezés a reakciósebesség és az enantioszelektivitás között és előnyösen -20 és 120°C közötti, különösen 0 és 60°C közötti. Az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezést előnyösen az oxigén kizárásával kivitelezünk. Előnyösen a szubsztrátok és az oldószerek nem tartalmazznak oxigént, peroxidokat vagy egyéb oxidáló anyagokat.

Oldószerként alkoholokat, észtereket, amidokat, étereket, ketonokat, aromás szénhidrogéneket, halogénezett szénhidrogéneket alkalmazhatunk. Előnyösen etil-acetátot, 2-propanolt, acetont, tetrahidrofuránt (THF), diklór-metánt, toluolt vagy dibróm-etánt használunk. Ugyancsak lehetséges az aszimmetrikus (ranszfer) hidrogénezés ionos folyadékokban történő kivitelezése, amelyet T. Welton [Chem. Rev. 99, 2071-2183 (1999)] ismerteti, így a termék izolációja leegyszerűsödik. Ha szükséges a ligandum ionos folyadékbeli oldékonyságát megnövelhetjük a ligandum poláris csoportokkal, mint pl. karboxilát-sókkal történő ellátásával. Ha a szubsztrát folyadék, a hidrogénezést nagyon

előnyösen oldószer nélkül is kivitelezhetjük. Ha a szubsztrát és/vagy termék nehezen oldódik az oldószerben, az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezés iszap formájában is kivitelezhető. Ha a termék szuszpenziót (iszapot) képez, az elválasztása nagyon egyszerű.

Előnyösen az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezési reakciót előzetes prehidrogénezés nélkül kivitelezünk. Azonban az is lehetséges, hogy a katalizátort a szubsztrát hozzáadását megelőzően hidrogénezéssel hidrogénnel vagy egy redukáló szerrel történő kezeléssel, mint pl. NaBH_4 aktiváljuk. A (transzfer) hidrogénezési reakciót némely esetben fel is gyorsíthatjuk egy bázis, egy sav, egy halid vagy egy N-hidroxi-imid hozzáadásával a hidrogénezést megelőzően vagy alatta. Alkalmas bázisok a nitrogén-bázisok, mint pl. trietil-amin, DBU és szubsztituált vagy szubsztituálatlan piridinek és az ásványi-bázisok, mint pl. KOtBu vagy Cs_2CO_3 . Alkalmas savak például a HBr , trifluor-ecetsav. Alkalmas halidok például az alkáli-halidok vagy tetraalkil-ammónium-halidok, mint pl. LiI , LiBr , LiCl , NaI , tetrabutil-ammónium-jodid. Alkalmas N-hidroxi-imid például a N-hidroxi-ftálsav-imid.

A találmányt az alábbi példákkal közelebbről megvilágítjuk anélkül azonban, hogy korlátoznánk az oltalmi kört.

Példák

I. példa:

1. ligandum szintézise

Lassú nitrogén-gáz befúvatás közben 7 ml (38 mmol) hexametil-foszfor-triamidot 10,0 g (34,9 mmol) S-(-)-1,1'-bi-2-naftol 50 g száraz toluolban készült szuszpenziójához adunk

40°C-on. 1 perc után a termék elkezd kikristályosodni. 5 óra elteltével a szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk (kiszűrjük), toluollal és pentánnal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 11,0 g (30,6 mmol, 88%), nyers termék a TLC szerint (szilikagél, EtOAc:hexán = 1:1, ^{31}P -NMR és ^1H -NMR).

II. példa

2. ligandum szintézise

0,36 g (1,0 mmol) 1. ligandum, 0,07 g (0,9 mmol) tetrazol és 0,394 ml (2,0 mmol) dibenzil-amin 4 ml száraz toluolban készült szuszpenzióját visszafolyó hűtő alatt 5 órán át forraljuk lassú nitrogén befúvatás közben. Ezután az oldatot lehűtjük és vékony szilikagél rétegen átszűrjük. Miután a szilikagélt 10%-os t-BuOMe-vel (hexánban) átmossuk, a szűrletet betöményítjük. Kitermelés: 0,44 g (0,87 mmol, 87%), tiszta termék a ^{31}P -NMR és ^1H -NMR és TLC szerint.

