



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20060010 A2

HR P20060010 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07D 453/04 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20060010A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR:

10.01.2006.

(43) Datum objave prijave patenta u HR:

30.06.2006.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/US04/018690

Datum podnošenja međunarodne prijave

11.06.2004.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 04/110609

Datum međunarodne objave

23.12.2004.

(31) Broj prve prijave: 60/477,531
10/460,051
60/484,218

(32) Datum podnošenja prve prijave: 11.06.2003.
12.06.2003.
01.07.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US
US

(71) Podnositelj prijave:

Brandeis University, 415 South Street, Waltham, 02453-2700 MA, US

(72) Izumitelj:

Li Deng, 33 Crehore Drive, Newton Lower Falls, 02462-1108 MA, US

Xiaofeng Liu, 34 Brown Street, Apt. 3, Waltham, 02453 MA, US

Yonggang Chen, 289 Highland Avenue, Apt. 302, Somerville, 02144 MA, US

Shikai Tian, Waltham, 02453 MA, US

(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

KATALITIČKA ASIMETRIČNA DESIMETRIZACIJA PROKIRALNIH I MEZOCIKLIČKIH ANHIDRIDA

(57) Sažetak: Jedan aspekt prezentiranog izuma se odnosi na katalizatore koji se baziraju na alkaloidu cinhona. Drugi aspekt se izuma odnosi metodu proizvodnje derivata katalizatora koji se baziraju na cinhona alkaloidu. Sljedeći aspekt prezentiranog izuma se odnosi na metodu proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja od prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida, koja obuhvaća fazu: reakcije prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida s nukleofilom uz prisutnost derivata cinhona-alkaloid katalizatora. Još jedan aspekt prezentiranog izuma odnosi se na metodu kinetičke resolucije, koja obuhvaća fazu reakcije racemičnog cikličnog anhidrida s alkoholom uz prisutnost katalizatora derivata cinhona-alkaloida.

HR P20060010 A2

OPIS IZUMA**Pripadajuće aplikacije**

- 5 Zahtjevi o korisnosti ove aplikacije o prednosti Unaited States Patent Application serijskog broja 10/460,051, podnesene 12.lipanj 2003; United States Provisional Patent Application serijski broj 60/477,531, podnesena 11. lipanj 2003; i United States Provisional Patent Application serijski broj 60/484,218, podnesena 1. lipanj 2003.

Potpora vlade

10

Izum je izrađen uz potporu po uvjetima National Institute of Health (broj dozvole GM-61591); zato jer, vlada ima određena prava na patent.

Pozadina izuma

15

Potreba za enantiomernično čistim spojevima brzo raste posljednjih godina. Značajna upotreba takvih kiralnih, ne-racemičnih spojeva je kao intermedijera za sintezu u farmaceutskoj industriji. Na primjer, postaje sve jasnije da enantiomernično čisti lijekovi imaju mnoge prednosti u odnosu na racemične smjese lijekova. Te prednosti uključuju brojne nuspojave i veću snagu često povezanu s enantiomerničnim čistim spojevima.

20

Tradicionalne metode organske sinteze često su optimizirane za proizvodnju racemičnih materijala. Proizvodnja enantiomerničnih čistih materijala povijesno je postignuta na jedan od dva načina: upotreba enantiomernično čistih polaznih materijala deriviranih iz prirodnih izvora (takozvanih „kiralnih pulova“); i ponovnim otapanjem racemičnih smjesa s klasičnim tehnikama. Svaka od tih metoda ima ozbiljni nedostatak, međutim. Kiralni pul je ograničen na spojeve nađene u prirodi, tako samo određene strukture i konfiguracije su bez muke dostupne. Resolucija racemata, koja zahtjeva upotrebu sredstva za resoluciju, može biti neprikladna i dugo traje.

25

Jedna metoda za dobivanje enantiomernično čistih materijala je s enantioselektivnom alkoholizom mezo, prokiralnih, i racemičnih cikličnih anhidrida (EACA). Te se reakcije javljaju kao široko primjenjive i u laboratorijskom i industrijskom omjeru asimetrične sinteze širokih varijeteta značajnih kiralnih blokova za izgradnju, kao što je hemiester, α -amino kiselina i α -hidroksi kiselina.

30

Sažetak izuma

- 35 Jedan od aspekata prezentiranog izuma se općenito odnosi na katalizatore na osnovi cinhona-alkaloida. U određenom ostvarenju, katalizator na osnovi kvinidina sadržava keton, ester, amid, cijano, ili alkinil skupinu. U preferirano ostvarenju, katalizator je QD-IP, QD-(-)-MN, ili QD-AD. U drugom ostvarenjima, katalizator na osnovi cinhona-alkaloida je Q-AD.

- 40 Drugi aspekt izuma se odnosi na postupak proizvodnje deriviranih cinhona alkaloid katalizatora reakcijom cinhona-alkaloida s bazom i spoj tako ima odgovarajuću ostatnu skupinu. U određenim ostvarenjima, ostatna skupina je Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , ili OSO_2CF_3 . U preferiranom ostvarenju, ostatna skupina je Cl. U preferirano ostvarenju, osnova je metal hidrid. U preferiranom ostvarenju, hidroksil skupina cinhona alkaloida izlaže se reakciji s alkil kloridom za formiranje katalizatora.

45

Jedan aspekt prezentiranog izuma odnosi se na postupak proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja iz prokiralnog supstituiranog kiralnog anhidrida ili mezo supstituiranog cikličnog anhidrida, koji obuhvaća fazu: reakcije prokiralnog supstituiranog cikličnog anhidrida ili mezo supstituiranog cikličnog anhidrida s nukleofilom u prisutnosti kiralnog, katalizatora ne-racemičnog terciarnog amina; gdje navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili navedeni mezo supstituirani ciklični anhidrid obuhvaća unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili oboje; gdje navedeni mezo supstituirani ciklični anhidrid obuhvaća najmanje dva kiralna centra; i gdje navedeni nukleofil je alkohol, tiol ili amin; i na taj način se proizvede kiralni, ne-racemični spoj.

50

U određenim ostvarenjima gore navedenom metodom navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituiran sukeininskim anhidridom ili je supstituiran glutaričnim anhidridom.

55

U stanovitim ostvarenjima gore spomenute metode navedeni nukleofil je alkohol.

U stanovitim ostvarenjima gore spomenute metode navedeni nukleofil je primarni alkohol.

60

U stanovitim ostvarenjima gore spomenute metode navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, ili DHQD-PHN.

5 U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je DHQD-PHN ili (DHQD)₃AQN.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.

¹⁰ U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je QD-PP.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN, ili DHQD-PHN.

20 U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani sukcininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je primarni alkohol; a navedeni kiralni, katalizator *nc*-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEO, DHQD-MEO, DHQ-AON, DHQD-AON, DHQ-PHN, ili DHQD-PHN.

25 U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani sukcininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB, $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$, DHQ-CLB , DHQD-CLB , DHQ-MEQ , DHQD-MEQ , DHQ-AQN , DHQD-AQN , DHQ-PHN , ili DHQD-PHN .

30 U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je DHQD-PHN ili (DHQD)₂AQN.

35 U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani sukeininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je primarni alkohol; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je DHQD-PHN ili (DHQD)₂AQN.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo
40 supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil
je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijski amin je DHQD-PHN ili $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je primarni alkohol; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.

50 U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani sukcininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je OD-PP.

60 U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je primarni alkohol; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je QD-PP.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani sukcininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid; navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; a navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je QD-PP.

U stanovitom ostvarenju renjima gore spomenute metode navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je prisutan u manje od oko 30 mol% u odnosu na navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je prisutan u manje od oko 20 mol% u odnosu na navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid.

U stanovitom ostvarenju gore spomenute metode navedeni kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je prisutan u manje od oko 10 mol% u odnosu na navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid.

Sljedeći aspekt prezentiranog izuma se odnosi na postupak proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja iz prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida, koji obuhvaća fazu: reakcije prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida s nukleofilom u prisutnosti katalizatora; u čemu prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid obuhvaća unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili oboje; gdje navedeni kiralni, ne-racemični spoj; u čemu navedeni katalizator je derivirani cinhona-alkaloid. U preferiranom ostvarenju, katalizator je QD-IP, QD-(-)-MN, ili QD-AD. U stanovitom ostvarenju, nukleofil je primarni alkohol.

U preferiranom ostvarenju, nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. U stanovitom ostvarenju, prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid je supstituirani sukcininski anhidrid ili supstituirani glutarični anhidrid. U određenom ostvarenju, katalizator je prisutan u manje od oko 70 mol% u odnosu na prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid. U preferiranom ostvarenju, katalizator je prisutan u manje od oko 10% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid. U stanovitom ostvarenju, kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerični višak veći od oko 90%. U stanovitom ostvarenju, navedeni katalizator je Q-IP, Q-PC, Q-AD, ili Q-(-)-MN.

Drugi aspekt prezentiranog izuma odnosi se na metodu kinetičke resolucije, koja obuhvaća fazu: reakcije racemičnog cikličnog anhidrida s alkoholom uz prisutnost katalizatora deriviranog cinhona-alkaloida. U preferiranom ostvarenju, katalizator je QD-IP, QD-(-)-MN, ili QD-AD. U preferiranom ostvarenju, alkohol je primarni alkohol. U tim ostvarenjima, katalizator je Q-IP, Q-PC, Q-AD, ili Q-(-)-MN.

U stanovitom ostvarenju gore navedenom metodom navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerični višak veći od oko 50%.

U stanovitom ostvarenju gore navedenom metodom navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerični višak veći od oko 70%.

U stanovitom ostvarenju gore navedenom metodom navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerični višak veći od oko 90%.

U stanovitom ostvarenju gore navedenom metodom navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerični višak veći od oko 95%.

Kratki opis grafičkih prikaza

Slika 1 predstavlja enantiomerički višak produkta dobivenog iz asimetrične desimetrizacije *cis*-2,3-dimetilsukcinin skog anhidrida, kao funkcija korištenog otapala i katalizatora.

Slika 2 predstavlja enantiomerički višak produkta dobivenog iz asimetrične desimetrizacije različitih *mezo* cikličnih anhidrida, kao funkcija korištenih uvjeta reakcije. Apsolutna konfiguracija za svaki produkt se određuje komparacijom s autentičnim uzorkom. Enantiomerički višak se određuje upotrebom kiralne GC ili metoda iz literature. U Upisu 1-3, enantiomerički višak u zgradama pripada produktima suprotnim od apsolutne konfiguracije dobivenih upotrebom $(\text{DHO})_2\text{AON}$ kao katalizatora. U Upisu 4, $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ se koristi kao katalizator.

Slika 3 predstavlja enantiomerički višak produkta dobivenog iz asimetrične desimetrizacije različitih *mezo* cikličnih anhidrida, kao funkcija korištenih uvjeta reakcije. Apsolutna konfiguracija za svaki produkt se određuje komparacijom s autentičnim uzorkom. Enantiomerički višak se određuje upotrebom kiralne GC ili metoda iz literature. U Upisu 7 i 8, $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ se koristi kao katalizator.

- Slika 4 predstavlja enantiomerički višak produkta dobivenog iz asimetrične desimetrizacije različitih *mezo* cikličnih anhidrida, kao funkcija korištenih uvjeta reakcije. Apsolutna konfiguracija za svaki produkt se određuje komparacijom s autentičnim uzorkom. Enantiomerički višak se određuje upotrebom kiralne GC ili metoda iz literature. U Upisu 9 i 11, (DHQD)₂PHAL se koristi kao katalizator.
- 5 Slika 5 prikazuje strukturu određenih katalizatora korištenih u postupcima prezentiranog izuma, i kratice korištene u njemu.
- Slika 6 prikazuje strukturu određenih katalizatora korištenih u postupcima prezentiranog izuma, i kratice korištene u njemu.
- 10 Slika 7 prikazuje strukturu određenih katalizatora korištenih u postupcima prezentiranog izuma, i kratice korištene u njemu.
- Slika 8 prikazuje enantiomerički višak produkta dobivenog iz asimetrične desimetrizacije različitih *mezo* cikličnih anhidrida, kao funkcija korištenih uvjeta reakcije.
- Slika 9 prikazuje enantiomerički višak produkta dobivenog iz asimetrične desimetrizacije različitih *mezo* cikličnih anhidrida, kao funkcija korištenih uvjeta reakcije. Apsolutna konfiguracija svakog produkta se određuje komparacijom s autentičnim uzorkom. Enantiomerički višak se određuje upotrebom kiralne GC ili metoda iz literature.
- 15 Slika 10 prikazuje rezultat desimetrizacije brojnih prokiralnih cikličnih anhidrida. U svakom primjeru: količina supstrata je 0.1 mmol; koncentracija supstrata je 0.2 M; 110 mol% koristi se katalizator u odnosu na supstrat; količina alkohola je 1.5 ekviv; otapalo je toluen; a reakcijska temperatura je -43°C.
- 20 Slika 11 prikazuje rezultat desimetrizacije brojnih *meso* cikličnih anhidrida. U svakom primjeru: količina supstrata je 0.1 mmol; koncentracija supstrata je 0.02 M; a otapalo je eter.
- Slika 12 prikazuje rezultat desimetrizacije brojnih *meso* cikličnih anhidrida. U svakom primjeru: količina supstrata je 0.1 mmol; koncentracija supstrata je 0.02 M; a otapalo je eter.
- 25 Slika 13 prikazuje rezultat desimetrizacije *cis*-2,3-dinietil sukcininskog anhidrida. U svakom primjeru: količina supstrata je 0.1 mmol; koncentracija supstrata je 0.02 M; katalizator je QD-PP; koristi se 20 mol% katalizatora u odnosu na supstrat; količina alkohola je 10 ekviv; a reakcija se izvodi na sobnoj temperaturi.
- Slika 14 prikazuje rezultat desimetrizacije *cis*-2,3-dimetil sukcininskog anhidrida. U svakom primjeru: količina supstrata je 0.1 mmol; koncentracija supstrata je 0.2 M; katalizator je QD-PP; alkohol je metanol; reakcija se izvodi na sobnoj temperaturi.
- 30 Slika 15 prikazuje rezultat desimetrizacije *cis*-2,3-dimetil sukcininskog anhidrida. U svakom primjeru: količina supstrata je 0.1 mmol; koncentracija supstrata je 0.2 M; katalizator je QD-PP; alkohol je metanol; reakcija se izvodi na -25 °C.
- Slika 16 prikazuje rezultat desimetrizacije *cis*-2,3-dimetil sukcininskog anhidrida. U svakom slučaju: količina supstrata je 0.2 mmol; koncentracija supstrata je 0.4 M; katalizator je QD-PP; alkohol je metanol; reakcija se izvodi na -25 °C, a vrijeme reakcije je 6 sati.
- 35 Slika 17 prikazuje rezultat desimetrizacije *cis*-2,3-dimetil sukcininskog anhidrida. U svakom slučaju: koncentracija supstrata je 0.02 M; katalizator je 20 mol% u odnosu na supstrat; količina alkohola je 10 ekviv; reakcija se izvodi na temperaturi ambijenta.
- Slika 18 prikazuje strukturu QD-PH, QD-AN, QD-NT, QD-AC i QD-CH.
- 40 Slika 19 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u metanolizi 2,3-dimetilsukcininskog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 20 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u metanolizi 2,3-dimetilsukcininskog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 21 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u trifluoroetanolizi 2,3-dimetilsukcininskog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- 45 Slika 22 predstavlja optimizaciju uvjeta reakcije u metanolizi 3-inetilglutaričnog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 23 predstavlja skrining uvjeta reakcije u alkoholizi 3-metil-glutaričnog anhidrida u 0.02 M koncentraciji.
- 50 Slika 24 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora za metanolizu 3-metil-glutaričnog anhidrida u toluenu za 0.02 M koncentraciju.
- Slika 25 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u trifluoroetanolizi 3-metil-glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 26 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u metanolizi 3-fenil-glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciji.
- 55 Slika 27 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u trifluoroetanolizi 3-fenil-glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciju.
- Slika 28 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u metanolizi 3-izopropil glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciju.
- Slika 29 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u trifluoroetanolizi 3-izopropil glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciji.
- 60 Slika 30 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora za metanolizu 3-TBSO glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciji.

- Slika 31 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u trifluoroetanolizi 3-TBSO glutaričnog anhidrida u toluenu za 0.02 M koncentraciji.
- Slika 32 predstavlja Q-AD koji katalizira metanolizu 3-supstituiranog glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.2 M koncentraciji.
- 5 Slika 33 predstavlja Q-AD koji katalizira trifluorometanolizu 3-supstituiranog glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.2 M koncentraciji.
- Slika 34 predstavlja komparaciju učinkovitosti za alkoholizu *cis* 1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida s metanolom u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 35 predstavlja komparaciju učinkovitosti u alkoholizi *cis* 1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida s trifluoretanolom u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- 10 Slika 36 predstavlja s QD-AD kataliziranu alkoholizu 1,2-cikloheksandikarboksilnog anhidrida s metanolom u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 37 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u alkoholizi 1,2-cikloheksandikarboksilnog anhidrida s trifluoretanolom u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- 15 Slika 38 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora za alkoholizi *cis*-norbornen-endo-2,3-dikarboksilnog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 39 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u alkoholizi *ekso*-3,6-epoksi-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 40 predstavlja optimizaciju uvjeta reakcije u alkoholizi *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- 20 Slika 41 predstavlja optimizaciju uvjeta reakcije u alkoholizi *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 42 predstavlja optimizaciju uvjeta reakcije u alkoholizi *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u toluenu u 0.5 M.
- 25 Slika 43 predstavlja alkoholizu suksininskih anhidrida s Q-AD.
- Slika 44 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u metanolizi 2,3-dimetilsuksininskog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji.
- Slika 45 predstavlja komparaciju učinkovitosti katalizatora u trifluoroetanolizi 3-izopropil glutarnog anhidrida u toluenu u 0.02 M koncentraciji.

Detaljni opis izuma

Izum koji će sada biti detaljnije opisan s referenci jama za popratne primjere, u kojima su pokazana stanovita preferirana ostvarenja izuma. Ovaj izum može, međutim, biti postignut u različitim oblicima i neće biti dalje tumačeni kao ograničenje za izbor ostvarenja, radije, ta ostvarenja su pod uvjetom da će ta otkrića biti cjelovita i kompletna, i potpuno će prenijeti cilj izuma u struku.

Mogućnost selektivne transformacije prokiralnog i *mezo* spoja na enantiomerički obogaćenom ili enantiomerički čistom kiralnom spoju ima široku aplikaciju, osobito u poljoprivredi i farmaceutskoj industriji, kao i u industriji polimera. Kao što je ovdje opisano, prezentirani izum odnosi se na metode i katalizatore za katalitičku asimetričnu desimetrizaciju prokiralnih i *mezo* spojeva i sličnog. Osnovni sastavni dio metoda, koje su niže detaljno prikazane; su ne-racemski kiralni tercijalni-amin-koji sadržava katalizator; prokiralni ili *mezo* supstrat, u pravilu heterocikl sadržava par elektrofilnih atoma povezanih s unutarnjim stupanjem simetrije ili točkom simetrije; i nukleofile, uobičajeno otapalo, koje u uvjetima reakcije selektivno pogađa jedan od dva gore navedena elektrofilna atoma, stvarajući enantiomerični obogaćeni kiralni produkt. Osim toga, katalizator i metode prezentiranog izuma mogu se iskoristiti za učinkovitu kinetičku resoluciju racemične smjese i slično.

Definicije

Zbog pogodnosti, ovdje su sakupljeni: određeni pojmovi koji se koriste u specifikaciji, primjeri, i dodani zahtjevi.

Pojam „nukleofil“ je prepoznat u struci, i kao što se koristi ovdje označava kemijski dio koji ima reaktivni par elektrona. Primjeri nukleofila uključuju neopterećene spojeve kao što je voda, amini, merkaptani i alkoholi, i neopterećene dijelove kao što su alkoksidi, tiolati, karbanioni, i različiti organski i anorganski anioni. Ilustrirajući anionski nukleofili uključuju jednostavne anione kao što je hidroksid, azid, cijanid, tiocijanat, acetat, format ili kloroformat, i bisulfit, Organometalni reagensi kao što su organobakarni, organo cinkovi, organolitijevi spojevi, Grignard reagensi, enolati, acelidi, i slični mogu, pod odgovarajućim uvjetima reakcije, biti odgovarajući nukleofili. Hidridi mogu isto biti odgovarajući nukleofili kada se zahtijeva redukcija supstrata.

Pojam „elektrofil“ je poznat u struci i odnosi se na kemijske dijelove koji mogu prihvatiti par elektrona od nukleofila koji je gore definiran. Uobičajeno korišteni elektrofilni u metodama prezentiranog izuma uključuju ciklične spojeve kao

što su epoksidi, aziridini, episulfidi, ciklični sulfati, karbonati, laktani, laktami i slično. Ne-ciklični elektrofilni uključuju sulfate, sulfonate (npr. tosilate), kloride, bromide, jodide, i slično.

Pojmovi „elektrofilični atom“, „elektrofilični centar“ i „reaktivni centar“ kao što se ovdje koriste odnosi se na atom supstrata koji je zahvaćen s, i formira novu vezu na, nukleofilu. U većini slučajeva (ali ne svima), to će isto biti atom od kojeg ostatna skupina odstupa.

Pojam „elektron-skupina koja se izlučuje“ je priznat u struci i kao što se ovdje koristi znači funkcionalnost koja izvlači elektrone na same sebe više od atoma vodika na istoj poziciji. Primjer elektron skupine koja se izlučuje uključuje nitro, keton, aldehid, sulfonil, trifluormetil, -CN, klorid, i slično. Pojam „elektron-skupina koja donira“, kao što se ovdje koristi, znači funkcionalnost koja izvlači elektrone na same sebe manje od atoma vodika na istoj poziciji. Primjer elektron-skupine koja donira uključuje amino, metoksi, i slično.

Pojmovi „Lewis baza“ i Lewis bazični“ su u struci priznati, i odnose se na kemijski dio sposoban donirati par elektrona pod određenim uvjetima reakcije. Primjeri Lewis bazičnog dijela uključuje neopterećene spojeve kao što su alkoholi, tioli, olefini, i amini, i opterećene dijelove kao što su alkoksidi, tiolati, karbanioni, i različiti drugi organski anioni.

Pojmovi „Lewis kiseline“ i Lewis kiseli“ su u struci priznati i odnose se na kemijski dio koji je sposoban prihvatiti par elektrona od Lewis baze.

Pojam „mezo spoj“ je u struci priznat i znači kemijski spoj koji ima najmanje dva kiralna centra ili je akiralni zbog unutarnjeg stupnja simetrije ili točke simetrije.

Pojam „kiralni“ odnosi se na molekule koje imaju svojstvo ne-superimposability on their mirror image partner, dok se pojam „akiralni“ odnosi na molekule koje su superimposable on their mirror image partner. „Prokiralna molekula“ je akiralna molekula koja ima potencijal da bude pretvorena u kiralnu molekulu u osobitom procesu.

Pojam „stereoizomerizam“ odnosi se na spojeve koji imaju identičnu kemijsku konstituciju, ali se razlikuje s obzirom na uređenje njihovih atoma ili skupina u prostoru. Točnije, pojam „enantiomeri“ odnosi se na dva stereoizomera spoja koji su no-superimposable mirror images od jednog drugog. Pojam „diastereomeri“, s druge strane, odnosi se na vezu između para stereoizomera tako da obuhvaća dva ili više asimetričnih centara i nisu mirror images od jednog drugog.

Nadalje, „stereoselektivni proces“ je onaj koji proizvodi određeni stereoizomer produkta reakcije u prednosti u odnosu na druge moguće stereoizomere produkta. „Enantioselektivni proces“ je onaj koji pogoduje proizvodnji jednog od dva moguća enantiomera produkta reakcije. Predmetna metoda je navedena za proizvodnju „stereoselektivnog obogaćenog“ produkta (npr. enantioselektivno-obogaćenog ili diastereoselektivno-obogaćenog) kada je prinos određenih stereoizomera produkta veći od statistički značajne količine u odnosu na prinos tog stereoizomera nastalog iz iste reakcije provedene u odsutnosti kiralnog katalizatora. Na primjer, enantioselektivna reakcija katalizirana s jednim od predmeta subjekta kiralnog katalizatora se dobije e.e. za određeni enantiomer tako da je veći od e.e. reakcije u kojoj nedostaje kiralni katalizator.

Pojam „regioizomeri“ odnosi se na spojeve koji imaju istu molekularnu formulu ali koji se razlikuju u povezanosti atoma. Sukladno tomu „regioselektivni proces“ je onaj koji daje prednost proizvodnji određenih regioizomera pred drugima, npr. reakcijskih postupaka statistički signifikantnih superiornosti određenog regioizomera.

Pojam „produkt reakcije“ znači spoj koji je rezultat reakcije nukleofila i supstrata. Općenito, pojam „produkt reakcije“ koji će se ovdje koristiti odnosi se na, stabilni, izolirani spoj, a ne na nestabilne intermedijere ili transmisionalna stanja.

Pojam „supstrat“ je namijenjen da znači kemijski spoj koji može reagirati s nukleofilom, ili s kolut-ekspanzionim reagensom, u skladu s prezentiranim izumom, da se dobije najmanje produkt koji ima stereogeni centar.

Pojam „katalitička količina“ je poznat u struci i znači substoihiometričku količinu u odnosu na reaktant. Kao što se ovdje koristi, katalitička količina znači od 0.0001 do 90 mol postotaka o odnosu na reaktant, više se preferira od 0.001 do 50 mol postotaka, još više se preferira od 0.01 do 10 mol postotaka, i čak više se preferira od 0.1 do 5 mol postotaka u odnosu na reaktant.

Kao što se detaljnije raspravlja dalje u tekstu, reakcije razmatrane u prezentiranom izumu uključuju reakcije koje su enantioselektivne, diastereoselektivne, i/ili regioselektivne. Enantioselektivna reakcija je reakcija kojom se pretvara akiralni reaktant u kiralni produkt obogaćen u jednom enantiomeru. Enantioselektivnost je općenito kvantificirana kao „enantiomerni višak“ (ee) definiran kao što slijedi:

$$\% \text{ enantiomerni višak A (ee)} = (\% \text{ enantiomera A}) - (\% \text{ enantiomera B})$$

gdje A i B su formirani enantiomeri. Dodatno pojmovi koji se koriste u spajanju s enantioselektivnosti „optička čistoća” ili „optičko djelovanje”. Prinos produkta enantioselektivne reakcije s e.e. veći je od nule. Preferirani prinos produkta enantioselektivne reakcije je e.e. veći od 20%, više se preferira veći od 50%, čak više se preferira veći od 70%, i najviše se preferira od 80%.

Diastereoselektivnom reakcijom pretvara se kiralni reaktant (koji može biti racemično ili enantiomerni čist) za produkt obogaćen u jednoj diastereomeri. Ako je kiralni reaktant racemičan, u prisutnosti kiralnog ne-racemičnog reagensa ili katalizatora, jedan reaktant enantiomer može reagirati mnogo sporije od drugog. Ta klasa reakcije je nazvana kinetika resolucije, gdje reaktanti enantiomeri su riješeni diferencijalnom reakcijom u odnosu na prinos oba enantiomernično-obogaćenog produkta i enantiomernično-obogaćen nereagirani supstrat. Kintička resolucija se uobičajeno postiže upotrebom suviška reagensa da reagira sa samo jednim reaktantom enantiomerom (tj., jedna-polovica mola reagensa po molu racemičnog supstrata). Primjeri katalitične reakcije koji će se koristiti za kinetičku resoluciju racemičnog reaktanta uključuje Sharpless epoksidaciju i Noyori hidrogenaciju.

Regioselektivna reakcija je reakcija koja se preferirano javlja na jednom reaktivnom centru radije nego na drugom ne-identičnom reaktivnom centru. Na primjer, regioselektivna reakcija nesimetričnog supstituiranog epoksidnog supstrata uključuje preferencijalnu reakciju na jednom od dva ugljika epoksidnog prstena.

Pojam „ne -racemični” s obzirom na kiralni katalizator, znači pripravak koji ima više od 50% navedenog enantiomera, više se preferira najmanje 75%. „Jako ne-racemični” odnosi se na pripravak katalizatora koji ima više od 90% ee za navedeni enantiomer katalizatora, više se preferira više od 95% ee.

Pojam „alkil” odnosi se na radikal zasićene alifatske skupine, uključujući ravni lanac alkil skupina, razgranati lanac alkil skupine, cikloalkil (alicikličnih) skupina, alkil supstituirane cikloalkil skupine, i cikloalkil supstituirane alkil skupine. U preferiranom ostvarenju, ravni lanac ili razgranati alkil lanac ima 30 ili manje atoma ugljika u njegovoj osnovi (npr. C₁-C₃₀ za ravni lanac, C₃-C₃₀ za razgranati lanac), a više se preferira 20 ili manje. Slično, preferirani cikloalkili imaju od 4-10 atoma ugljika u njihovoj strukturi prstena, a više se preferira da ima 5, 6 ili 7 ugljika u strukturi prstena.

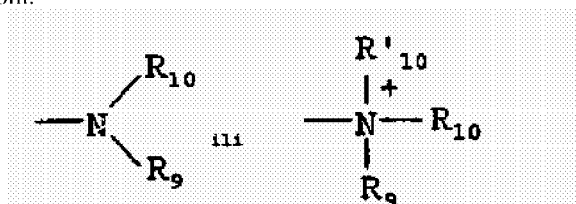
Osim ako nije broj ugljika drugačije specificiran, „niži alkil” kao što se ovdje koristi znači alkil skupina, kao što je gore definirano, ali ima od jednog do deset ugljika, više se preferira od jedan do šest atoma ugljika u svojoj osnovnoj strukturi. Slično, „niži alkenil” i „niži alkinil” ima jednaku dužinu lanca.

Pojmovi „alkenil” i „alkinil” odnose se na nezasićene alifatske skupine analogne u dužini i moguća je supstitucija na alkilu opisanom gore, ali koji sadržava najmanje jednu duplu ili trostruku ugljik-ugljik vezu.

Pojmovi „alkoksil” ili „alkoksi” kao što se ovdje koristi odnosi se na alkil skupinu, kao što je gore definirano, ima na ovo dodan kisik radikal. Predstavnici alkoksil skupina uključuju metoksi, etoksi, propiloksi, tert-butoksi i slično. „Eter” je dva hidrokarbona kovalentno povezana s kisikom. Shodno tomu, supstituent alkila onaj koji čini da alkil eter je ili je nalik alkoksilu, tako da može biti predstavljen s jednim od -O-alkil, -O-alkenil, -O-alkinil, -O-(CH₂)_m-R₈, gdje m i R₈ su gore opisani.

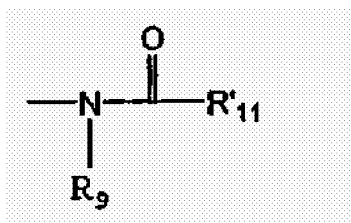
Kao što se ovdje koristi, pojam „amino” znači -NH₂; pojam «nitro» znači -NO₂; pojam „halogen” označava -F, -Cl, -Br ili -I; pojam „tiol” znači -SH; pojam „hidroksil” znači -OH; pojam „sulfonil” znači -SO₂-; a pojam „organometalni” odnosi se na atom metala (kao što je živa, cink, olovo, magnezij ili litij) ili metaloid (kao što je silikon, arsen ili selen) koji je direktno vezan na atom ugljika, poput difenilmetilsilil skupine.

Pojmovi „amin” i „amino” su u struci poznati i odnose se na oba nesupstituirani i supstituirani amin, npr. dio koji se može predstaviti općom formulom:



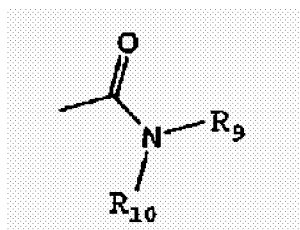
gdje R₉, R₁₀ i R'₁₀ svaki nezavisno predstavlja skupinu dopuštenu po pravilu valencije.

Pojam „acilamino” je u struci poznat i odnosi se na dio koji se može predstaviti općom formulom:



gdje R_9 je gore definiran, a R'_{11} predstavlja vodik, alkil, alkenil ili $-(CH_2)_m-R_8$, gdje m i R_8 su gore definirani.

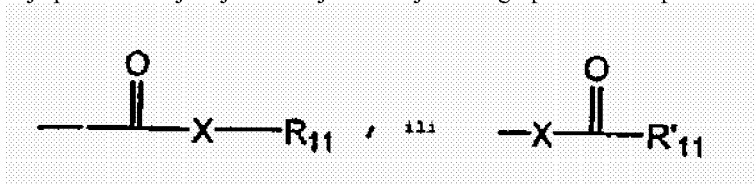
Pojam „amido“ u struci je poznat za amino-supstituirani karbonil i uključuje dio koji se može predstaviti općom formulom:



gdje R_9 , R_{11} su gore definirani. Preferirano ostvarenje amida neće uključivati imide koji mogu biti nestabilni..

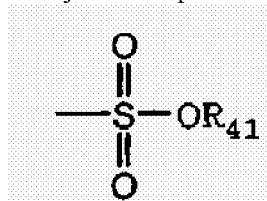
Pojam „alkiltio“ odnosi se na alkil skupinu, kao što je gore definirano, ima na to dodan sumporni radikal. U preferiranom ostvarenju, „alkiltio“ dio je predstavljen s jednim od -S-alkil, -S-alkenil, -S-alkinil, i -S- $(CH_2)_m-R_8$, gdje m i R_8 su definirani gore. Predstavnik alkiltio skupina uključuje metiltio, etil tio, i slično.

Pojam „karbonil“ u struci je poznat i uključuje tako dijelove koji se mogu predstaviti općom formulom:



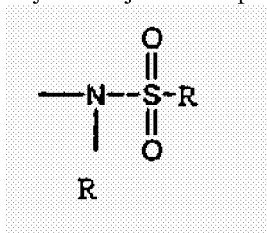
gdje je X veza ili predstavlja kisik ili sumpor, a R_{11} predstavlja vodik, alkil, alkenil, $-(CH_2)_m-R_8$ ili farmaceutski prihvatljivu sol, R'_{11} predstavlja vodik, alkil, alkenil ili $-(CH_2)_m-R_8$, gdje su m i R_8 kao što je gore definirano. Kada je X kisik onda R_{11} ili R'_{11} nisu vodik, formula predstavlja „ester“. Kad je X kisik, a R_{11} je kao što je gore definirano, dio naveden ovdje kao karboksil skupina, i osobito kada R_{11} je vodik, formula predstavlja „karboksilnu kiselinu“. Kada X je kisik, a R'_{11} je vodik, formula predstavlja „formate“. Općenito, kada je atom kisika iz gore navedene formule zamijenjen sa sumporom, formula predstavlja „tiolkarbonil“ skupinu. Kada je X sumpor a R_{11} ili R'_{11} nisu vodik, formula predstavlja „tiolester“. Kada je X sumpor a R_{11} je vodik, formula predstavlja „tiolkarboksilnu kiselinu“. Kada je X sumpor a R'_{11} vodik, formula predstavlja „tiolformat“. S druge strane, kada je X veza, a R_{11} nije vodik, gore navedena formula predstavlja „keton“ skupinu. Kada je X veza, a R_{11} je vodik, gore navedena formula predstavlja „aldehid“ skupinu.

Pojam „sulfonat“ je u struci poznat i uključuje dio koji se može predstaviti općom formulom:

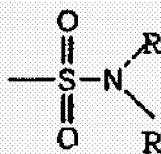


u kojoj R_{41} je par elektrona, vodik, alkil, cikloalkil, ili aril.

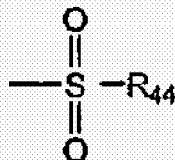
Pojam „sulfonilamino“ je u struci poznat i uključuje dio koji se može predstaviti općom formulom:



Pojam „sulfamoil“ je u struci poznat i uključuje dio koji se može predstaviti općom formulom:

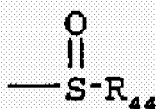


Pojam „sulfonil“, kao što se ovdje koristi, odnosi se na dio koji se može predstaviti općom formulom:



- 5 u kojoj R_{44} je odabran iz skupine koja sadržava vodik, alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril.

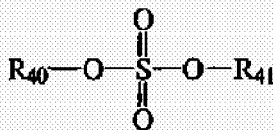
Pojam „sulfoksido“ kao što se ovdje koristi, odnosi se na dio koji se može predstaviti općom formulom:



u kojoj R_{44} je odabran iz skupine koja sadržava vodik, alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heterocikloalkil, aralkil, ili aril.

10

Pojam „sulfat“ kao što se ovdje koristi, znači sulfonil skupina, kao što je gore definirano, dodana na obje hidroksi i alkoksi skupine. Tako, u preferiranom ostvarenju, sulfat ima strukturu:



15

u kojoj R_{40} i R_{41} su nezavisno odsutni, vodik, alkil, ili aril. Nadalje, R_{40} i R_{41} , daju zajedno sa sulfonil skupinom i atomima kisika na koji su dodani, mogu formirati strukturu prstena koji ima 5 do 10 članova.

Analogni supstituenti mogu činiti na alkenil ili alkinil skupinama za proizvodnju, na primjer, alkenilamine, alkinilamine, alkenilamide, alkinilamide, alkinilimine, alkinilimine, tioalkenile, tiolalkenile, karbonil-supstituirane alkenile ili alkinile, alkenoksile, alkiniloksile, metaloalkenile ili metanolalkenile.

20

Pojam „aril“ ovdje se koristi uključujući 4-, 5-, 6- i 7-člani jednostavni-prsten aromatskih skupina koje mogu uključivati od nula do četiri heteroatoma, na primjer, benzen, naftalen, antracen, piren, pirol, furan, tiofen, imidazol, oksazol, tiazol, triazol, pirazol, piridin, pirazin, piridazin i pirimidin, i slično. Te aril skupine koje imaju heteroatome u strukturi prstena upućuju na „aril heterocikl“. Aromatski prsten može se supstituirati na jednoj ili više pozicija prstena s takvim supstituentima kao što su gore opisani, na primjer, halogeni, alkili, alkenili, alkinili, hidroksil, amino, nitro, tiol amini, imini, amidi, fosfonati, fosfini, karbonili, karboksili, silili, eteri, tioeteri, sulfonili, seleneteri, ketoni, aldehidi, esteri, ili $-(CH_2)_m-R^7$, $-CF_3$, $-CN$, ili slično.