III. példa

3. ligandum szintézise

3,0 mmol PCl_3 , 6,0 mmol Et_3N és 5 ml toluol -60°C -ra hűtött oldatához 3,0 mmol (S)-2,2-binaftol és 5 ml toluol 60°C meleg oldatát adjuk 5 perc alatt. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük és argon atmoszféra alatt leszűrjük. A szűrletet 2,9 mmol Et_3N -vel és 2,9 mmol (R,R)-bisz-(1-metil-benzil)-aminnal kezeljük -40°C -on. 16 óra után szobahőmérsékleten a reakcióelegyet leszűrjük, betöményítjük és kromatográfiával tisztítjuk. Kitermelés: 41%, tiszta anyag a ^{31}P -NMR és ^1H -NMR és TLC szerint.

IV. példa: Olefinek hidrogénezése

A/ módszer: Hidrogénezés 0,1 MPa nyomáson előhidrogénezéssel

0,010 mmol $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ -t és 0,022 mmol királis ligandumot 10 ml-es Schlenk edénybe öntünk, mágneses keverő botot helyezünk be és az edényt gumi dugóval lezárjuk. 3 vákuum/nitrogén ciklust 2 vákuum/hidrogén ciklus követ. 1,5 ml oldószert adunk hozzá és hidrogén atmoszféra alatt 0,1 MPa keverjük 1 órán át. Ezt követően 0,2 mmol szubsztrát 3,5 ml oldószerben készült oldatát adjuk hozzá, és a reakcióelegyet hidrogén atmoszféra alatt keverjük. A mintákat szilikagélen átszűrjük EtOAc : hexán 4:1 arányú eleggyével és bepároljuk. Az e.e-t királis GC-vel vagy HPLC-vel, a konverziót ^1H -NMR-rel határozzuk meg. Amikor a reakció befejeződik, a reakcióelegyet kezeljük és betöményítjük ugyanúgy, mint a mintát. Az eredményeket a táblázatokban ismertetjük.

B/ módszer: Hidrogénezés 0,1 MPa nyomáson (előhidrogénezés nélkül)

0,010 mmol $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ -t, 0,022 mmol királis ligandumot és 0,2 mmol szubsztrátot bemérünk egy gumi kupakkal és keverő bottal ellátott Schlenk-csőbe. Három vákuum/nitrogén ciklus után 5 ml frissen desztillált oldószert adunk be a kupakon keresztül, és a reakcióelegyet hidrogén atmoszféra alatt keverjük 0,1 MPa nyomáson. A mintákat és a reakcióelegyet az A/ módszerben ismertetett módon kezeljük. Az eredményeket a táblázatokban adjuk meg.

C/ módszer: Hidrogénezés 0,5 MPa nyomáson

2,2 mol ekvivalens $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ -t, királis ligandumot és 10 ml CH_2Cl_2 -t egy Schlenk edénybe teszünk és nitrogén atmoszféra

alatt keverjük. A katalizátor-oldatot 50 ml-es Buchi miniklávba tesszük mikropipettát alkalmazva. Amikor CH_2Cl_2 -től eltérő oldószer alkalmazunk a hidrogénezésben, a $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ -t és a királis ligandumot először CH_2Cl_2 -ben oldjuk 10 percig szobahőmérsékleten történő keveréssel nitrogén atmoszféra alatt, a CH_2Cl_2 -t vákuumban eltávolítjuk, 10 ml kívánt oldószer adunk hozzá és ezt követően ezt a katalizátor oldatot a Buchi miniklávba helyezzük.