25

Pojam „heterocikl“ ili „heterociklična skupina“ odnosi se na 4 do 10-članu strukturu prstena, više se preferira 5 do 7 članova prstena, koja uključuje strukturu prstena jednog do četiri heteroatoma. Heterociklična skupina uključuje pirolidin, oksolan, tiolan, imidazol, oksazol, piperidin, piperazin, morfolin. Heterociklični prsten može se supstituirati na jednoj ili više pozicija sa kao što su supstituenti opisani gore, kao što su na primjer, halogeni, alkili, alkenili, alkinili, hidroksili, amino, nitro, tiol, amini, imini, amidi, fosfonati, fosfini, karbonili, karboksili, silili, eteri, tioeteri, sulfonili, seleneteri, ketoni, aldehidi, esteri, ili $-(CH_2)_m-R^7$, $-CF_3$, $-CN$, ili slično.

30

Pojmovi „policikl“ ili «policiklična skupina» odnosi se na dva ili više cikličnih prstena (npr., cikloalkili, cikloalkenili, cikloalkinili, arili i/ili heterocikli) u kojima dva ili više ugljika su uobičajeno na dva susjedna prstena, npr., prsteni su susjedni prsteni, npr. prsteni su „fuzionirani prsteni“. Prsteni tako spojeni preko ne-susjednih atoma su nazvani „premošteni“ prsteni. Svaki od prstena policikla može se supstituirati s takvim supstituentima kao što je gore opisano, kao što su na primjer, halogeni, alkili, alkenili, alkinili, hidroksil, amino, nitro, tiol, amini, imini, amidi, fosfonati,

35

40

fosfini, karbonili, karboksili, silili, eteri, tioeteri, sulfonili, seleneteri, ketoni, aldehidi, esteri ili $-(CH_2)_m-R_7$, $-CF_3$, $-CN$, ili slično.

Pojam „heteroatom“ kao što se ovdje koristi znači atom svakog elementa osim ugljika ili vodika. Preferirani heteroatom

U svrhu ovog izuma, kemijski elementi su jednaki u skladu s Periodičnim sustavom elemenata, CAS verzijom, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, iniside cover.

Pojmovi orto, meta i para primijenjeni na 1,2-, 1,3- i 1,4-disupstituirane benzene. Na primjer, naziv 1,2-dimetilbenzen i orto-dimetilbenzen su sinonimi.

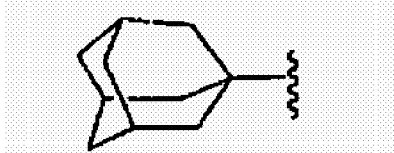
Pojmovi trifilil, tosil, mesil, i nonafilil su u struci poznati i odnose se na trifluormetansulfonil, p-toluensulfonil, metansulfonil, i nonafluorbutansulfonil skupine. Pojmovi triflat, tosilat, mesilat, i nonafat su u struci poznati i odnose se na trifluormetansulfonat ester, p-toluensulfonat ester, metansulfonat ester, i nonafluorbutansulfonat ester funkcionalne skupine i molekule koje sadržavaju navedene skupine.

Kratice Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, i Ms, predstavljaju metil, etil, fenil, trifluormetansulfonil, nonafluorbutansulfonil, p-toluensulfonil i metansulfonil. Sveobuhvatna lista kratica koju koriste organski kemičari u struci nalazi se u prvom volumenu *Journal of Organic Chemistry*; lista je u pravilu prezentirana u tablici pod naslovom Standardna lista kratica. Kratice koje su na navedenoj listi, i sve kratice koje koriste organski kemičari u struci su time inkorporirane s referencijama.

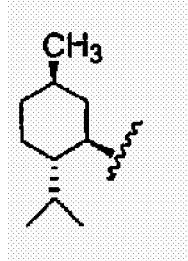
Fraza „protektivna skupina“ kao što se ovdje koristi znači privremene supstituente koji štite potencijalno reaktivnu skupinu od neželjene kemijske transformacije. Primjeri kao što su protektivne skupine uključuju karboksilnu kiselinu, silil etere alkohola i acetale i ketale aldehida i ketona. Područje kemije protektivne skupine je prikazano (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed. ; Wiley: New York, 1991).

Kao što se ovdje koristi, pojam „supstituirani“ je razmatran za uključivanje svih dopuštenih supstituenata organskih spojeva. U širokom spektruspojeva koji su dopušteni uključujući aciklične i ciklične, razgranate i nerazgranate, karbociklične i heterociklične, aromatske i nearomatske supstituente organskih spojeva. Primjer za supstituente uključuju, na primjer, one koji su gore opisani. Dopustivi supstituenti mogu biti jedan ili više i isti ili različiti za odgovarajuće organske spojeve. U svrhu ovog izuma, heteroatom kao što je dušik mogu imati vodik supstituente i/ili svaki dopustivi supstituent organskih spojeva koji ovdje udovoljavaju valenciji heteroatoma. Ovaj izum nije namijenjen da bi ograničavao na bilo koji način dopustive supstituente organskih spojeva.

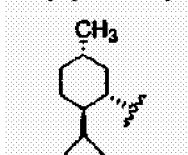
Pojam „1-adamantil“ je u struci poznat i uključuje dio koji predstavlja formula:



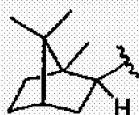
Pojam „(-)-mentil“ je u struci poznat i uključuje dio koji predstavlja formula:



Pojam „(+)-mentil“ je u struci poznat i uključuje dio koji predstavlja formula:



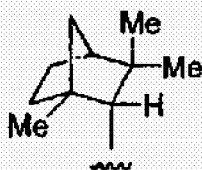
Pojam „izobornil“ je u struci poznat i uključuje dio koji predstavlja formula:



Pojam „izopinokampil" je u struci poznat i uključuje dio koji predstavlja formula:

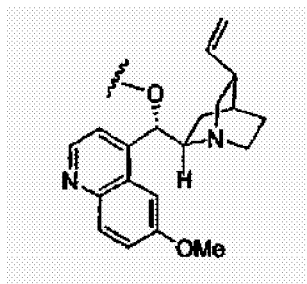


Pojam „(+)-fenkil" je u struci poznat i uključuje dio koji predstavlja formula:

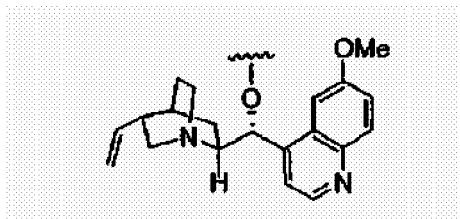


5

Pojam „QD" je predstavljen formulom:



Pojam „Q" je predstavljen formulom:



10 Katalizatori izuma

Katalizatori koji se koriste u predmetnim metodama su ne-racemični kiralni amini koji predstavljaju asimetričnu sredinu, koji uzrokuju diferencijaciju između dva ili više dijela simetrično povezana u prokiralnoj ili mezo molekuli, tj., molekula obuhvaća najmanje dva kiralna centra, i obuhvaća unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili oboje. Općenito, katalizatori namijenjeni s prezentiranim izumom mogu se okarakterizirati u pojmovima broja karakteristika. Na primjer, glavni aspekt svakog katalizatora razmatran sa sadašnjim izumom smatra upotrebu asimetričnih bicikla ili policikla pravi podij za inkorporaciju dijelova tercijalnih amina koji osiguravaju kruto ili semi-kruto okruženje u blizini amina dušika. Taj oblik, preko temeljite strukturne krutosti na amin dušiku u blizini na jednom ili više asimetričnih centara prisutnih u napravljenom podiju, pridonose određenim značajnim razlikama u energiji odgovarajućeg stanja diastereomeričke tranzicije za opću transformaciju. Nadalje, izbor supstituenta može isto utjecati na reaktivnost katalizatora. Na primjer, bulkier supstituenti na katalizatoru su općenito nađeni za osiguravanje okretanje većeg broja katalizatora.

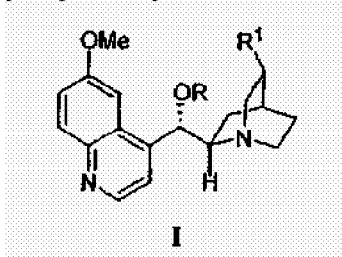
Preferirano ostvarenje za svako od ovdje opisanih ostvarenja osigurava katalizator koji ima molekularni masu manju od 2,000 g/mol, više se preferira manji od 1,000 g/mol, i još više se preferira manji od 500 g/mol. Osim toga, supstituenti na katalizatoru mogu se odabrati da djeluju na topljivost katalizatora točnije sustav otapala.

U određenim ostvarenjima/ kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin obuhvaća 1-azabiciklo[2.2.2]oktan dio ili 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan dio. U određenim ostvarenjima, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je cinhona alkaloid, Q-PP, Q-TB, QD-TB, (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEO, DHQD-MEO, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN ili

DHQD-PHN. U određenim ostvarenjima, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je DHQD-PHN ili (DHQD)₂AQN. U nekim ostvarenjima, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB. U nekim ostvarenjima, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je QD-PP.

- 5 Kao što je gore ukratko spomenuto, izbor supstituenata katalizatora može isto utjecati na elektronska svojstva katalizatora. Supstitucija katalizatora s elektronima-siromašnih (donatorima elektrona) dijelova (uključujući, na primjer, alkoksi ili amino skupine) može povećati gustoću elektrona katalizatora na tercijalnom dušiku amina, prikazujući ih jačim nukleofilim i/ili Bronstad bazom i/ili Lewis bazom. Obrnuto, supstitucija katalizatora s elektronima-siromašnih dijelova (na primjer, klor ili trifluormetil skupinama) može rezultirati nižom gustoćom elektrona katalizatora na dušiku
- 10 tercijalnog amina, prikazujući ih slabijim nukleofilima i/ili Bronsted bazom i/ili Lewis bazom. Za sumiranje tog razmišljanja, gustoća elektrona katalizatora može biti značajna zbog gustoće elektrona dušika na tercijalnom aminu koja može utjecati na Lewis bazičnost dušika i njegovu nukleofilnost. Izbor odgovarajućih supstituenata tako čini mogućnost «usklađivanja» stupnja reakcije i stereoselektivnosti reakcije.

- 15 Jedan aspekt izuma odnosi se na spojeve koji su predstavljeni formulom I:



gdje

- R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nCN$, $(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, $-(C(R^3)_2)_nC=CR^6$, $-(C(R^3)_2)_nCOPO(OR^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nOR^5$, $-(C(R^3)_2)_nN(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nSR^5$, ili $-(C(R^3)_2)_nNO_2$;
- 20 R^1 predstavlja alkil ili alkenil;
 R^2 predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;
 R^3 predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid ili ester;
- 25 R^4 predstavlja cikloalkil, $-CH(R^3)_2$, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;
 R^5 predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil ili aralkil;
 R^6 predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i
 N je 1-10.

- 30 U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R predstavlja $-C(O)R^2$, $(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nCN$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, ili $-(C(R^3)_2)_nC=CR^6$;

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R^1 je etil.

- 35 U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R je $-C(O)R^2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R je $-C(O)R^2$ a R^2 je alkil.

- 40 U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je $-CH(R^3)_2$.

- 45 U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, R^4 je $-CH(R^3)_2$, n je 1.

- U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je cikloalkil.

- 50 U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljeni formulom I, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$, a R^4 je cikloalkil.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, a R^4 je cikloheksil; a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, a R^4 je (-)-mantil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (+)fenhil; a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -1-adamantil a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-\text{CH}_2\text{CN}$ a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{COR}^5$.

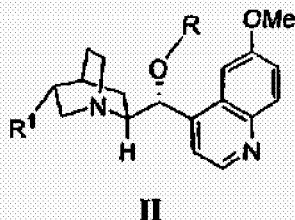
U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ a R^5 je alkil.

U nekim ostvarenjima, spojevi prezentiranog izuma su predstavljani formulom I, gdje R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

U nekim ostvarenjima navedeni spoj je QD-IP, QD-PC, QD-AD, QD-(-)-MN, QD-(+)-MN, QD-AC, QD-Piv, QD-PH, QD-AN, QD-NT, QD-CN, QD-CH, QD-IB, QD-EF, QD-AA, QD-MP, ili QD-IPC.

U navedenim ostvarenjima navedeni spoj je QD-IP, QD-(-)-MN, ili QD-AD.

Sljedeći aspekt prezentiranog izuma odnosi se na spoj predstavljen formulom II:



R predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OCR}^6$, $(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OR}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{SR}^5$, ili $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{NO}_2$;

R^1 predstavlja alkil ili alkenil;

R^2 predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;

R^3 predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid ili ester;

R^4 predstavlja cikloalkil, $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R^5 predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil ili aralkil;

R^6 predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

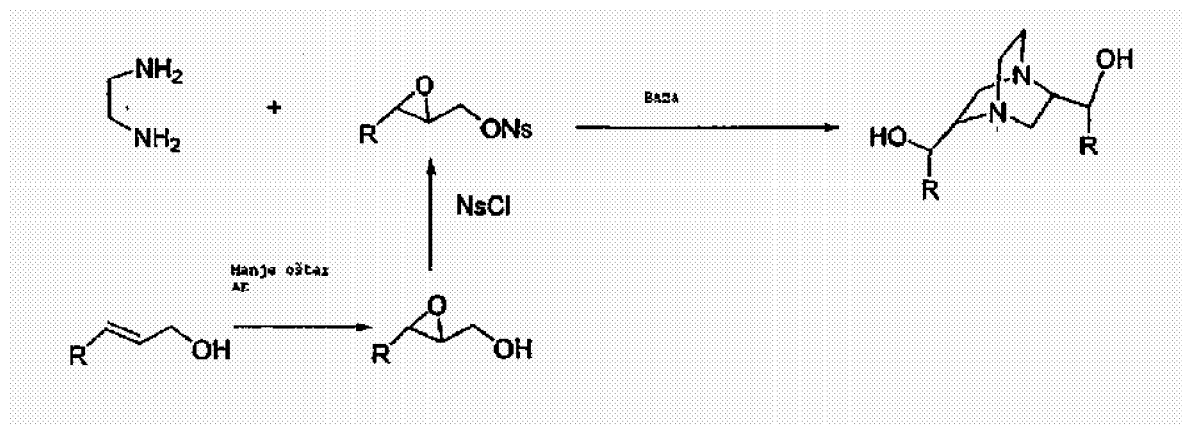
n je 1-10.

U nekim ostvarenjima navedeni spoj je Q-IP, Q-PC, Q-AD, Q-(-)-MN, Q-(+)-MN, Q-AC, Q-Piv, Q-PH, Q-AN, Q-NT, Q-CN, Q-CH, Q-IB, Q-EF, Q-AA, Q-MP, ili Q-IPC.

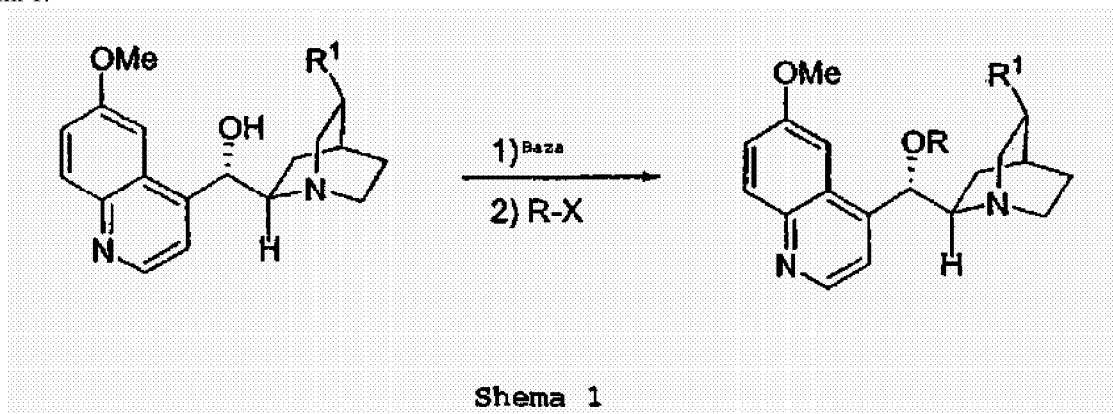
Metode izuma - Proizvodnja katalizatora koji sadržavaju asimetrični tercijalni amin

Određeni aspekt prezentiranog izuma odnosi se na metode za proizvodnju tercijalnih amina, tercijalnih amina koji će biti upotrebljivi u metodama desimetrijacije prezentiranog izuma. U određenim ostvarenjima, tercijalni amini su sintetizirani u skladu s općim postupkom, gdje diamin reagira s dva ekvivalenta kiralna, ne-racemična glicidil sulfonata ili halida. Na primjer, niže navedena shema pokazuje postignuće ovih metoda, gdje etilen diamin i dva ekvivalenta

kiralnog, ne-racemičnog glicidil nosilata reagira da bi se dobio kiralni, ne-racemični bis-tercijalni amin. Vidi isto
Primjer 2.



- 5 Jedan od aspekta izuma odnosi se na metodu proizvodnje katalizatora deriviranog alkaloida cinhona kao što je prikazana u Shemi 1:



gdje,

X predstavlja Cl, Br, I, OSO₂CH₃, ili OSO₂CF₃;

- 10 R predstavlja -C(O)R², -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴, -(C(R³)₂)_nC(O)N(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nCN, -(C(R³)₂)_nC(O)R⁵, -C(C(R³)₂)_nC=CR⁶, (C(R³)₂)_nOPO(OR⁵)₂, -(C(R³)₂)_nOR⁵, -(C(R³)₂)_nN(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nSR⁶, ili -(C(R³)₂)_nNO₂;

R¹ predstavlja alkil ili alkenil;

R² predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;

- 15 R³ predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid ili ester;

R⁴ predstavlja cikloalkil, -CH(R³)₂, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R⁵ predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil ili aralkil;

R⁶ predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

- 20 N je 1-10; i

baza je Bronsted baza.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore spomenutu metodu, gdje X je Cl ili Br.

- 25 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore spomenutu metodu, gdje je navedena baza metal hidrid, alkoksid, ili amid, karbanion.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore spomenutu metodu, gdje je navedena baza NaH, CaH₂, KH, ili Na.

30

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore spomenutu metodu, gdje R predstavlja -C(O)R², -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴, -(C(R³)₂)_nC(O)N(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nCN, -(C(R³)₂)_nC(O)R⁵, ili C(C(R³)₂)_nC=CR⁶.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore spomenutu metodu, gdje je R¹ etil.

35

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore spomenutu metodu, gdje je R¹ -CH=CH₂.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore spomenutu metodu, gdje je R je $-C(O)R^2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(O)R^2$ i R^2 je alkil,

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(O)C(CH_3)_3$ i R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je $-CH(R^3)_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je $-CH(R^3)_2$, n je 1.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2CH(CH_3)_2$ a R^4 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2CH_2CH(CH_3)_2$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je cikloalkil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je cikloheksil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je cikloheksil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (+)-fenhil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je (-)-mentil ili 1-adamantil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)N(R^5)_2$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CN$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCN$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCN$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$.

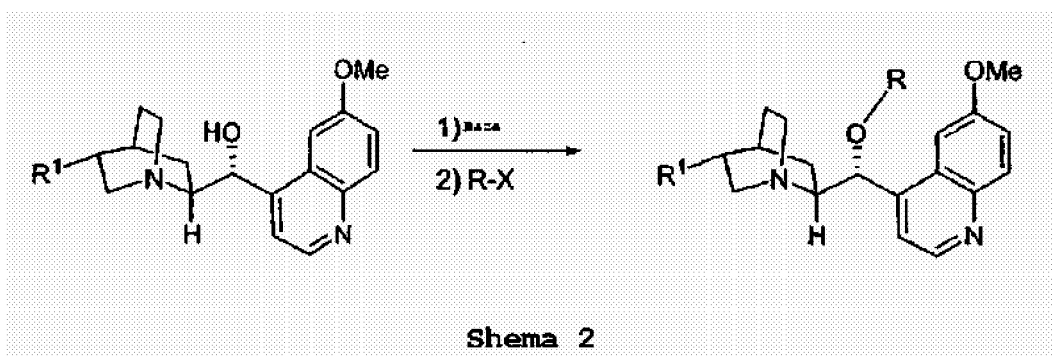
U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $CH_2C(O)R^5$ a R^5 je alkil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)C(CH_3)_3$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je QD-IP, QD-PC, QD-AD, QD-(-)-MN, QD-(+)-MN, QD-AC, QD-Piv, QD-PH, QD-AN, QD-NT, QD-CN, QD-CH, QD-IB, QD-EF, QD-AA, QD-MP, ili QD-IPC.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je QD-IP, QD-(-)-MN ili QD-AD.

Sljedeći aspekt izuma se odnosi na metodu proizvodnje deriviranog katalizatora alkaloida cinhona kao što je prikazana u Shemi 2:



gdje,

X predstavlja Cl, Br, I, OSO₂CH₃, ili OSO₂CF₃;

R predstavlja -C(O)R², -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴, -(C(R³)₂)_nC(O)N(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nCN, -(C(R³)₂)_nC(O)R⁵, -C(C(R³)₂)_nC≡CR⁶,
 5 -(C(R³)₂)_nOPO(OR⁵)₂, -(C(R³)₂)_nOR⁵, -(C(R³)₂)_nN(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nSR⁵, ili -(C(R³)₂)_nNO₂;

R¹ predstavlja alkil ili alkenil;

R² predstavlja alkil, cikloalkil, ili alkenil;

R³ predstavlja nezavisne za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imine, amide, fosfonat, fosfine, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonyl, seleneter, keton, aldehid, ili ester;

R⁴ predstavlja cikloalkil, -CH(R³)₂, alkenil, alkinil, aril, ili aralkil;

R⁵ predstavlja nezavisnom za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R⁶ predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil;

n je 1-10; i

baza je Bronsted baza.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je Q-IP, Q-PC, Q-AD, Q-(-)-MN, Q-(+)-MN, Q-AC, Q-Piv, Q-PH, Q-AN, Q-NT, Q-CN, Q-CH, Q-IB, Q-EF, Q-AA, Q-MP, ili Q-IPC.

Metode izuma - katalizirane reakcije

U jednom od aspekata prezentiranog izuma, osigurana je metoda stereoselektivne proizvodnje spojeva s najmanje jedini stereogenim centrom od prokiralnih ili *mezo* polaznih materijala. Prednost ovog izuma je da enantiomerni obogaćeni produkti se mogu sintetizirati od prokiralnih ili racemičnih reaktanata. Druga prednost je da se prinos svih gubitaka povezanih s proizvodnjom neželjenih enantiomera može jako reducirati ili eliminirati.

Općenito, svojstvo izuma otvaranja stereoselektivnog prstena koji sadržava spajanje nukleofilnog reaktanta, prokiralnog ili kiralnog cikličnog supstrata, i na kraju katalitična količina ne-racemičnog kiralnog katalizatora određenih karakteristika (kao što je dolje opisano). Ciklični supstrat uključuje karbocikle ili heterocikle koji imaju elektrofilni atom osjetljiv na napadaj nukleofila. Kombinacija se provodi pod odgovarajućim uvjetima za kiralni katalizator za stereoselektivno otvaranje cikličnog supstrata na elektrofilnom atomu reakcijom s nukleofilnim reaktantom. Ta reakcija se može primijeniti na enantioselektivne procese kao i na diastereoselektivne procese. Isto se može prilagoditi i za regioselektivne reakcije. Slijede primjeri enantio-selektivnih reakcija, kinetičke resolucije, i regioselektivnih reakcija koje se mogu katalizirati u skladu s izumom.

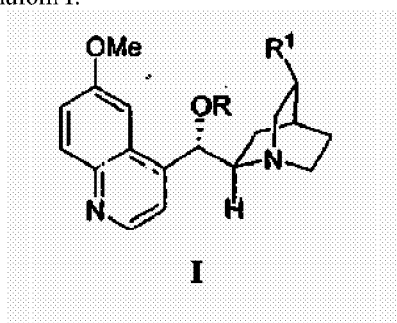
U sljedećem aspektu prezentiranog izuma, kinetička resolucija enantiomera javlja se s katalizom, upotrebom predmetnog kiralnog katalizatora, transformacijom racemičnog supstrata. U procesu predmetne kinetičke resolucije za racemični supstrat, jedan enantiomer može se obnoviti kao supstrat koji nije reagirao dok se drugi transformiraju u zahtijevani produkt. Naravno, drži se da kinetička resolucija se može izvesti odstranjivanjem neželjenog enantiomera reakcijom s nukleofilom, i obnavljanjem željenog nepromijenjenog enantiomera iz reakcijske smjese. Značajna prednost ovog pristupa je mogućnost upotrebe jeftinih racemičnih polaznih materijala bolje nego skupih, enantiomernih čistih polaznih materijala. U nekim ostvarenjima, predmet katalize može se koristiti u kinetičkoj resoluciji racemičnih cikličnih supstrata gdje je nukleofil ko-otapalo. Odgovarajući nukleofili ovog tipa uključuju vodu, alkohole, i tiole.

Metode ovog izuma osiguravaju optički aktivne produkte s veoma visokom stereoselektivnosti (npr. enantioselektivitet ili diastereoselektivnost) ili regioselektivitetom. U preferiranim ostvarenjima predmeta reakcije desimetrizacije, mogu se dobiti produkti s enantiomernim suviškom većim od oko 50%, većim od oko 70%, većim od oko 90%, i više se preferira veći od oko 95%. Metode izuma mogu se izvoditi i pod uvjetima reakcije koji su odgovarajući za komercijalnu upotrebu, i, uobičajeno, nastaviti u omjerima reakcije koji su pogodni za proizvodnju u velikim omjerima.

U određenim ostvarenjima, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je prisutan u manje od 30 mol% u odnosu na prokiralni polazni materijal, U nekim ostvarenjima, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je prisutan u manje od oko 20 mol% u odnosu na prokiralni polazni materijal. U određenim ostvarenjima, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin prisutan je u manje od 10 mol% u odnosu na prokiralni polazni materijal. U određenom ostvarenju, kiralni, katalizator ne-racemični tercijalni amin je prisutan u manje od 5 mol% u odnosu na prokiralni polazni materijal.

Kao što je vidljivo iz rasprave, kiralni produkti proizvedeni metodama asimetrične sinteze ovog izuma mogu se podvrgnuti daljnjoj reakciji(ama) za dobivanje njegovih željenih derivata. Takva dopuštena reakcija derivacije može se izvesti u skladu s uobičajenim postupcima poznatim u struci. Na primjer, potencijalne reakcije derivacije uključuju esterifikaciju, N-alkilaciju amida, i slično. Izum napose promišlja proizvodnju finalnog produkta i sintetičkih intermedijera koji su iskoristivi za proizvodnju ili razvoj ili oboje kardiovaskularnih lijekova, ne-steroidnih protuupalnih lijekova, sredstva za centralni nervni sustav, i antihistaminika.

Jedan od aspekata izuma odnosi se na metodu proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja iz prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo kiralnog anhidrida, obuhvaća fazu: reakcije prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida s nukleofilom u prisutnosti katalizatora, gdje navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid obuhvaćaju unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili obje; zbog proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja; gdje navedeni katalizator je predstavljen formulom I:



gdje

R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nCN$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, $-C(C(R^3)_2)_nC\equiv CR^6$, $-(C(R^3)_2)_nOPO(OR^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nOR^5$, $-(C(R^3)_2)_nN(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nSR^5$, ili $-(C(R^3)_2)_nNO_2$;

R¹ predstavlja alkil ili alkenil;

R² predstavlja alkil, cikloalkil, ili alkenil;

R³ predstavlja nezavisne za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imine, amide, fosfonat, fosfine, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid, ili ester;

R⁴ predstavlja cikloalkil, $-CH(R^3)_2$, alkenil, alkinil, aril, ili aralkil;

R⁵ predstavlja nezavisne za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R⁶ predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil;

n je 1-10.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $(C(R^3)_2)_nCN$, $(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, ili $(C(R^3)_2)_nC\equiv CR^6$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R¹ je etil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R¹ je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(O)R^2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(O)R^2$ i R² je alkil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R⁴ je $-CH(R^3)_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R⁴ je $-CH(R^3)_2$, n je 1.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je cikloalkil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je cikloalkil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$, R^4 je cikloheksil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokampil, ili (+)-fenhil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(R^3)_2C(O)N(R^5)_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)N(R^5)_2$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)NH$ -1-adamantil a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(R^3)_2CN$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CN$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)R^5$ a R^5 je alkil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)C(CH_3)_3$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je QD-IP, QD-PC, QD-AD, QD-(-)-MN, QD-(+)-MN, QD-AC, QD-Piv, QD-PH, QD-AN, QD-NT, QD-CN, QD-CH, QD-IB, QD-EF, QD-AA, QD-MP, ili QD-IPC.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je QD-IP, QD-(-)-MN ili QD-AD.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni nukleofil je alkohol.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni nukleofil je primarni alkohol.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni nukleofil je metanol ili CF_3CH_2OH .

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni proliralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid je supstituirani suksininski anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni katalizator prisutan u količini manjoj od oko 70 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni katalizator prisutan u količini manjoj od oko 40 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni katalizator prisutan u količini manjoj od oko 10 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 50%.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 70%.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 90%.

- 5 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 95%.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (+)-fenhil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.

10

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, R je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.

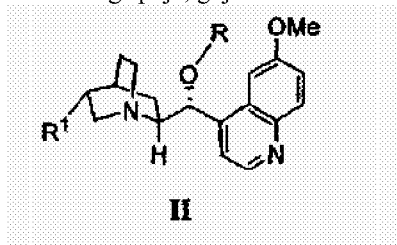
15

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, R je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)-mentil ili 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

Sljedeći aspekt prezentiranog izuma odnosi se na metodu proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja iz prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida, koja sadržava slijedeću fazu:

20

reakciju prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida s nukleofilom u prisutnosti katalizatora, gdje navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid obuhvaćaju unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili oboje; zbog proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja; gdje navedeni katalizator je predstavljen formulom II:



gdje

25

R predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}\equiv\text{CR}^6$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OR}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{SR}^5$ ili $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{NO}_2$;

R^1 predstavlja alkil ili alkenil;

R^2 predstavlja alkil, cikloalkil, ili alkenil;

30

R^3 predstavlja nezavisno u pojedinom slučaju H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imine, amid, fosfonat, fosfine, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid, ili ester;

R^4 predstavlja cikloalkil, $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$, alkenil, alkinil, aril, ili aralkil;

R^5 predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R^6 predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil;

n je 1-10.

35

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je Q-IP, Q-PC, Q-AD, Q-(-)-MN, Q-(+)-MN, Q-AC, Q-Piv, Q-PH, Q-AN, Q-NT, Q-CN, Q-CH, Q-IB, Q-EF, Q-AA, Q-MP, ili Q-IPC.

40

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni nukleofil je alkohol.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni nukleofil je primarni alkohol.

45

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid supstituirani suksininski anhidridi ili supstituirani glutarni anhidrid.

50

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni katalizator prisutan u količini manjoj od oko 70 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni katalizator prisutan u količini manjoj od oko 40 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni katalizator prisutan u količini manjoj od oko 10 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

- 5 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 50%.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 70%.

- 10 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 90%.

- 15 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni kiralni, ne-racemični spoj koji ima enantiomerni višak veći od oko 95%.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (+)-fenhil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.

- 20 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)-mentil ili 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.

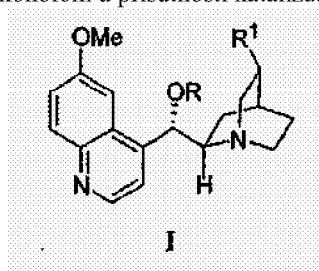
U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)-mentil ili 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

25

Metode izuma - kinetička resolucija

- U drugom aspektu prezentiranog izuma, kinetička resolucija enantiomera javlja se s katalizom, upotrebom predmetnog kiralnog katalizatora, kod transformacije racemičnog supstrata. U predmetnom procesu kinetičke resolucije racemičnog supstrata, jedan enantiomer može se nadoknaditi kao supstrat koji nije reagirao dok se je drugi transformirao u željeni produkt. Naravno, biti će procijenjeno da se kinetička resolucija može izvesti odstranjivanjem neželjenog enantiomera reakcijom s nukleofilom, i oporavljanjem nepromijenjenog željenog enantiomera iz reakcijske smjese. Značajna prednost ovog pristupa je svojstvo upotrebe jeftinih racemičnih polaznih materijala radije nego skupih, enantiomernično čistih polaznih spojeva. U određenim ostvarenjima, predmetni katalizatori mogu se koristiti u kinetičkoj resoluciji racemičnih cikličnih supstrata kada je nukleofil co-otapalo. Odgovarajući nukleofili ovog tipa uključuju vodu, alkohole, i tiole.

Jedan od aspekata prezentiranog izuma odnosi se na metodu kinetičke resolucije, a obuhvaća korak: reakcije racemičnog cikličnog anhidrida s alkoholom u prisutnosti katalizatora predstavljenog formulom I:



40

gdje

R predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OCR}^6$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OR}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{SR}^5$, ili $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{NO}_2$;

R^1 predstavlja alkil ili alkenil;

- 45 R^2 predstavlja alkil, cikloalkil, ili alkenil;

R^3 predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imine, amid, fosfonat, fosfine, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid, ili ester;

R^4 predstavlja cikloalkil, $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$, alkenil, alkinil, aril, ili aralkil;

- 50 R^5 predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R^6 predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil;

n je 1-10; i

kada navedena metoda kinetičke resolucije je završena ili prekinuta bilo kojim cikličnim anhidridom koji nije reagirao a ima enantiomernični višak veći od nula a enantiomernički višak produkta je veći od nule.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum odnosi se na gore navedenu metodu, gdje R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nCN$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$ ili $-(C(R^3)_2)_nOCR^6$.

5 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R^1 je etil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(O)R^2$.

10 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-C(O)R^2$ i R^2 je alkil.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$.

15 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je $-CH(R^3)_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je $-CH(R^3)_2$, n je 1.

20 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je cikloalkil.

25 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je cikloheksil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (+)-fenhil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

30 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)N(R^5)_2$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

35 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)NH$ -1-adamantil a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCN$.

40 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2CN$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-(C(R^3)_2)_nCOR^5$.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)R^5$ a R^5 je alkil.

45 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje R je $-CH_2C(O)C(CH_3)_3$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

50 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je QD-IP, QD-PC, QD-AD, QD-(-)-MN, QD-(+)-MN, QD-AC, QD-Piv, QD-PH, QD-AN, QD-NT, QD-CN, QD-CH, QD-IB, QD-EF, QD-AA, QD-MP, ili QD-IPC.

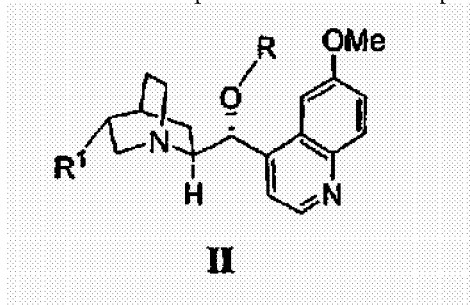
U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni katalizator je QD-IP, QD-(-)-MN ili QD-AD.

55 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni alkohol je primarni alkohol.

60 U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje navedeni nukleofil je metanol ili CF_3CH_2OH .

Sljedeći aspekt prezentiranog izuma odnosi se na metodu kinetičke resolucije, koja obuhvaća korak:

reakcije racemičnog cikličnog anhidrida s alkoholom u prisutnosti katalizatora predstavljenog formulom II:



gdje

R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_n-(C(R^3)_2)_nCN$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, $-C(C(R^3)_2)_nC\equiv CR^6$, $-(C(R^3)_2)_nOPO(OR^3)_2$, $-(C(R^3)_2)_nOR^5$, $-(C(R^3)_2)_nN(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nSR^5$, ili $-(C(R^3)_2)_nNO_2$;

R¹ predstavlja alkil ili alkenil;

R² predstavlja alkil, cikloalkil, ili alkenil;

R³ predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imine, amid, fosfonat, fosfine, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid, ili ester;

R⁴ predstavlja cikloalkil, $-CH(R^3)_2$, alkenil, alkinil, aril, ili aralkil;

R⁵ predstavlja nezavisno za svaki slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R⁶ predstavlja po izboru supstituiran alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

n je 1-10; i

kada je navedena metoda kinetičke resolucije završena ili prekinuta bilo kojim cikličnim anhidridom koji nije reagirao a ima enantiomerni višak veći od nula a enantiomerni višak produkta je veći od nule.

U nekim ostvarenjima, navedeni katalizator je Q-IP, Q-PC, Q-AD, Q-(-)-MN, Q-(+)-MN, Q-AC, Q-Piv, Q-PH, Q-AN, Q-NT, Q-CN, Q-CH, Q-IB, Q-EF, Q-AA, Q-MP, ili Q-IPC.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni alkohol primarni alkohol.

U nekim ostvarenjima, prezentirani izum se odnosi na gore navedenu metodu, gdje je navedeni nukleofil metanol ili CF_3CH_2OH .

Nukleofili

Nukleofile koji su upotrebljivi u prezentiranom izumu stručnjaci mogu odrediti u skladu s nekoliko kriterija. Općenito, odgovarajući nukleofil će imati jedno ili više od svojstava koja slijede: 1) da su sposobni reagirati sa supstratom na željenom elektrofilnom mjestu; 2) da su upotrebljiv produkt gornje reakcije sa supstratom; 3) da su sposobni reagirati sa supstratom na drugom funkcionalnom mjestu osim na zahtjevanom elektrofilnom mjestu; 4) da reagiraju sa supstratom na najmanje djelomice pomoću mehanizma kataliziranog s kiralnim katalizatorom; 5) da neće biti podrgrnut jakoj neželjenoj reakciji nakon reakcije sa supstratom u željenom smislu; i 6) da neće jako reagirati s ili razgraditi katalizator. Treba shvatiti da dok neželjena strana reakcija (kao što je razgradnja katalizatora) može se javiti, brzina takvih reakcija može se izvesti polako - pomoću selekcije reaktanata i uvjeta - koji se odnose odnos(e) u željenoj reakciji(ama).

Nukleofili koji zadovoljavaju gore navedene kriterije mogu se odabrati za svaki pojedini supstrat i varirati u skladu sa strukturom supstrata i zahtjevanim produktom. Rutinsko eksperimentiranje može biti neophodno za određivanje preferiranog nukleofila za datu transformaciju. Ako se zahtjeva nukleofil koji sadržava dušik, na primjer, on može biti odabran između amonijaka, ftalimida, hidrazina, amina i sličnog. Jednako, kisik nukleofili kao što su voda, hidroksid, alkoholi, alkoksidi, siloksani, karboksilati, ili peroksidi mogu se koristiti za uvođenje kisika; i merkaptani, tiolati, bisulfiti, tiocijanati i slično mogu se koristiti za uvođenje dijela koji sadržava sumpor. Dodatni nukleofili su jasni stručnjacima za organsku kemiju.