Számos esetben ezt az oldatot 1 órán át hidrogén atmoszférában 0,1 MPa nyomáson előhidrogénezzük. 0,8 mmol szubsztrátot 10 ml oldószerben oldunk, hozzáadjuk a Buchi miniklávhoz és 0,5 MPa hidrogén nyomást alkalmazunk. A mintákat és a reakcióelegyet az A/ módszernél ismertetett módon kezeljük. Az eredményeket a táblázatokban ismertetjük.

D/ módszer: Hidrogénezés 6 MPa nyomáson

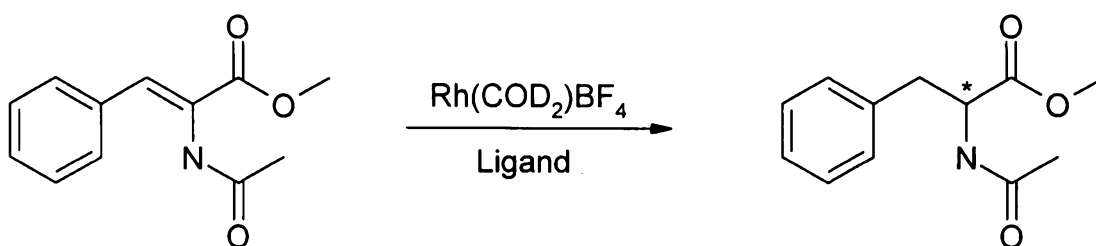
4,0 mg (0,0099 mmol) $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ és 8,6 mg (0,022 mmol) királis 1. ligandumot nitrogén atmoszféra alatt 2,5 ml, gázmentesített CH_2Cl_2 -ben oldunk mágneses keverővel és septum kupakkal ellátott Schlenk-csőben. A narancssárga oldatot 5 percig szobahőmérsékleten keverjük és az oldószer bepárlással eltávolítjuk. A katalizátort 20 ml gázmentesített EtOAc-ben oldjuk. 240 mg (1,09 mmol) α -acetamido-fahéjsav-észtert adunk 125 ml Parr-autoklávba. Három nitrogén nyomás (0,29 MPa) - nyomás felszabadító ciklus után 30 ml EtOAc-t adunk hozzá. 20 ml narancssárga katalizátor-oldatot adunk mikropipettával az autoklávba és 6,0 MPa hidrogén nyomást alkalmazunk. A reakcióelegyet 680 ford/perc sebességgel keverjük egy propeller keverőlapáttal ellátott felülfejes keverővel. 4, 10 és 20 perc után mintákat veszünk.

Úgy tűnt, hogy a reakció 4 perc után teljessé vált. Az átalakulás N-acetil-fenilalanin-metil-észterre vonatkoztatva >99%, az e.e. 97%. Lásd a 2. táblázatot is.

E/ módszer: Különböző olefinek és enamidok hidrogénezése különböző hidrogén nyomáson

Rh(COD)₂BF₄-t, 2,2 molekvivalens (Rh-ra vonatkoztatva) királis ligandumot, szubsztrátot és az oldószert az autoklávba bemérjük. Az autoklávot lezárjuk és légmentesítjük oly módon, hogy háromszor nitrogén nyomás alá helyezzük (0,29 MPa) és a nyomás alól felszabadítjuk. A kívánt hidrogén nyomást alkalmazzuk és a reakcióelegyet 500 ford/perc sebességgel keverjük egy propeller keverőlapáttal ellátott felülfejes keverővel. A reakció során a hidrogén-felvételt nyomon követjük. Az eredményeket a 6. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat



L*	Lig. Konf.	Módszer	Hőm. °C	Oldószer	Idő (perc)	Átal. (%)	E.e. (%)	Term. Konf.
1	S	A	Szh	MeOH	1080	60	72	R
1	R	A	Szh	MeOH	1320	98	75	S
1	R	A	Szh	CH ₂ Cl ₂	240	100	94,7	S
1	S	A	Szh	CH ₂ Cl ₂	240	100	95,5	R