Za nukleofile koji postoje kao anioni, counterion može biti svaki od različitih uobičajenih kationa, uključujući alkali i katione alkalnih zemljanih metala i kationa amonijaka.

U nekim ostvarenjima, nukleofili mogu biti dio supstrata, koji rezultira intramolekularnom reakcijom.

Supstrati

Kao što je gore raspravljeno, brojni različiti supstrati su upotrebljivi u metodama prezentiranog izuma. Izbor supstrata će ovisiti o brojnim faktorima, tako i nukleofili koji se koriste i željeni produkt, i odgovarajući produkt, i odgovarajući supstrat što će biti jasno stručnjacima. Biti će razumljivo da supstrat preferirano ne sadržava bilo koju interferirajuću funkcionalnost. Općenito, odgovarajući supstrat, npr. prokiralni ili *mezo* spoj, koji će sadržavati najmanje par reaktivnih elektrofilnih centara ili dijelova povezanih s unutarnjim stupnjem sinetrije koji su napadnuti uz pomoć katalizatora. Kataliziran, stereoselektivni napada nukleofila jednog od elektrofilnih centara će proizvesti kiralni, ne-racemični produkt.

Većina supstrata razmatranih za upotrebu u metodama prezentiranog izuma sadržava najmanje jedan prsten koji ima tri do sedam atoma. Mali prsteni su često neprirodni, izmjenom njihove reaktivnosti. Međutim, u nekim ostvarenjima ciklični supstrat može biti ne izmijenjen, tj., može sadržavati veći prsten s elektrofilnim centrima. Primjeri odgovarajućih supstrata koji se mogu otvoriti predmetnom metodom uključuju ciklične anhidride, ciklične imide, i slično.

U preferiranom ostvarenju, ciklični supstrat je prokiralni ili *mezo* spoj. U drugim ostvarenjima, na primjer, kinetička resolucija, ciklični supstrat će biti kiralni spoj. U nekim ostvarenjima, supstrat će biti racemična smjesa. U nekim ostvarenjima, supstrat će biti smjesa diastereomera.

U preferiranim ostvarenjima, elektrofilni atom je ugljik, npr. ugljik karbonil dijela obuhvaćen anhidridom ili imidom. Međutim, u nekim ostvarenjima, elektrofilni atom može biti heteroatom.

Reakcijski uvjeti

Asimetrične reakcije prezentiranog izuma mogu se izvoditi u širokom rasponu uvjeta, premda je razumljiva tako da otapala i granice temperature nabrojane ovdje nisu ograničavajuće i samo korespondiraju s preferiranim načinom metoda izuma.

Općenito, će biti poželjno da se reakcije izvode upotrebom umjerenih uvjeta koji neće imati neželjeni učinak na supstrat, katalizator, ili produkt. Na primjer, temperatura utječe na brzinu reakcije, kao i na stabilitet reaktanata, produkta, i katalizatora. Reakcije se uobičajeno izvode na temperaturi u granici od -78°C do 100°C, više se preferira u granici od -30°C do 30°C i još više se preferira u granici -30°C do 0°C.

Općenito, reakcije asimetrične sinteze prezentiranog izuma se izvode u tekućem mediju za reakciju. Međutim, reakcije se mogu izvoditi bez dodavanja otapala. Alternativno, reakcije se mogu izvoditi u inertnom otapalu, preferirano onom u kojem reakcijski sastojci, uključujući katalizator, su u suštini topljivi. Odgovarajuća otapala uključuju etere kao što je dietil eter, 1,2-dimetoksietan, diglim, t-butil metil eter, tetrahidrofuran i slično; halogenirano otapalo kao što je kloroform, diklormetan, dikloretan, klorbenzen, i slično; alifatska ili aromatska hidrokarbon otapala kao što je benzen, toluen, heksan, pentan i slično; etere i ketone kao što je etil acetat, aceton, i 2-butanon; polarna aprotična otapala kao što je acetonitril, dimetilsulfoksid, dimetilformamid i slično; ili kombinacija dva ili više otapala. Nadalje, u nekim ostvarenjima, može biti prednost korištenje otapala koja nisu inertna za supstrate u korištenim uvjetima, npr. upotreba etanola kao otapala kada je etanol zahtijevani nukleofil. U ostvarenjima gdje voda i hidroksid nisu preferirani nukleofili, reakcije se mogu izvesti u bezvodnim uvjetima. U nekim ostvarenjima, preferiraju se eterna ili aromatska hidrokarbon otapala. U nekim preferiranim ostvarenjima, otapalo je dietil eter ili toluen. U ostvarenjima gdje su voda ili hidroksid preferirani nukleofili, reakcija se može izvesti u smjesi otapala koja obuhvaćaju odgovarajuću količinu vode i/ili hidroksida.

Izum isto razmatra reakciju u bifaznoj smjesi otapala, u emulziji ili suspenziji, ili reakciji u lipidnom mjehuriću ili bilageru. U nekim ostvarenjima, može se preferirati za izvođenje katalizirane reakcije na čvrstoj fazi. Dalje, u nekim preferiranim ostvarenjima, reakcija se može izvoditi u atmosferi reaktivnog plina. Na primjer, desimetrizacija s cijanidom kao nukleofilom može se izvesti u atmosferi HCN plina. Parcijalni tlak reaktivnog plina može biti od 0.1 do 1000 atmosfera, više se preferira od 0.5 do 100 atm, i više se preferira od oko 1 do oko 10 atm. S druge strane, u nekim ostvarenjima preferira se izvesti reakciju u inertnoj atmosferi plina kao što je dušik ili argon.

Metode asimetrične sinteze prezentiranog izuma mogu se izvesti u kontinuiranom, semi-kontinuiranom ili načinom šarže i ako se zahtjeva može biti uključena u postupak reciklaže tekućine i/ili reciklaže plina. Međutim, metode ovog izuma se preferirano izvode načinom šarže. Slično, načinom ili slijedom dodavanja reakcijskih sastojaka, katalizatora i otapala također nije kritično i može se ostvariti na svaki uobičajeni način.

Reakcija se može izvesti u posebnoj reakcijskoj zoni ili više reakcijskih zona, u seriji ili paralelno ili se može izvesti diskontinuirano ili kontinuirano u izduženoj tubularnoj zoni ili seriji takvih zona. Materijali koji se koriste za konstrukciju trebaju biti inertni za polazne materijale tijekom reakcije i proizvodnje pribora treba biti sposoban podnijeti reakcijske temperature i tlakove. Način za uvođenje i/ili reguliranje količine polaznih materijala ili sastojaka uvedenih diskontinuirano ili kontinuirano u reakcijskoj zoni tijekom provođenja reakcije može se povoljno koristiti u prisutnosti osobito za uređivanje molarnog omjera polaznih materijala. Koraci reakcije mogu djelovati s inkrementalnim dodavanjem polaznih materijala na drugo. Također, reakcijski korak može se spojiti zajedničkim dodavanjem polaznih materijala u optički aktivan katalizator metal-ligand kompleks. Kada se završi konverzija nije poželjna ili nije dostižna, polazni materijali mogu se odvojiti od produkta i mogu se potom ponovo reciklirati u reakcijskoj zoni.

Metode se mogu izvesti i u priboru obloženom staklom, nehrđajućem čeliku ili priborom sličnog tipa. Reakcijska zona može biti postavljena s jednim ili više unutarnjih i/ili vanjskih izmjenjivača topline na način da se kontrolira pretjerano fluktuiranje temperature, ili sprečavanjem svakog mogućeg „prelaza“ reakcijske temperature.

Nadalje, kiralni katalizator može se imobilizirati ili inkorporirati u polimer ili druge netopljive matrikse s, na primjer, kovalentnim vezanjem u polimer ili čvrste podloge pomoću jednog ili više supstituenata. Imobilizirani katalizator može se lagano obnoviti nakon reakcije, na primjer, filtracijom ili centrifugiranjem. Dalje, supstrat ili nukleofil mogu se imobilizirati ili inkorporirati u polimer ili drugi netopljivi matriks s, na primjer, kovalentnim vezivanjem u polimer ili solidnu potporu pomoću jednog ili više supstituenata. Takav pristup može iz baze za proizvodnju kombinatorne zbirke spojeva koja je ograničena na solidnu potporu.

Enantioselektivna alkoholiza

Jako različiti katalizatori derivirani iz modificiranog alkaloida cinhona su ispitani supstituiranim suksininskim anhidridima i supstituiranim glutarnim anhidridima a rezultati su sumirani u Slikama 19-45. Primjena katalizatora QD(-)-MM za desimetrizaciju cis-1, 3-dibenzil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona je isto prikazana, što može biti značajno za sintezu biotina. Katalizator također prikazuje da ga se lako može reciklirati u više od 95% prinosa koristeći postupak ekstrakcije.

U Slikama 19 i 20 su sumirani rezultati studije komparacije učinkovitosti različitih katalizatora za metanolizu 2,3-dimetilsuksininskog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji na sobnoj temperaturi. Modificirani monomerni cinhona alkaloid nosač alkilacetat strane lanca, uključuje QD-AD, QD-(+)-MN, QD(-)-MN, QD-IP, QD-TB, QD-IB i QD-EF pokazuju cjelokupnu učinkovitost (aktivnost plus selektivnost) usporedivu ili superiornu u odnosu na (DHQD)₂AQN. Međutim, značajno je za sjetiti se da QD-AD, QD-(+)-MN, QD(-)-MN mogu se proizvesti u razumnom prinosu i po cijeni značajno manjoj od (<0.5% bazirano na Aldrich cijeni polaznog materijala) od one za (DHQD)₂AQN. Osim toga, kao što je kasnije detaljnije opisano, QD(-)-MN katalizator pokazuje da će biti dovoljno stabilno nasuprot kiselinu koju je stvarno moguće reciklirati upotrebom jednostavnog postupka ekstrakcije. S druge strane, početni eksperimenti indiciraju da QD-TB može biti previše osjetljiv na kiselinu da bi se reciklirao putem običnog postupka ekstrakcije.

Ispitana je učinkovitost različitih modificiranih monomernih cinhona alkaloida u reakcijama trifluoetanolize. U Slici 21 sumirani su rezultati komparacije učinkovitosti različitih katalizatora za trifluoetanolizu 2,3-dimetilsuksininskog anhidrida u Et₂O u 0.02 M koncentraciji na sobnoj temperaturi. Podaci navode da QD-AD, QD-(+)-MN, i QD(-)-MN imaju veću učinkovitost od (DHQD)₂AQN kada se trifluoetanol koristi za asimetričnu alkoholizu. Zanimljivo je da enantioselektivnost pokazana sa ta tri katalizatora u kombinaciji s trifluoetanolom je jednaka sa ili bolja od one koja je prikazana kombinacijom (DHQD)₂AQN i metanola.

U redoslijedu evaluacije cilja supstrata, studija je izvedena za alkoholizu 3-metil glutarnog anhidrida. Rezultati alkoholize 3-metil-glutarnog anhidrida u 0.02 i 0.2 M su sumirani u Slikama 22 i 23. 3-supstituirani glutarni anhidridi su među najčešće brzo dostupnim cikličnim anhidridima. Odgovarajući produkti otvorenog prstena, 3-supstituirani hemiesteri, su među najviše upotrebljavanim kiralnim blokovima za izgradnju u organskoj sintezi. Međutim, ta klasa anhidrida je najveći izazov za alkoholizu zbog slabe aktivnosti i snažnije inhibicije produkta inhibicije. Dok (DHQD)₂AQN-katalizirana metanoliza prokiralnih glutaričnih anhidrida daje hemiester veći od 90% ee, reakcija će biti izvedena s većim punjenjem katalizatora (30 moli) niže koncentracije (0.02 M); međutim, transformacija ne ide okončanju, provođenju postupka koji je problematičan za primijeniti u velikom omjeru proizvodnje. I zbog toga je značajno da QD-AD može katalizirati otvoreni alkoholitični prsten glutaričnih anhidrida u relativno visokoj koncentraciji (0.2 M) osiguravajući hemiester u visokom ee. Iako je količina katalizatora 100-110 molš, ostatak tog postupka praktično daje da se QD-AD može proizvesti od jeftinog polaznog materijala i može se učinkovito reciklirati. Značajno je, da je nemodificirani kvinidin neučinkovit u transformaciji upotrebljenog 3-supstituiranog glutaričnog anhidrida.

Zato u evaluaciji učinka otapala, u studiji koja je provedena kao otapalo korišten je toluen. Na Slici 24 su rezultati metanolize 3-metil glutarnog anhidrida u toluenu za 0.02 M sa različitim katalizatorima. Uspoređujući s (DHQD)₂AQN pod tim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju usporedivu enantioselektivnosti neznatno niži aktivitet. S druge strane, QP-PP pokazuje znatno nižu enantioselektivnost i aktivitet. QD-AD i QD-MN su jasno superiorni s obzirom na cijenu i katalitička svojstva tih katalizatora.

Na Slici 25 su prikazani rezultati trifluoretanolize 3-metil glutaričnog anhidrida u toluenu na 0.2 M s različitim katalizatorima. Uspoređujući i sa (DHQD)₂AQN ili QD-PP u tim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju bolju enantioselektivnost i aktivitet. Učinkovitost prikazana s kombinacijom QS(-)-MN s trifluoretanolom prilagođenim tako s kombinacijom (DHQD)₂AQN s metanolom. Osim toga, uzevši u obzir i cijenu i katalitička svojstva, QD-AD i QD-MN su jasno superiorni u odnosu na dimeričke katalizatore.

Na Slici 26 sumirani su rezultati metanolize 3-fenil glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.2 M s različitim katalizatorima. Rezultati upućuju da QD-AD i QD(-)-MN su učinkoviti za 3-alkil glutarični anhidrid i 3-aril glutarični anhidrid. Uspoređujući s (DHQD)₂AQN u navedenim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju nešto nižu enantioselektivnost i nešto niži aktivitet. S druge strane, QD-PP pokazuje znatno nižu enantioselektivnost i aktivitet. Uzevši u obzir i cijenu i katalitička svojstva, QD-AD i QD-MN su superiorni dimerički katalizatori.

Na Slici 27 sumirani su rezultati trifluoretanolize 3-fenil glutaričnog anhidrida u toluenu za 0.2 M s različitim katalizatorima. Uspoređujući s (DHQD)₂AQN ili QD-PP u navedenim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju bolju enantioselektivnost i aktivitet. Učinkovitost prikazana kombinacijom QD(-)-MN s trifluoretanolom tako prilagođena s kombinacijom (DHQD)₂AQN s metanolom. Osim toga, uzevši u obzir i cijenu i katalitička svojstva, QD-AD i QD-MN su superiorni dimerički katalizatori.

Na Slici 28 sumirani su rezultati metanolize 3-izopropil glutaričnog anhidrida u toluenu za 0.2 M s različitim katalizatorima. Prvi od svih rezultata ovdje upućuje da QD-AD i QD(-)-MN su učinkoviti za 3-alkil glutarični anhidrid koji je nosač razgranatog supstituenta. Uspoređujući s (DHQD)₂AQN u navedenim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju jednaku enantioselektivnost i aktivitet. S druge strane, QD-PP pokazuje znatno nižu enantioselektivnost i aktivitet. Uzevši u obzir i cijenu i katalitička svojstva, QD-AD i QD-MN su jasno superiorni dimerički katalizatori.

Na Slici 29 sumirani su rezultati trifluoretanolize 3-izopropil glutaričnog anhidrida u toluenu za 0.2 M s različitim katalizatorima. Uspoređujući s (DHQD)₂AQN ili QD-PP u navedenim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju bolju enantioselektivnost i aktivitet. Učinkovitost prikazana kombinacijom QD(-)-MN s trifluoretanolom tako prilagođenoj kombinaciji (DHQD)₂AQN s metanolom. Osim tog, uzevši u obzir i cijenu i katalitička svojstva, QD-AD i osobito QD-MN su jasno superiorni dimerički katalizatori.

Na Slici 30 sumirani su rezultati metanolize 3-OTBS glutaričnog anhidrida u toluenu u 0.2 M s različitim katalizatorima. Uspoređujući s (DHQD)₂AQN u navedenim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju istovjetnu enantioselektivnost i nešto niži aktivitet. S druge strane, QD-PP pokazuje znatno slabija katalitička svojstva. Osim toga, uzevši u obzir i cijenu i katalitička svojstva, QD-AD i QD-MN su jasno superiorni dimerički katalizatori.

Na Slici 31 sumirani su rezultati trifluoretanolize 3-OTBS glutaričnog anhidrida u toluenu za 0.2 M s različitim katalizatorima. Uspoređujući s (DHQD)₂AQN ili QD-PP u navedenim uvjetima, QD-AD i QD-MN pokazuju bolju enantioselektivnost i aktivitet. Osim toga, uzevši u obzir i cijenu i katalitička svojstva, QD-AD i osobito QD-MN oni su jasno superiorni dimerički katalizatori.

Na Slikama 32 i 33 sumirani su rezultati metanolize i trifluoretanolize 3-supstituiranog glutaričnog anhidrida s mononeričnim katalizatorima (Q-AD) deriviranim iz kvinina. Produkti su antipodi onih dobiveni s monomeričnim katalizatorima deriviranim iz kvinidina.

Zato za daljnju evaluaciju ispitan je asortiman supstrata koji je pogodan za ovaj postupak, alkoholize 1,2,3,6-tetrahidro ftaličnih anhidrida. Rezultati metanolize i trifluoretanolize cis-1,2,3,6-tetrahidroftaličnih anhidrida, sukininskih anhidrida, su sumirani u Slikama 34-35. S matanolom kao nukleofilom, QD-AD je usporediv s (DHQA)₂AQN u pojmovima aktiviteta i selektivnosti. S trifluoretanolom kao nukleofilom, QD-AD i QD-MN pokazuju bolji aktivitet i usporedivu selektivnost za to prikazanu s (DHQD)₂AQN. Međutim, selektivnost QD-PP je nešto lošija.

Rezultati alkoholize različitih strukturno jedinstvenih anhidrida su prikazani na Slikama 36 i 37 su rezultati metanolize i tricikličnih sukininskih anhidrida, QD-AD i QD-MN pokazuju bolji aktivitet i selektivnost od onih prikazanih s (DHQD)₂AQN i QD-PP. Na Slikama 38 i 39 sumirani su rezultati metanolize i trifluoretanolize cis-1,2-cikloheksandi -karboksilnih anhidrida, S trifluoretanolom kao nukleofilom, QD-AD i QD-MN pokazuju usporediv aktivitet i selektivitet za one prikazane s (DHQD)₂AQN i bolja katalitička svojstva od onog s QD-PP. Na Slikama 40 i 41 su sumirani rezultati trifluoretanolize cis-1,2-cikloheksankarboksilnog anhidrida za 0.2M toluen i eter. U toluenu, utjecaj

količine alkohola korištenog u reakciji enantioselektivnosti. U Slici 42 sumirani su rezultati trifluoretanolize 0.5 M cis-1,2-cikloheksandikarboksilnog anhidrida u toluenu. Upotreba molekularnog sita je korisna za reakciju. Na Slici 43 su sumirani rezultati alkoholize različitih sukeininskih anhidrida s Q-AD.

5 Dokazivanje primjerima

Izum će sada biti općenito opisan, biti će lako razumjeti s referencijama za primjere koji slijede koji su samo uključeni u svrhu ilustracije određenih aspekata i ostvarenja prezentiranog izuma, a nisu namijenjeni ograničavanju izuma.

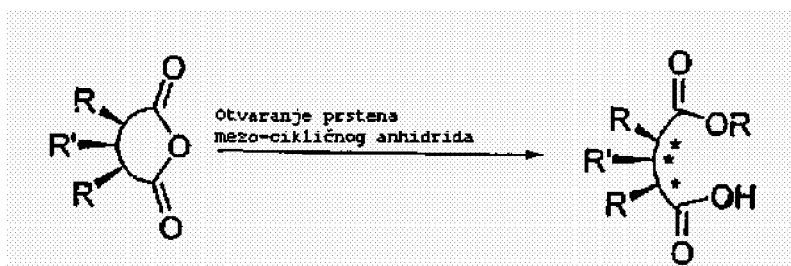
10 Primjer 1

Visoko enantioselektivna katalitička desimetrizacija katalitičkih mezo anhidrida

Enantioselektivno otvaranje lako popustljivih mezo-cikličnih anhidrida generira anantiomerički obogaćene kiralne hemiestere koji sadržavaju jedan ili više stereogenih centara i dvije komercijalne diferencirane karbonil funkcionalnosti (eq. 1). Ti optički aktivni bifunkcionalni hemiesteri su univerzalni kiralni blokovi za izgradnju u asimetričnoj sintezi.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}

Zbog njihovog značenja u organskoj sintezi, razvoj visoko selektivne desimetrizacije mezo-cikličnih anhidrida će biti tema intenzivnog istraživanja.^{10,11,12,13,14,15}

Selektivnost upotrebljiva u sintezi je dobivena u desimetrizaciji pomognuta stoihiometričnom količinom kiralnih pomoćnih uređaja ili kiralnih medijatora.^{10,11} Unatoč značajnom trudu,¹¹⁻¹⁵ razvoj općenite i učinkovite katalitičke desimetrizacije mezo-cikličnih anhidrida još nije dostignut i zato ostaje poželjan i cilj velikog izazova.



1a: R = H; R' nije H
1b: R nije H; R' = H
1c: R nije H; R' nije H

2a: R = H; R' nije H
2b: R nije H; R' = H
2c: R nije H; R' nije H

Naš glavni cilj u asimetričnoj katalizi kiralnih Lewis baza dovodi našu pažnju do amin-katalizirane alkoholize cikličnih anhidrida. Oda prvi izvještava da *cinchona* alkaloidi kataliziraju asimetričnu metanolizu različitih mono i bicikličnih anhidrida.¹² Atkin kasnije proširuje te reakcije na desimetrizaciju nekih tricikličnih anhidrida.¹³ Unatoč tomu da je prinos iz reakcije dobar, hemiesteri su dobiveni u niskom do pristojnom enantiomeričkom višku. Sumnjamo da nezadovoljavajuća enantioselektivnost može djelomično porasti zbog postojanja ne-selektivne katalize s kvinolin dušikom jer monohidroklorid kvinin je naveden od Atkina za katalizu metanolize cikličnog anhidrida s ne enantioselektivnosti.^{13a} Na taj način dušik kataliziranog racemičnog kvinolina postaje sve više kompetitivan kao prinos reakcije za visoku konverziju kada omjer kvinuklidin dušik-katalizirane enantioselektivne reakcije je očekivano reducirana značajno kao rezultat deaktivacije katalizatora upotrebom protonacijom kvinuklidin dušika s kiselim hemiesterom. U principu racemični put može biti suprimiran upotrebom analoga *cinchona* alkaloida kao katalizatora. Implementacija ovog pristupa je, međutim, eksperimentalno problematična zbog dosta pokušaja sintetičke koji se zahtijevaju za proizvodnju takvih analoga.¹⁶ Nadalje, velika, ako nije stoihiometrična, količina kvinuklidin katalizatora može se zahtijevati za ubrzanje završetka reakcije. Zanima nas istraživanje alternativne strategije smanjenja bazičnosti u pogledu formiranja slobodnih katalizatora slobodnih amina. Takav pristup može dovesti do značajnih unapređenja i u učinkovitosti i u selektivnosti asimetričnih katalizatora pomoću umanjivanja deaktivacije slobodnih baza amin katalizatora s kiselim hemiesterom. Nadalje taj pristup može se jednostavno eksperimentalno implementirati promjenom okoliša oko kvinuklidin dušika preko jednostavne modifikacije *cinchona* alkaloida. Predvidjeli smo da jednostavne derivatizacije C-9 alkohola s glomaznim alkil ili aril skupinama mogu generirati eter *cinchona* alkaloida s umanjenom bazičnosti kvinuklidin dušika s destabilizacijom iona amonijaka x preko kreacije sterične barijere za ion solvacije. I na kraju, uvjeti koji slijede uvjete koje iznosi Oda,¹² različiti komercijalno dostupni aril eteri i esteri *cinchona* alkaloidi su probirani na njihovu sposobnost za katalizu enantioselektivne metanolize 2,3-dimetil sukein anhidrida (3). Rezultati naše studije skrininga su opisani na Slici 1.

Veseli nas da smo našli da se veoma dobra enantioselektivnost može dobiti reakcijama posredovanim s aril esterima i monocinchona (DHQD.PHN) i biscinchona alkaloida [(DHQD)₂AQN].¹⁷ Dok su oba alkaloida učinkoviti katalizatori,

posljednji u principu daje višu enantioselektivnost. Kada se jedan ekvivalent anhidrida 3 tretira s 10 ekvivalenata metanola u suhom toluenu uz prisutnost 5 mol% DHQD.PHN ili (DHQD)₂AQN kao katalizatora, reakcija ide prema završetku u 2-4 sata da se dobije odgovarajući hemiester u 81% i 85% ee. Struktura aril skupine modificiranog cinhona alkaloida ima dramatičan učinak na selektivnost katalizatora. Dok katalizatori koji nose glomazne aromatske skupine kao što su PHN i AQN daje visoku enantioselektivnost, dramatičnu deterioraciju u enantioselektivitetu je uočeno s katalizatorima koji nose realtivno male heterociklične prstene kao supstiuente na O-9 poziciji (Upis 2, 3, 6, 7 na Slici 1). Reakcija se dalje može optimizirati da se dobije produkt izvrsnog ee (93% ee) na sobnoj temperaturi upotrebom etera kao otapala.

Ohrabreni tim obećavajućim rezultatima, istražili smo katalitičnu desimetrizaciju različitih cikličnih anhidrida. Rezultati su sumirani na Slici 2-4. Cilj reakcije je veoma općenit u davanju izvrsnih enantioselektiviteta i prinosa za desimetrizaciju velikog broja mezo-cikličnih anhidrida. Posebno visoka enantioselektivnost je uočena za anhidride 3 kao i za bilo koji od bicikličnih anhidrida korištenih u našem istraživanju (Upis 1, 5, 6 i 7 na Slici 2-4). Izvrsna enantioselektivnost se dobije s monocikličnim ili tricikličnim anhidridima (Upis 2, 3, 8, 9, 10, i 11 na Slikama 2-4) za dobivanje acikličnih i bicikličnih kiralnih hemiestera u visokom enantiomernom obogaćenom obliku. Supstrati koji sadržavaju heterociklične prstene svi drugi osim cikličnog anhidrida su isto pretvoreni u željeni produkt u veoma visokoj enantioselektivnosti (Upis 10 i 11 na Slici 2-4). Značajno je da čak monociklični anhidrid s p-metil supstituentom je transformiran u 89% ee unatoč zahtijeva za relativno visokim katalitičkim punjenjem. Visoka enantioselektivnost za otvaranjem prstena 1,2-ciklopentilanhidridu (Upis 5 na Slikama 2-4) je osobito značajnim smatra da je značajno viši od onog dobivenog reakcijom upotrebom stoihiometrične količine kiralnih promotora.¹¹ Nadalje, put sinteze baziran na hidrolitičkim enzimima može osigurati samo ciklopentil ester za niski ee. Značajno je zabilježiti da kada se koristi (DHQ)₂AQN za katalizu otvaranja prstena 2,3-dimetilsukcininskog anhidrida (3) nasuprot enantiomeru odgovarajućeg hemiestera dobije se u 96% ee, tako osigura da bilo koji enantiomer hemiestera mogu se proizvesti na otvoren i visoko enantioselektivan način preko ovdje opisane reakcije. Iznenadeni smo da smo našli da s (DHQ)₂AQN-posredovano otvaranje prstena 2,4-dimetilglutaričnoghidrida daje željeni hemiester u dobrom prinos ali s veoma niskim ee (30% ee). Enantioselektivnost može, međutim, značajno biti poboljšana kada je reakcija promovirana s (DHQD)₂PHAL (mjesto 4 na Slici 2-4).

Proveli smo proizvodnom omjeru reakciju za prikazivanje praktičnosti ove katalitične desimetrizacije. Anhidrid 3 se transformira na 0.5 mmol omjeru u odnosu na odgovarajući hemiester u više od 98% ee s unosom katalizatora od 5 mol%. Kada se polazni materijal utroši (24 sata), jednostavna ekstrakcija reakcijske smjese s vodenom HCl (1N) odvaja se katalizator od produkta. Evaporacija organskog otapala osigurava željeni produkt visoke čistoće (čistoća s NMR) i izvrsnim prinosom (95%). Katalizator se može jednostavno kvantitativno obnoviti. Bazifikacija vodene faze s KOH koja slijedi ekstrakciju alkalne vodene otopine s EtOAc i odstranjivanje organskog otapala daje obnovljeni katalizator visoke čistoće (čistoća s NMR). Obnovljeni katalizator se koristi bez daljnjeg tretmana za druge reakcije u proizvodnom omjeru da se dobije nova šarža produkta bez deteriozacije u ee i prinosu.

Prikazali smo da nova neotkrivena desimetrizacija mezo-cikličnih anhidrida posredovana s komercijalno dostupnim aril eterima cinhona alkaloida je općenito, visoko selektivna i praktično katalitička asimetrična transformacija. Ovdje opisana reakcija predstavlja prvu katalitičku reakciju koja osigurava otvoren pristup za oba enantiomera širokog stupnja vrijednih kiralnih hemiestera visoke optičke čistoće. Važno je navesti da će se mnogi od tih kiralnih hemiestera koristiti u sintezi različitih prirodnih produkata i biološki značajnih spojeva.¹⁻⁸ Dostupnost katalizatora, jednostavni eksperimentalni postupak i lakoća bez obzira na kvantitativno obnavljanje katalizatora čini tu reakciju veoma atraktivnom metodom sinteze. Studije pomažu raširiti sintetička sredstva reakcije i dobitak mehaničkog uvida u porijeklo visoko selektivnih katalizatora koji su u porastu.

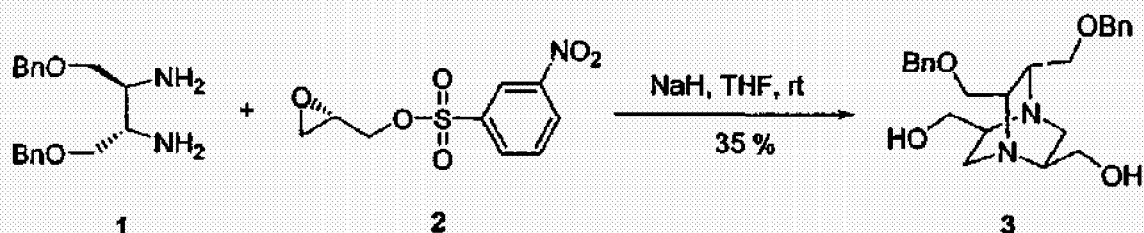
Referenci je i bilješke za Primjer 1

1. Toyota, M.; Yokota, M.; Ihara, M. *Organic Lett.* 1999, 1, 1627-1629.
2. Couche, E.; Deschatrettes, R.; Poumellec, K.; Bortolussi, M.; Mandvile, G.; Bloch, R. *Synlett.* 1999, 87-88.
3. Paterson, I.; Cowden, C.J.; Woodrow, M.D. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6037-6040.
4. a) Borzilleri, R.B.; Weinreb, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9789-9790.
b) Borzilleri, R.B.; Meinreb, S.M.; Parvez, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10905-10913.
5. Marie, F.B.C.; Mackiewicz, P.; Roul, J.M.; Buendia, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4889-4892.
6. a) Ohtani, M.; Matsuura, T.; Watanabe, F.; Narisada, M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4120-4123.
b) Ohtani, M.; Matsuura, T.; Watanabe, F.; Narisada, M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2122-2127.
7. Wender, P.A.; Singh, S.K. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2517-1520.
8. Suzuki, T.; Tomino, A.; Matsuda, Y.; Unno, K.; Kametani, T. *Heterocycles*, 1980, 14, 1735-1738.
9. a) Heathcock, C.H.; Hadley, C.R.; Rosen, T.; Theisen, P.D.; Hecker, S.J. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1858-1873.
b) Hecker, S.J.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4586-4594.
c) Rosen, T.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3731-3733.
10. Za reprezentativne primjere kiralnih pomoćnih-na bazi metoda vidi:

- a) Albers, T.; Biagini, S.C.G.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Malik, K.M.A.; North, M.; Uriarte, E.; Zagotto, G. *Synthesis* 1996, 393-398.
- b) Konoike, T.; Araki, Y. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7849-7854.
- c) Shimizu, M.; Matsukawa, K.; Fujisawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1993, 66, 2128-2130.
- d) Theisen, P.D.; Hethcock, C.H. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 142-146.
11. Za mnoge uspješne primjere kiralnih pomoćnih-na bazi metoda vidi: a) Seebach, D.; Jaeschke, G.; Wang, Y.M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2395-2396. b) Jaeschke, G.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1190-1197. c) Bolm, C.; Gerlach, A.; Dinter, C.L. *Synlett.* 1999, 195-196.
12. a) Hiratake, J.; Yamamoto, Y.; Oada, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1717-1719. b) Hiratake, J.; Inagaki, M.; Yamamoto, Y.; Oada, J. *J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I* 1987, 1053-1058.
13. a) Aitken, R.A.; Gopal, J.; Hirst, J.A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 632-634. b) Aitken, R.A.; Gopal, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 517-520.
14. Ozegowski, R.; Kunath, A.; Schick, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 1191-1194.
15. a) Yamamoto, K.; Nishioka, T.; Oada, J. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1717-1720. b) Yamamoto, K.; Yamamoto, K.; Oada, J. *J. Agric. Biol. Chem.* 1988, 52, 307-3092.
16. Pluim, H. Ph.D. Thesis, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, 1982.
17. Ove modificirane cinhona alkaloide je prvi spomenuo Sharpless i koautori kao visoko učinkovite ligande za asimetričnu dihidroksilaciju alkena. Za vodeće referencije vidi: a) Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2768. b) Crispino, G.A.; Jeong, K.-S.; Hatmuth, C.K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3785. c) Becker, H.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 451-454. d) Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4585. e) Harmuth, C.K.; Van Nieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. rev.* 1994, 94, 2483-2547.

Primjer 2

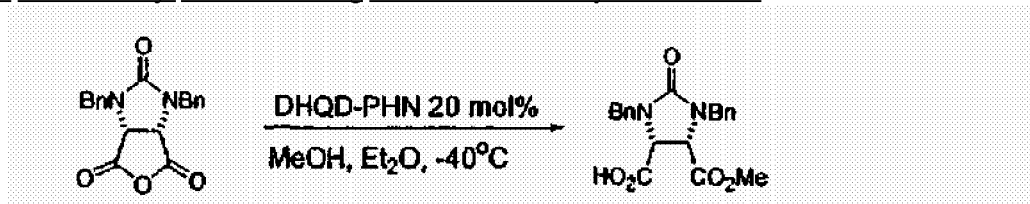
Opća metoda sintetiziranja katalizatora tercijarni amin



U otopinu diamina 1 (1.40 g, 4.67 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (93 mL) pod dušikom na sobnoj temperaturi se doda natrij hidrid (60% suspenzija u mineralnom ulju, 1.87 g, 46.7 mmol). Smjesa se miješa kroz 10 min, i zatim se doda glicidol nosilat 2. Nakon što se izmiješa kroz 88 sati, smjesa se filtrira, a filtrat se koncentrira pod reduciranim tlakom. Nastali ostatak se purificira kromatografski [bazični aluminijev oksid, CH₃OH:CH₂Cl₂ (1:100 do 1:20)] da se dobije tercijalni amin 3 (667 mg, 35%) kao bijela krutina.

Primjer 3

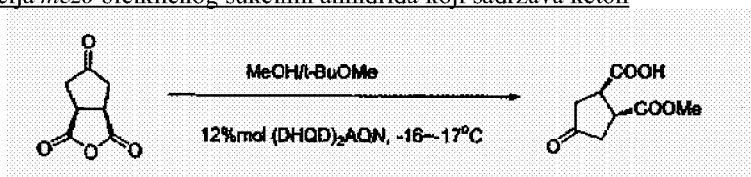
Katalitička desimetrizacija meso-bicikličnog sukeinina anhidrida koji sadržava ureu



91% prinos

93% ee

U smjesu anhidrida (16.8 mg, 0.05 mmol) i DHQD-PHN (20 mol s, 5 mg) u Et₂O (2.5 mL) na -40°C, doda se u jednom dijelu bezvodni MeOH (0.5 mmol, 20.2 µl) ohlađen na -20°C. Nastala smjesa se miješa sve dok reakcija nije završena (~30 sati) a to se kontrolira s TLC (20% MeOH u CH₂Cl₂). Reakcija se prekine s vodenom HCl (1N, 3 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s EtOAc (2×10 mL). Spojeni organski sloj se osuši iznad MgSO₄ i koncentrira. Ostatak se purificira flash kromatografijom (100%; CH₂Cl₂ na 10% MeOH u CH₂Cl₂) da bi se dobio hemiester (16.7 mg, 91% prinos). Ee hemiestera se odredi da bude 93% s pretvaranjem hemiestera u odgovarajući ester amid (*J. Chem. Soc. Perkin, Trans I* 1987, 1053) preko reakcije hemiestera s (*R*)-1-(1-naftil) etil aminom. Ester amid se analizira s kiralnim HPLC (Chiralpak, OD, 280 nm, 0.6 mL/min; vrijeme retencije za relevantne diastereomere su 20.030 i 25.312 minuta).

Primjer 4Katalitička desimetrizacija *mezo* bicikličnog sukcinin anhidrida koji sadržava keton

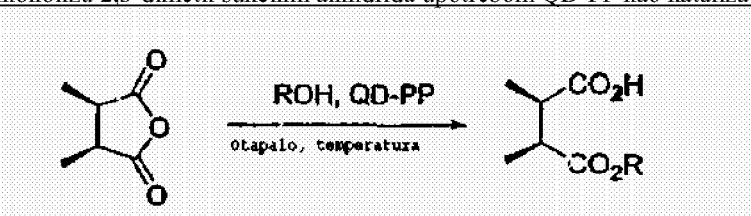
93% konverzija

84% ee

Suhi metanol (32 mg, 1.0 mmol) se dodaje kap po kap u otopinu anhidrida (0.1 mol, 15,4 mg) i (DHQD)₂AQN (12 %mol, 10.3 mg) u t-butil metil eteru na -16~-17°C. Reakcijska smjesa se miješa na toj temperaturi kroz 80 sati. Reakcija se potom prekine s HCl (1N, 3 mL). Vodena faza se ekstrahira s EtOAc (2×15mL). Organska faza se spoji, osuši iznad Na₂SO₄, a otopalo se odstrani pod reduciranim tlakom. Ee hemiestera se odredi da bude 84% pretvaranjem hemiestera u odgovarajući ester amid (*J.Chem.Soc.Perkin. Trans I* 1987, 1053) putem reakcije hemiestera s (*R*)-1-(1-naftil) etil amin. Analiziran je s HPLC (Hypersil SI 4.6×200 mm, 280 nm, 0.5 mL/min, Hexanes: *i*-Propanol=9:1; vrijeme retencije za relevantne diastereomere je 28.040 i 33.479 minuta).