1	S	A	Szh	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	Szh	ClCH ₂ CH ₂ Cl	120	>98	88,9	R
1	S	A	Szh	Aceton	270	92	92,4	R
1	S	A	Szh	THF	270	75	93,6	R
1	S	B	Szh	ClCH ₂ CH ₂ Cl	300	100	96,0	R
1	S	B	Szh	CH ₂ Cl ₂	120	94	97,0	R
1	S	B	Szh	EtOAc	300	>98	95,6	R
1	S	A	Szh	CH ₂ Cl ₂ + 50 ml H ₂ O	240	100	92,2	R
1	S	B	0	CH ₂ Cl ₂	1200	100	97,6	R
1	S	B	0	EtOAc	1200	85	98,4	R
1	S	B	0	ClCH ₂ CH ₂ Cl	1200	100	97,6	R
1	S	B	-10	CH ₂ Cl ₂	1200	64	97,9	R
2	S	A	Szh	MeOH	1260	16	56	R
3	S, R, R	A	Szh	CH ₂ Cl ₂	240	100	42	R
6	S	A	Szh	MeOH	11520	72	34	R
13	R, R	A	Szh	MeOH	240	100	37	R
14	R, R	A	Szh	MeOH	1440	100	77	S

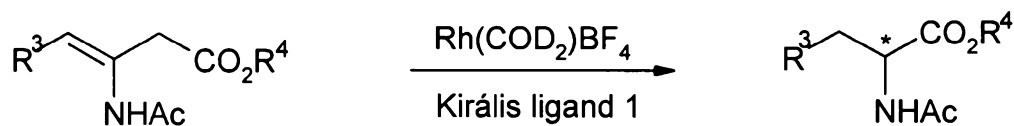
Szh = szobahőmérséklet

2. táblázat: 2-acetamido-fahéjsav-metil-észter hidrogénezése

királis 1. ligandummal megemelt nyomáson (lásd IV. példa)

Módszer	Előhidro- génezés	Hőm. (°C)	Oldószer	Rh mennyi- sége (mol%)	Idő (perc)	Átalakulás (%)	E.e (%)
C	Igen	Szh	CH ₂ Cl ₂	5	10	>98	94,6
C	Igen	-5	CH ₂ Cl ₂	5	60	>98	97,2
C	Igen	Szh	CH ₂ Cl ₂	0,5	40	>98	94,7
C	Nem	Szh	CH ₂ Cl ₂	0,5	60	87	95,5
C	Nem	Szh	Aceton	0,5	60	94	95,5
C	Igen	Szh	EtOAc	0,5	60	58	95,7
C	Nem	Szh	THF	5	30	>98	95,9
D	Nem	Szh	EtOAc	0,9	4	>98	97

Szh = szobahőmérséklet

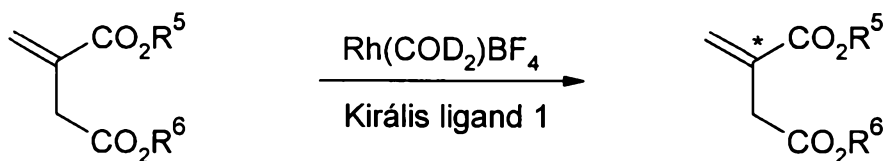
4. táblázat: Különböző olefinek hidrogénezése a találmány szerinti katalizátor felhasználásával (lásd IV. példa, B/ módszer, átalakulás >99%)


R ³	R ⁴	Hőm. (°C)	Oldószer	Idő (perc)	E.e. (%)
H	Me	0	EtOAc	1200	>99
Ph	H	Szh.	EtOAc	1200	80
H	Me	Szh.	CH ₂ Cl ₂	240	>99

H	Me	Szh.	EtOAc	960	>99
H	H	Szh.	EtOAc	180	99
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	Szh.	EtOAc	1200	94
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	Szh.	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	Szh.	EtOAc	270	76
(p-F)-Ph	Me	Szh.	CH ₂ Cl ₂	150	95

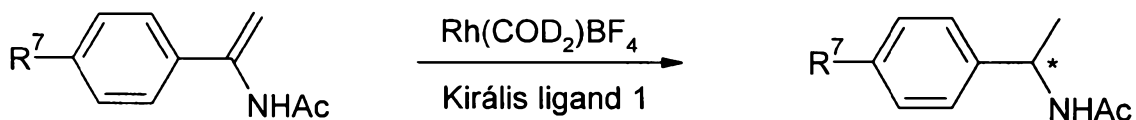
Szh.= szobahőmérséklet

5. táblázat: Itakonsav és származékainak hidrogénezése a találmány szerinti katalizátor felhasználásával (lásd IV. példa, szobahőmérsékleten)



R ⁵	R ⁶	Módszer	Oldószer	Idő (perc)	Átal. (%)	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/, nincs előhidrog., 0,5 mol% Rh	CH ₂ Cl ₂	60	75	91

6. táblázat: Enamidok hidrogénezése a találmány szerinti katalizátor felhasználásával (lásd IV. példa, CH_2Cl_2 -ben, szobahőmérsékleten, átalakulás >99%)



R^7	Ligandum	Módszer	Rh mennyi- sége (mol%)	Hidrogén nyomás (MPa)	Idő (perc)	E.e. (%)
H	1	B	5	0,5	1200	92
p-Cl	2	E	2	1,5	210	58
p-Cl	20, R^1 és $\text{R}^2 = \text{Me}$	E	2	1,5	210	89
p-Cl	22, R^1 és $\text{R}^2 = \text{Me}$	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 és $\text{R}^2 = \text{Me}$	E	2	1,5	240	62
p-Ome	20, R^1 és $\text{R}^2 = \text{Me}$	E	2	1,5	240	83
p-Ome	2	E	2	1,5	240	53

Összehasonlító kísérletek

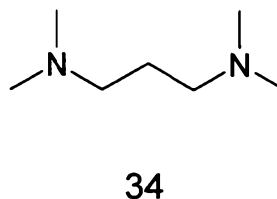
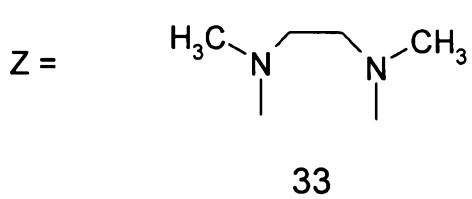
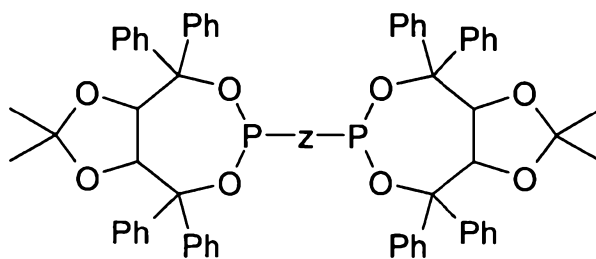
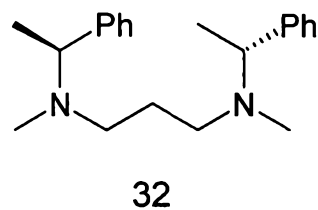
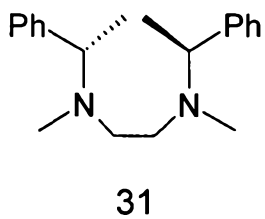
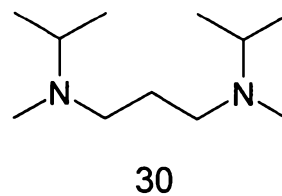
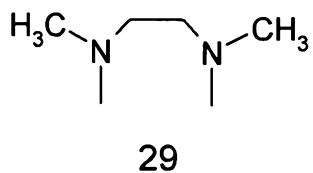
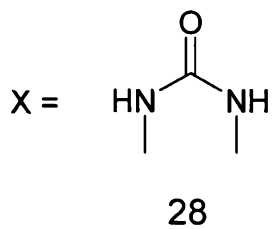
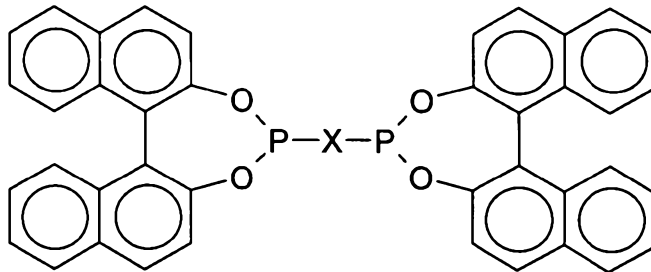
Hidrogénezés királis bidentát ligandumokkal (nem a találmány része). 2-Acetamido-fahéjsav-metil-észter A/ módszer szerinti hidrogénezése (lásd IV. példa) 1,1 molekvivalens királis