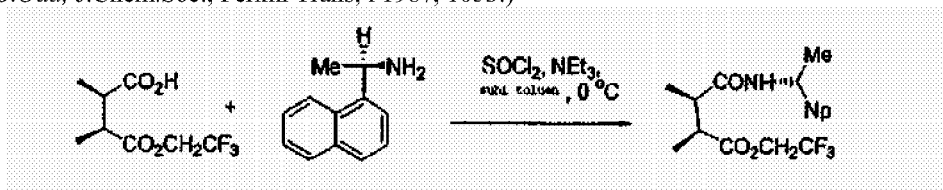
Primjer 5

Općeniti postupak za alkoholizu 2,3-dimetil sukcinin anhidrida upotrebom QD-FP kao katalizatora

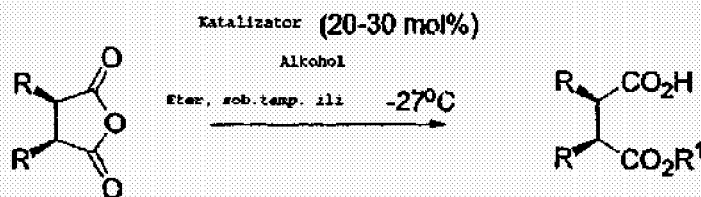


Alkohol (0.1 -1.0 mmol) se dodaje u otopinu anhidrida (0.1-0.2 mmol) i QD-PP (10-100 mol%) u eteru (0.5-5.0 mL) na temperaturi reakcije navedenoj na Slikama. Reakcijska smjesa se inicijalno miješa i potom ostavi stajati na toj temperaturi sve dok se polazni materijal ne utroši kao što je navedeno za TLC analizu (43 h) ili Kiralnu GC (p-CD) analizu (0.5-101 h). Reakcijska se prekida dodavanjem HCl (1N, 5 mL) u jednom dijelu. Vodena faza se ekstrahira s eterom (2×20 mL). Organska faza se spoji, osuši iznad Na₂SO₄, i koncentrira da se osigura željeni produkt bez daljnje purifikacije. Enantiomerički višak (ee) svakog produkta se odredi s HPLC analizom diastereomerične smjese odgovarajućeg amid-estera iz hemiestera u skladu s prilagođenom literaturnom procedurom, navedenom ispod ili kiralnom GC analizom.

Modificirana procedura iz literature za određivanje enantiomernog suviška produkta (*J.Hiratake, M.Inagaki, Y.Yamamoto, J.Oda, J.Chem.Soc., Perkin Trans, I* 1987, 1053.)

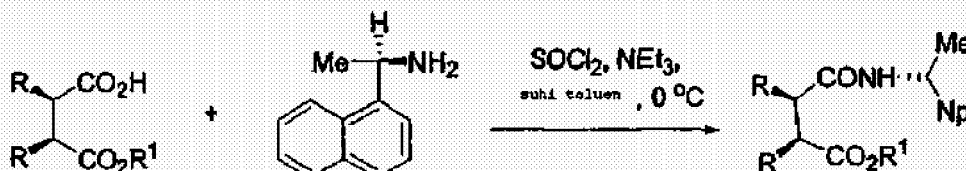


U otopinu hemiestera (0.1 mmol) u suhom toluenu (3 mL) na 0°C se dodaje tionil klorid (14.3 mg, 0.12 mmol). Smjesa se ostavi miješati na 0°C kroz 10 min čemu slijedi dodavanje (*R*)-1-(1-naftil)etilamina (18.8 mg, 0.11 mmol) i trietilamina (33.4 mg, 0.33 mmol). Nastala smjesa se ostavi miješati kroz 30 minuta na 0°C čemu slijedi drugih 30 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekida s HCl (1N, 5 mL), razrijedi s EtOAc (20 mL), i ispere sa zasićenom NaHCO₃ (5 mL) i zasićenom slanom otopinom (5 mL). Organski sloj se osuši s Na₂SO₄.

Primjer 6Općeniti postupak alkoholize *mezo* supstituiranih suksininskih anhidrida koristeći QD-PP u eteru

Alkohol (1.0 mmol) se doda u otopinu anhidrida (0.1 mmol) i QD-PP (20-100% mol%) u eteru (5.0 mL) na temperaturi reakcije navedenoj na slikama. Vidi, npr. Slike 11 i 12. Reakcijska smjesa se inicijalno miješa i potom ostavi da se miješa na toj temperaturi sve dok se polazni materijal ne utroši kao što je indicirano TLC analizom (2-72 h). Reakcija se prekine dodavanjem HCl (1N, 3 mL) u jednom dijelu. Vodena faza se ekstrahira s eterom (2×10 mL). Organska faza se spoji, osuši iznad Na₂SO₄, i koncentrira da bi se dobio željeni produkt bez daljnje purifikacije. Produkt se odredi čistim kao što je indicirano s NMR). Enantiomerni višak (ee) za svaki produkt se određuje s HPLC analizom diastereomernične smjese odgovarajućeg amid-estera proizvedenog iz hemiestera u skladu s modificiranom dolje navedenom literaturnom procedurom.

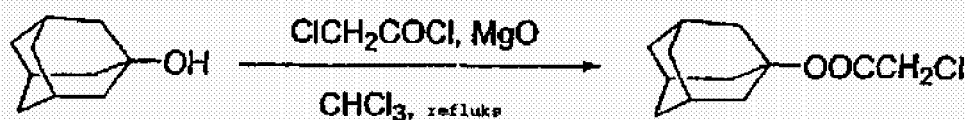
Modificirani literaturni postupak za određivanje enantiomerničnog viška produkta (J.Hiratake, M.Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, J.Chem.Soc., Perkin Trans, 1 1987, 1053.)



U otopinu hemiestera (0.1 mmol) u suhim toluenu (3 mL) na 0°C se doda tionil klorid (14.3 mg, 0.12 mmol). Smjesa se ostavi miješati na 0°C kroz 10 min čemu slijedi dodavanje (r)-1-(1-naftil)etilamina (18.8 mg, 0.11 mmol) i trietilamina (33.4 mg, 0.33 mmol). Nastala smjesa se ostavi miješati 30 minuta na 0°C čemu slijedi sljedećih 30 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se potom razrijedi s EtOAc 820 mL) i postepeno ispere s HCl (1N, 10 mL), zasićenom NaHCO₃ (10 mL) i zasićenom slanom otopinom (10 mL). Organski sloj se osuši s Na₂SO₄.

Primjer 7

Proizvodnja adamantil kloracetata (2)



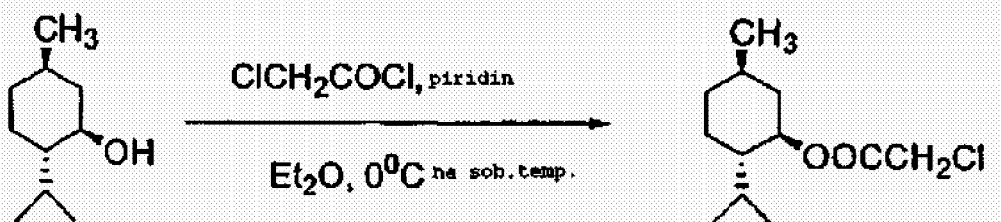
1-adamantol (1)

1-adamantil kloracetat (2)

Na 10°C pod N₂, doda se polako kloracetil klorid (9 mL, 113 mmol) u suspenziju 1-adamantola (11.4 g, 75 mmol) i MgO (4.5 g, 113 mmol) u CHCl₃ (10 mmol). Smjesa se zagrije do blagog refluksa kroz 43 sata i ohladi na sobnu temperaturu. Neotopljeni materijal se odstrani filtracijom a otapalo se evaporira. Ostatak se kristalizira da se dobije 2 kao bijela krutina (6.324 g, 37%). US 4,456,611; Helv.Chim.Acta 1988, 71,1553.

Primjer 8

Proizvodnja (-)-mentil kloracetat (4a)



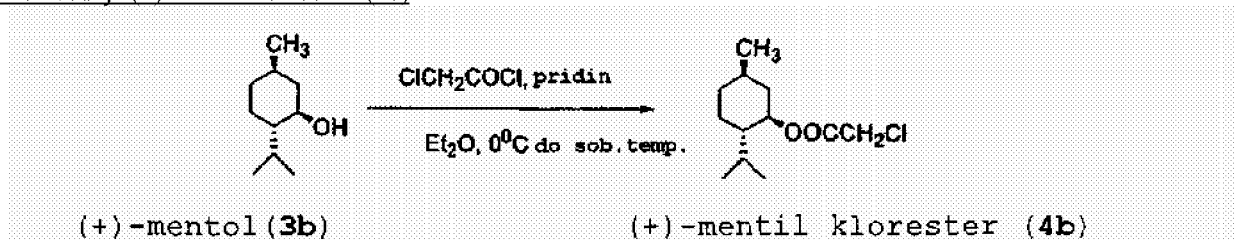
(-)-mentol (3a)

(-)-mentil klorestat (4a)

Otopinu kloracetil klorida (6.4 mL, 80 mmol) u 40 mL bezvodnog dietil etera doda se kap po kap unutar 2 sata u otopinu (-)-mentola (3a) (12.5 g, 80 mmol) i piridina (6.5 mL, 80 mmol) u bezvodnom dietil eteru (160 mL) na 0°C. Nakon što se zgrije na sobnu temperaturu, bijela suspenzija se miješa kroz 2 sata a nastala smjesa se filtrira. Filtrat se ispere s HCl (60 mL, 2N), zasićenim NaHCO₃ (60 mL), slanom otopinom i osuši s Na₂SO₄. Odstrani se otapalo i osuši u vakumu da se dobije (-)-mentil kloracetat (4a) (17,64 g, 94%), koji se koristi bez daljnje purifikacije. US 4,456,611; Helv.Chim.Acta 1988, 71, 1553.

Primjer 9

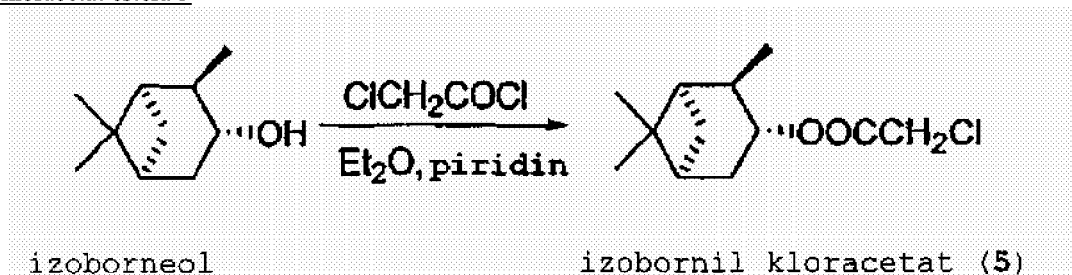
Proizvodnja (+)-mantil kloracetata (4b)



Postupak opisan u prethodnom Primjeru izvodi se na 40 mmol omjeru za sintezu (+)-mentil klorestar (4b) u 95% prinosu od (+)-mentola (3b). US 4,456,611; Helv.,Chim.Acta 1988, 71,1553.

Primjer 10

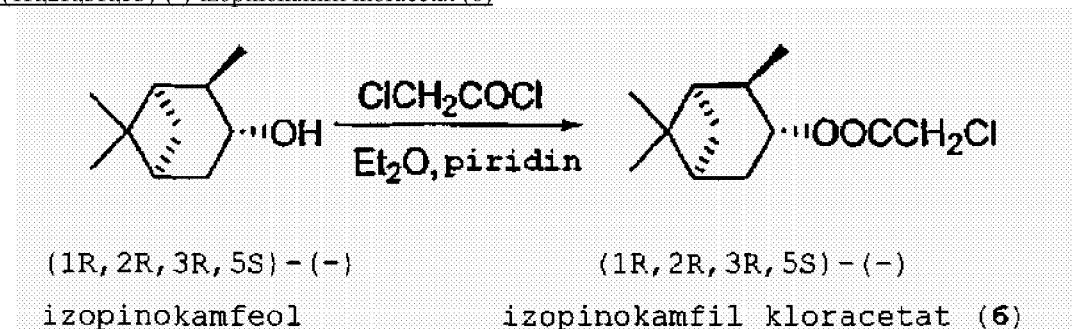
Sinteza kloracetat estera 5



U otopinu od izoborneola (9.255 g, 0.06 mol), piridina (4.9 mL, 0.06 mol) u bezvodnom dietil eteru (120 mL) na 0°C, kloracetil klorid (4.78 mL, 0.06 mol) u bezvodnom dietil eteru (30 mL) doda se kap po kap tijekom razdoblja od 2 sata. Potom se reakcijska smjesa ostavi da se zagrije na sobnu temperaturu i miješa kroz sljedeća 3 sata. Nastala smjesa se filtrira uz pomoć Celita, ispere s dietil eterom (30 mL). Spojeni organski sloj se ispere s vodenom HCl (2N, 45 mL), zatim slijedi zasićena vodena otopina NaHCO₃ (45 mL), potom zasićena slana otopina (45 mL), osuši iznad Na₂SO₄, koncentrira se da se dobije žuto zelenkasto ulje (13.10 g, 95% prinos) u NMR-čistom obliku i koristi se bez daljnje purifikacije.

Primjer 11

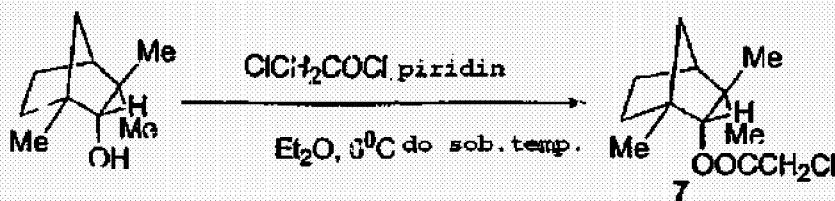
Sinteza (1R,2R,3R,5S)-(-)-izopinokamfil kloracetat (6)



U otopinu (1R,2R,3R,5S)-(-)-izopinokamfeola (9.255 g, 0.06 mol), piridina (4.9 mL, 0.06 mol) u bezvodnom dietil eteru (120 mL) na 0°C, doda se kloracetil klorid (4.78 mL, 0.06 mol) u bezvodnom dietil eteru (30 mL) kap po kap tijekom 2h. Potom se reakcijska smjesa ostavi da se zagrije na sobnu temperaturu i miješa kroz sljedeća 3 sata. Nastala smjesa se filtrira uz pomoć Celita, ispere s dietil eterom (30 mL). Spojeni organski sloj se ispere s vodenom HCl (2N, 45 mL), zatim sa zasićenim vodenim NaHCO₃ (45 mL), potom slanom otopinom (45 mL), osuši iznad Na₂SO₄, koncentrira da bi se dobilo žuto zelenkasto ulje (13.13 g, 95% prinos) u NMR-čistom obliku i koristi se bez daljnje purifikacije.

Primjer 12

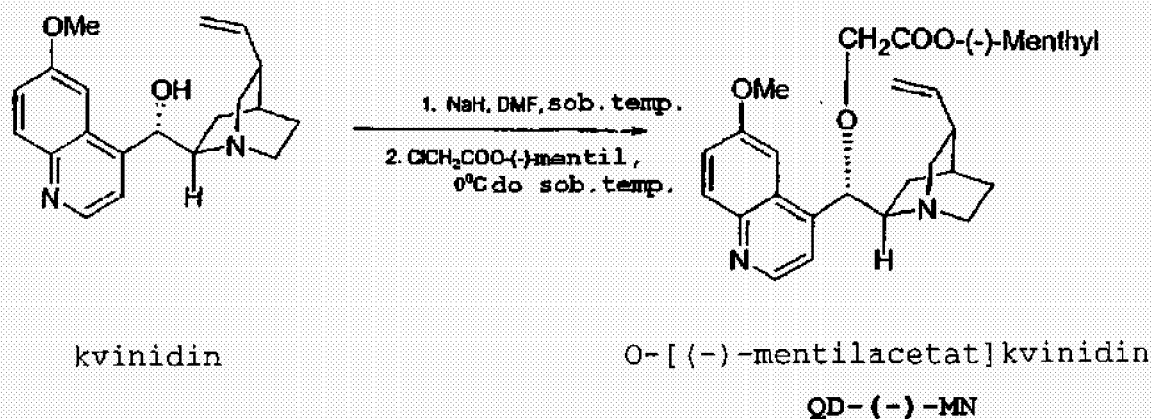
Sinteza (1R)-endo-(+)-fenhil kloracetata (QD-EF,7)



U otopinu kloracetil klorida (6.4 mL, 80 mmol) u 40 mL bezvodnog dietil etera se doda kap po kap unutar 2 sata u otopinu (1R)-endo-(+)-fenhil alkohola (12.25 g, 79.5 mmol) i piridina (6.5 mL, 80 mmol) u 160 mL bezvodnog dietil etera na 0°C. Nakon zagrijavanja na sobnu temperaturu, bijela suspenzija se miješa kroz 2.5 sata. Precipitat se odstrani filtracijom i ispere s dietil eterom (30 mL). Spojena organska otopina se ispere s HCl (2N, 60 mL), slijede zasić. NaHCO₃ (60 mL), zasić. NaCl (60 mL) otopine i sušenje s Na₂SO₄. Odstranjivanje otapala i sušenje s vakuumom daje (1R)-endo-(+)-fenhil kloracetat (17.33 g, 94.5%) koji se koristi bez daljnje purifikacije.

Primjer 13

Sinteza O-[-(-)-mentilacetat]kvinidina i O-[(+)-mentilacetat]kvinidina (QD-(-)-MN)



Postupak A (koristeći kromatografsku purifikaciju)

U atmosferi dušika, NaH (60 mg, 1.5 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×3 mL) i suspendira u DMF (5 mL). Kvinidin (0.324 g, 1.0 mmol) se dodaje smjesa u malim obrocima. Reakcijska otopina se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 3 sata). Zatim se ohladi na 0°C. (-)-mentil kloracetat (4a) (0.349 g, 1.5 mmol) se dodaje kap po kap preko jedne minute u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 0.5 sati na 0°C, potom se zagrije na sobnu temperaturu i čuva na toj temperaturi kroz 1.5 sati. Potom se pažljivo prekine s H₂O (10 mL) smjesa se miješa s etil acetatom (15 mL). Odvoje se organski i anorganski sloj. Vodena faza se ekstrahira s etil acetatom (15 mL). Organska faza se spoje, isperu s zasić. NaHCO₃ (10 mL), vodom (3×10 mL), slanom otopinom (10 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i koncentriraju pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol = 10:1) da se dobije O-[-(-)-mentilacetat]kvinidin (0.2752 g, 53%) kao bijela pjena. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.73 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.76-1.10 (m, 9H), 1.22-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.93-2.20 (m, 1H), 2.14-3.32 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.04-3.16 (m, 1H), 3.28-3.44 (br, 1H), 3.89 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.77 (td, J=11.2, 4.4, 1H), 5.08-5.15 (m, 2H), 5.20-5.45 (br, 1H), 6.12-6.21 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 3H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Hz, 1H).