ligandummal, hacsak másként nem adjuk meg. Az eredményeket a 3. táblázatban ismertetjük. Az eredmények azt mutatják, hogy a bidentát foszforamid ligandumok általában lassú reakcióhoz vezetnek alacsony enantioszelektivitással.

3. táblázat:

L*	Lig.konf.	Megjegyzés	Oldószer	Idő (perc)	Átal. (%)	E.e. (%)	Termék konf.
28	S,S		MeOH	1140	100	22	R
28	S,S		CH ₂ Cl ₂	1140	100	42	R
29	R,R		MeOH	1380	6	52	R
29	R,R	2,2 ekv. ligandum	MeOH	1320	-	-	-
29	R,R		CH ₂ Cl ₂	1440	56	72	R
30	S,S		MeOH	1380	-	-	-
30	S,S	2,2 ekv. Ligandum	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	6	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

Bidentát ligandumok, melyek nem képezik a találmány tárgyát:



V. példa: Acetofenon hidrogénezése

A Ru(ligandum)(diamin)Cl₂ katalizátor komplex szintézise

9 mg [RuCl₂(p-kimén)]₂-t és 21,9 mg 2 ekvivalens 1. ligandumot Schlenk-lombikba tesszük N₂-atmoszféra alatt. 1,0 ml DMF-t adunk hozzá és az elegyet gázmentesítjük 3 vákuum/N₂ ciklussal. Ezután 65°C-on 16-24 órán át keverjük (vagy 3 órán át 90°C-on). RuCl₂(ligandum)₂(dmf)_n-komplex képződik. Ezt követően szobahőmérsékletre hűtjük és 6,3 mg 1 ekvivalens (S,S)-1,2-difenil-1,2-diamino-etánt (DPEN) adunk hozzá. Az elegyet további 16-24 órán át keverjük, majd hidrogénezéshez felhasználjuk.

Spektroszkópia adatok: RuCl₂(ligandum)₂(dmf)_n P-NMR: 148,8 ppm;

Ru(ligandum)(DPEN)Cl₂ P-NMR: 147,7 (szabad ligandum) és 172,2 (komplex) ppm.

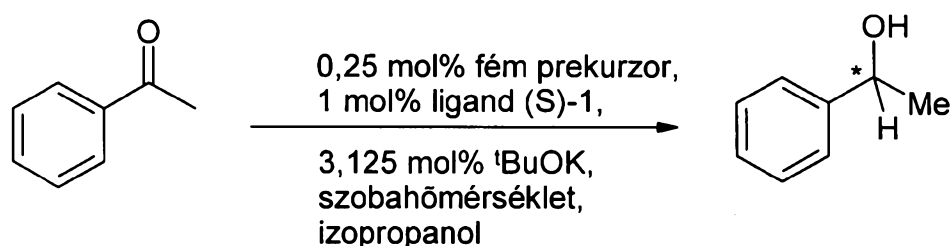
0,1 mmol Ru(L)Cl₂[(S,S)-1,2-difenil-etilén-diamin] képletű előre elkészített komplexet és 10 mmol szubsztrátot bemérünk egy autoklávba. Lassú nitrogén befúvatás közben 50 ml gázmentes MeOH-t és 2,0 mmol K₂CO₃-t adunk hozzá és az autoklávot lezárjuk és oly módon levegőmentesítjük, hogy háromszor nitrogén nyomás alá helyezzük (0,29 MPa) és a nyomás alól felszabadítjuk. A kívánt hidrogén nyomást (5,0 MPa) és hőmérsékletet (50°C) alkalmazzuk és a reakcióelegyet 500 ford/perc sebességgel keverjük egy propeller keverő lapáttal felszerelt felülfejes keverővel.

Eredmények:

L = 1. ligandum: 45 perc után, 93% konverzió, 58% e.e.-vel

L = 1. ligandum, ahol N-metil-csoportokat i-propil-csoportokkal helyettesítjük: 150 perc után, 98% konverzió, 67% e.e.-vel.

VI. példa: az 1. ligandum ruténium(II) és iridium(I) komplexeit alkalmazó aszimmetrikus transzfer hidrogénezés



Az acetofenon aszimmetrikus redukciója egy iridium-katalizátor felhasználásával

6,7 mg (0,01 mmol, 0,25 mol%) $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ és 14,4 mg (0,04 mmol, 1 mol%) (S)-1 ligandum 5 ml száraz, gázmentesített izopropanolban készült elegyét 1 órán át 80°C -on melegítjük nitrogén atmoszféra alatt. Szobahőmérsékletre történő lehűlést követően a katalizátor-oldatot 14,0 mg (0,125 mmol, 3,125 mol%) kálium-terc-butoxid és 471 μl (4 mmol) acetofenon 35 ml száraz, gázmentesített izopropanolban készült oldatához adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten nitrogén atmoszféra alatt a megadott ideig keverjük és GC-analízissel követjük nyomon.

Az eredményeket a 7. táblázatban adjuk meg.

Az acetofenon aszimmetrikus redukciója ruténium(II) katalizátor felhasználásával

7,7 mg (0,0125 mmol, 0,25 mol%) $[\text{RuCl}_2(\text{p-kimén})]_2$ és 18,0 mg (0,05 mmol, 1 mol%) (S)-Monophos ligandum 5 ml száraz, gázmentesített izopropanolban készült elegyét 80°C -on 1 órán át melegítjük nitrogén atmoszféra alatt. Szobahőmérsékletre való lehűlést követően a katalizátor-oldatot 16,8 mg (0,15 mmol, 3 mol%) káli-

um-terc-butoxid és 588 μl (5 mmol) acetofenon 40 ml száraz, gázmentesített izopropanolban készült oldatához adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten nitrogén atmoszféra alatt a megadott ideig keverjük és GC-analízissel monitorozzuk.

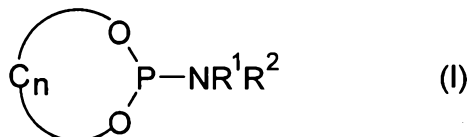
Az eredményeket a 7. táblázatban adjuk meg.

7. táblázat: acetofenon izopropanollal történő aszimmetrikus transzfer hidrogénezése, ruténiummal és irídiumkomplexszel katalizálva

Fém prekursor	Idő (óra)	Átalakulás (%)	Fő enantiomer
$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	1,5	8	25 (R)
	21	51	27 (R)
$[\text{RuCl}_2(p\text{-cimol})]_2$	1	17	47 (R)
	21	24	46 (R)

Szabadalmi igénypontok

1. $ML_aX_bS_c$ általános képletű katalizátor aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezéshez, mely képletben
- M jelentése egy átmeneti fém, amelyet ródium és ruténium közül választunk ki,
- X jelentése ellenion és
- S jelentése ligandum,
- a jelentése 0,5 - 3,
- b és c jelentése egymástól függetlenül 0 - 2,
- azzal jellemezve, hogy
- L jelentése (I) általános képletű királis ligandum,



mely képletben

C_n a két O-atommal és a P-atommal együtt szubsztituált vagy szubsztituálatlan 2-4 szénatomos gyűrűt képez,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül H, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, aralkil- vagy alkaril-csoport, vagy a kapcsolódó N-atommal együtt egy heterociklusos gyűrűt képezhetnek.

2. Az 1. igénypont szerinti katalizátor, amelyben C_n jelentése egy királis, szubsztituált C_4 lánc, amely lényegében egy meghatározott konfigurációval rendelkezik.

3. A 2. igénypont szerinti katalizátor, amelyben C_n a két O-

atommal és a P-atommal együtt egy 7-tagú heterociklusos gyűrűt képez 4 C-atommal, melyek közül két-két C-atom egy arilcsoport vagy egy naftilcsoport részét képezi.

5. A 4. igénypont szerinti katalizátor, amelyben R^1 és R^2 mindegyikének jelentése metilcsoport.

6. Eljárás (I) képletű ligandum előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $HO-C_n-OH$ általános képletű diolt, ahol n jelentése a fentiekben megadott, $P(N(R^3)_2)_3$ -val reagáltatunk, ahol R^3 jelentése metil- vagy etilcsoport, ezt követően R^1R^2NH általános képletű aminnal reagáltatjuk, ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, aralkil- vagy aralkil-csoport, vagy egy heterociklusos gyűrűt képezhetnek a N-atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak.

7. Eljárás (I) képletű ligandum előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $HO-C_n-OH$ általános képletű diolt, ahol n jelentése a fentiekben megadott, PCl_3 -mal és ezt követően R^1R^2NH általános képletű aminnal reagáltatunk, ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, aralkil- vagy aralkil-csoport, vagy egy heterociklusos gyűrűt képezhetnek a N-atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak.

8. Eljárás egy olefinesen telítetlen vegyület, keton, imin vagy oxim származék aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezésére hidrogén donor és katalizátor jelenlétében, azzal jellemezve, hogy egy ML_aX_bSc általános képletű katalizátort használunk, mely képletben

M jelentése egy átmeneti fém, amelyet ródium, irídium és ruténium közül választunk ki,

X jelentése ellenion és

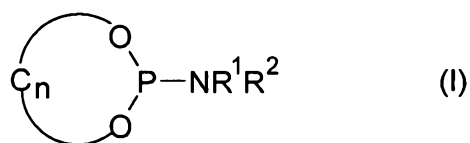
S jelentése ligandum,

a jelentése 0,5 - 3,

b és c jelentése egymástól függetlenül 0 - 2,

azzal jellemezve, hogy

L jelentése (I) általános képletű királis ligandum,



mely képletben

C_n a két O-atommal és a P-atommal együtt szubsztituált vagy szubsztituálatlan 2-4 C-atomos gyűrűt képez,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül H, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, aralkil- vagy alkaril-csoport, vagy a kapcsolódó N-atommal együtt egy heterociklusos gyűrűt képezhetnek.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy olifinesen telítetlen vegyületet, egy ketont vagy egy imint aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezésnek vetünk alá.

10. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy C_n jelentése egy C_4 lánc, amely lényegében meghatározott konfigurációval rendelkezik.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy C_n a két O-atommal és a P-atommal együtt 4 C-atomos gyűrűt képez, melynek két-két C-atomja egy arilcsoport vagy egy naftilcsoport részét képezi.

12. A 8-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezést egy nem-prótikus oldószer jelenlétében kivitelezzük.

13. A 8-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezést egy ionos folyadékban kivitelezzük.

14. A 8-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogén donor hidrogén, izopropanol vagy hangyasav és trietil-amin elegye.

15. A 8-14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aszimmetrikus (transzfer) hidrogénezést 0,1 és 10 MPa közötti nyomáson végezzük.

16. A 8-15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan olefint, ketont vagy imint hidrogénezünk, amely egy királis centrumot tartalmaz valahol a molekulában.

17. A 8-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a katalizátort in situ állítjuk elő.

18. A 8-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szubsztrát és/vagy a termék az oldószerrel iszapot képez.

A meghatalmazott:


Somlai Mária
(szabadalmi ügyvéd)
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099