Sinteza O-[(+)-metilacetat]kvinidin (QD-(+)-MN)

Postupak opisan gore koristi se za proizvodnju O-[(+)-metilacetat]kvinidina kao bijele pjene u 43% prinos. ¹H NMR (CDCl₃): 0.75 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.78-1.12 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.42-1.94 (m, 7H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.26-2.48 (m, 2H), 2.80-3.30 (m, 4H), 3.46-3.90 (br, 1H), 3.99 (d, J=16 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.08 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.79 (td, J=10.8, 4.8, 1H), 5.10-5.30 (m, 2H), 5.46-6.10 (br, 1H), 6.10-6.24 (m, 1H), 7.36-7.56 (m, 3H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Hz, 1H).

Postupak B (purifikacija bez kromatografske separacije) za proizvodnju QD-(-)-MN

U atmosferi dušika, NaH (0.52 g, 12.9 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×9 mL) i suspendira u DMF (453 mL). Kvinidin (2.786 g, 8.6 mmol) se dodaje u smjesu u malim obrocima. Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 2.5 sata). Potom se ohladi na 0°C. (-)-mentil kloracetata (3.0 g, 12.9 mmol) se dodaje

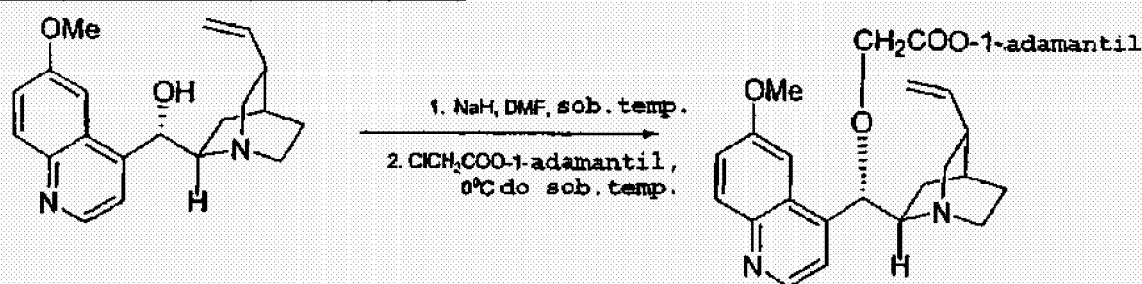
kap po kap preko razdoblja od 1 min da se ohladi reakcijska smjesa. Reakcijska smjesa se miješa 1 sat na 0°C, 1.5 sat na sobnoj temperaturi. Smjesa se ponovo ohladi na 0°C, pažljivo prekine s H₂O (60 mL) i potom se doda etil acetat (60 mL). Organski i anorganski sloj se separira. Vodena faza se ekstrahira s etil acetatom (30 mL). Organske faze se spoje, isperu s zas. NaHCO₃ (30 mL), vodom (3×30 mL), zas. NaCl (30 mL), i potom ekstrahira s 3×40 mL 5%w/w HCl.

5 Spojene kisele vodene faze se ekstrahiraju 2×50 mL CH₂Cl₂. Spojene organske faze se isperu s 25 mL 5%w/w HCl i koncentriraju pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se rastopi u 100 mL 0.1 N HCl. Vodena faza se ekstrahira s 50 mL Et₂O da bi se odstranila onečišćenja u tragovima, zaluži na pH=11 s KOH i ekstrahira s 2×50 mL etera. Spojene organske faze se osuše iznad Na₂SO₄ i koncentriraju pod reduciranim tlakom da se dobije sirovi O-((-)-metilacetat) kvinidin kao žućkasta pjena. Taj sirovi produkt se rastopi u 40 mL bezvodnog dietil etera i tretira kap po kap s 0.95 ekviv. od 1.0 M otopine hidrogen klorida u dietil eteru (Aldrich) da bi precipitirao O-((-)-metilacetat)kvinidin

10 hidroklorid. Odvojeni precipitat se ispere s 2×10 mL dietil etera, osuši na zraku i suspendira u 50 mL H₂O. KOH se koristi za podešavanje pH otopine na PH=11 a nastala smjesa se ekstrahira s 3×50 mL dietil etera. Spojene organske faze se osuše s Na₂SO₄ i koncentriraju pod reduciranim tlakom da se dobije O-((-)-mentilacetat)kvinidin (1.1783 g, 40%) kao gotovo bijela kristalna pjena.

Primjer 14

Sinteza O-(1-adamantilacetat)kvinidina (QD-AD)



kvinidin

O-(1-adamantilacetat) kvinidin

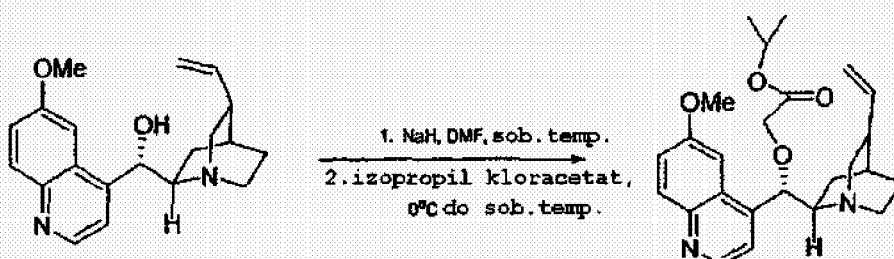
QD-AD

U atmosferi dušika, NaH (80 mg, 2 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×3 mL) i suspendira u DMF (3 mL). U smjesu se u malim obrocima doda kvinidin (0.1944 g, 0.6 mmol). Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 2 sata). Potom se ohladi na 0°C. Doda se 1-adamantil kloracetat (0.2285 g, 1 mmol) u malim obrocima u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 3 sata na sobnoj temperaturi, ohladi na 0°C, pažljivo prekine s H₂O (5 mL) i potom se ekstrahira s toluenom (4×10 mL). Organske faze se spoje, isperu svodom (5×5 mL), osuše iznad Na₂SO₄, i koncentriraju pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash

25 kromatografijom (etil acetat : metanol = 9:1) da se dobije O-(1-adamantilacetat)kvinidin (0.1640 g, 53%) kao bijela pjena. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.22-1.38 (m, 1H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 6H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 3H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.70-3.15 (m, 4H), 2.30-3.48 (m, 1H), 3.78 (d, J=16 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95 {d, J=16.0 Hz, 1H}, 5.08-5.15 (m, 2H), 5.20-5.50 (br, 1H), 6.11-6.22 (m, 1H), 7.27-7.50 (m, 3H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=4 Hz, 1H).

Primjer 15

Sinteza O-(izopropilacetat)kvinidina (QD-IP)

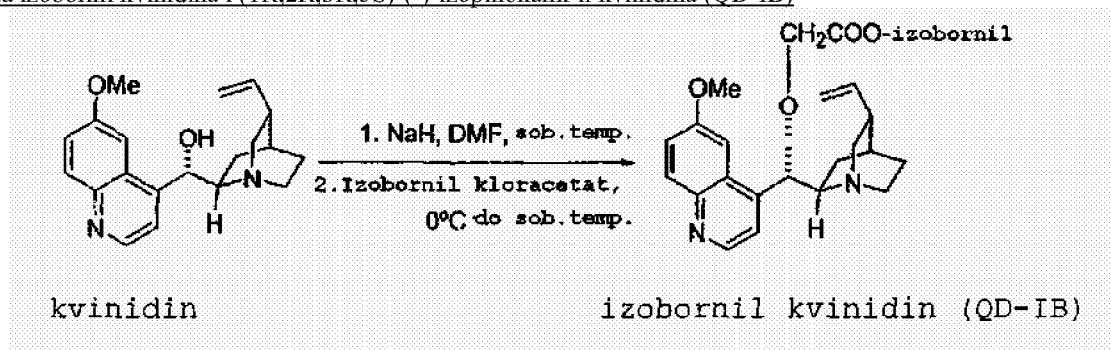


U atmosferi dušika, NaH (160 mg, 4 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×5 mL) i suspendira u DMF (15 mL). Kvinidin (0.972 g, 3 mmol) se doda u smjesu u malim obrocima. Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina postane žute boje (oko 2 sata). Izopropil kloracetat (0.683 g, 5 mmol) se doda odjedanput u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 3 sata na 0°C, 25 sati na sobnoj temperaturi. Potom se drugi dio izopropil kloracetata (0.342 g, 2.5 mmol) doda odjedanput. Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 13 sati i pažljivo prekine s H₂O (20 mL) i potom se doda toluen (20 mL). Organski i vodeni slojevi se separiraju. Vodena faza se ekstrahira s toluenom (3×10 mL). Organske faze se spoje, isperu s vodom (5×10 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i koncentriraju pod

reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol =10:1) da se dobije *O*-(izo propilacetat)kvinidin (0.1884 g, 15%) kao svijetlo žuto ulje. ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.23 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.71-3.02 (m, 3H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.86 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.04 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.02-5.20 (m, 3H), 5.26-5.44 (br, 1H), 6.11-6.24 (m, 1H), 7.24-7.54 (m, 3H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Hz, 1H).

Primjer 16

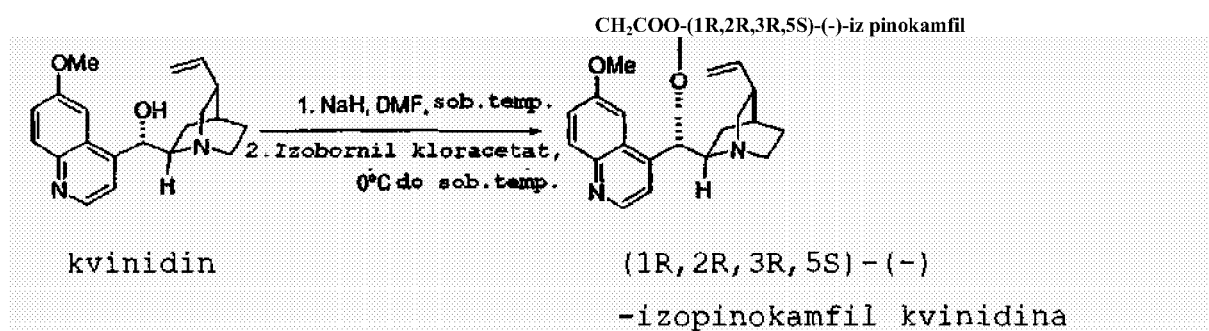
Sinteza izobornil kvinidina i (1R,2R,3R,5S)-(-)-izopinokamf il kvinidina (QD-IB)



U atmosferi dušika, NaH (300 mg, 7.5 mmol), 60% u mineralnom ulju se ispere s heksanom (2×5 mL) i suspendira u DMF (25 mL). U smjesu se doda u malim obrocima kvinidin (1.62 g, 5.0 mmol). Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 2 sata). Potom se ohladi na 0°C. Izobornil kloracetat (1.728 g, 7.5 mmol) se doda kap po kap u razdoblju iznad 2 minute u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 1 sat na 0°C, 1 sat na sobnoj temperaturi, i pažljivo prekine dodavanjem H₂O (35 mL) i zatim etil acetat (35 mL). Organski i anorganski slojevi se separiraju. Vodena faza se ekstrahira s etil acetatom (35mL). Organske faze se spoje, isperu s NaHCO₃ (17mL), vodom (3×17 mL), zasić. NaCl (17mL), osuš iznad Na₂SO₄ i koncentrira pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol - 20:1) da se dobije izobornilacetat kvinidin (1.218 g, 47%) kao bijela pjena.

Primjer 17

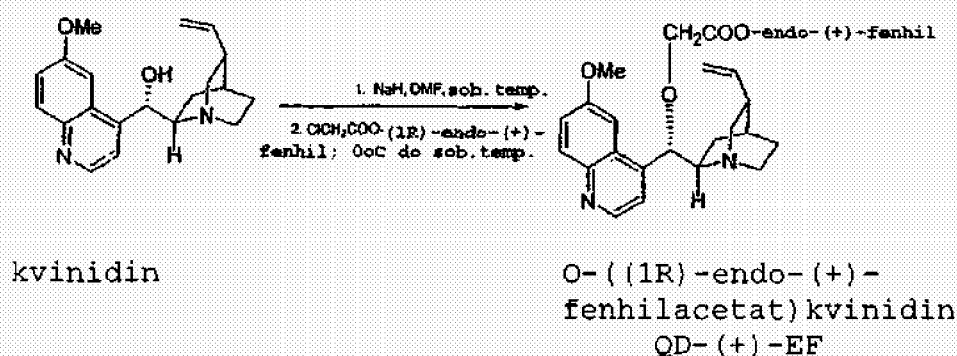
Sinteza (1R, 2R, 3R,5S)-(-)-izopinokamfil kvinidina [QD-(-)-IPC]



Postupak opisan u prije opisanom primjeru daje (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-(-)-izopinokamfil kloracetat)kvinidin (QD-(-)-IPC) kao bijelu pjenu u prinosu od 45%.

Primjer 18

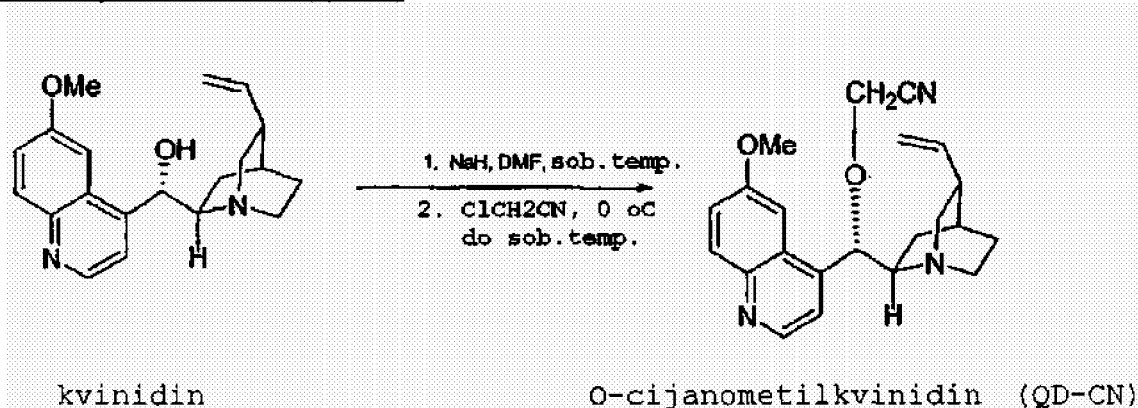
Sinteza O-((1R)-endo-(+)-fenhilacetat)kvinidin



- U atmosferi dušika, NaH (0.3 g, 7.5 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×5 mL) i suspendira u DMF (25 mL). U malim obrocima u smjesu se doda kvinidin (1.620 g, 5 mmol). Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 2.5 sata). Potom se ohladi na 0°C. (1R)-endo-(+)-fenhil kloracetat (1.728 g, 7.5 mmol) se dodaje kap po kap u razdoblju iznad 1 minute u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 1 sat na 0°C, 1.5 sat na sobnoj temperaturi, i pažljivo ugasi dodavanjem H₂O (35 mL) i potom se dodaje etil acetat (35 mL). Organski i anorganski slojevi se separiraju. Vodena faza se ekstrahira s etil acetatom (35 mL). Organske faze se spoje, isperu s NaHCO₃ (17 mL), vodom (3×17 mL), zasić. NaCl (17 mL), osuši iznad Na₂SO₄ i koncentrira pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol = 9:1) da se dobije O-((1R)-endo-(+)-fenhilacetat)kvinidin (1.0119 g, 39%) kao svijetlo žućkasta pjena.

Primjer 19

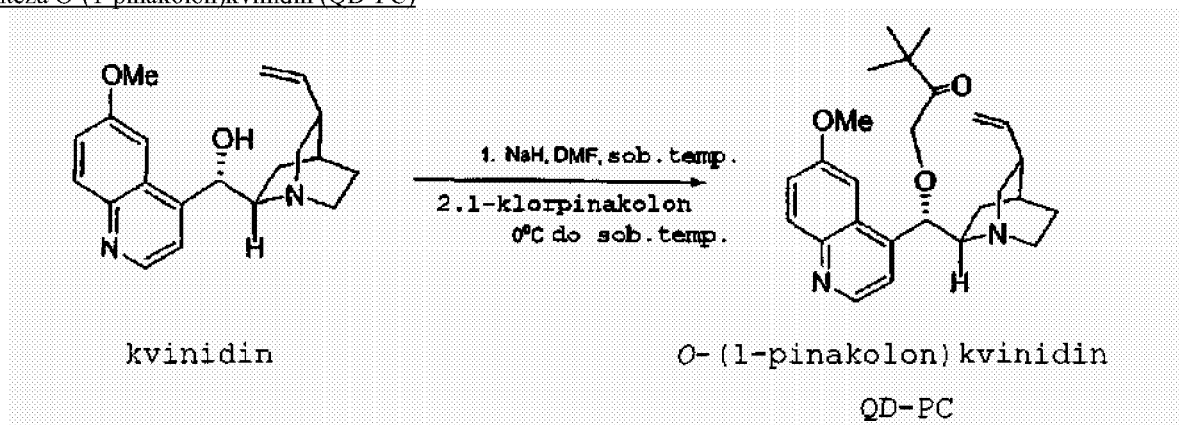
Sinteza O-cijanometilkvinidina (QD-CN)



- U atmosferi dušika, NaH (0.266 mg, 6.66 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×10 mL) i suspendira u DMF (10 mL). U smjesu u malim obrocima dodaje se kvinidin (0.648 g, 2.0 mmol). Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 2 sata). Potom se ohladi na 0°C. Kloracetonitril (0.227 g, 3 mmol) se dodaje kap po kap u razdoblju iznad 5 minute u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 1.5 sat na 0°C, 1.5 sat na sobnoj temperaturi (kontrola s TLC, konverzija 40%, etil acetat : metanol=5:2). Smjesa se ponovo ohladi na 0°C, dodaje se kloracetonitril (0.227 g, 3 mmol) i dodaje kap po kap u razdoblju iznad 5 minuta i reakcijska smjesa se ostavi preko noći miješati na sobnoj temperaturi (kontrola TLC, poboljšanje konverzije, etil acetat : metanol= 5:2). Smjesa se ohladi na 0°C, i pažljivo ugasi dodavanjem H₂O (13 mL) i potom se dodaje toluen (13 mL). Organski i anorganski slojevi se separiraju. Vodena faza se ekstrahira s toluenom (3×7 mL). Organske faze se spoje, isperu s NaHCO₃ (7 mL), zasić. NaCl (7 mL), vodom (5×7 mL), osuši iznad Na₂SO₄ i koncentrira pod reduciranim tlakom. Crni ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol = 5:2) da se dobije O-cijanometilkvinidin (85.4 mg, 12%) kao svijetlo smeđe viskozno ulje. ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.32-1.88 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J=16.0 Hz, 1H), 5.09-5.18 (m, 2H), 5.33-5.56 (br, 1H), 5.99-6.11 (m, 1H), 7.30-7.46 (m, 3H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H).

Primjer 20

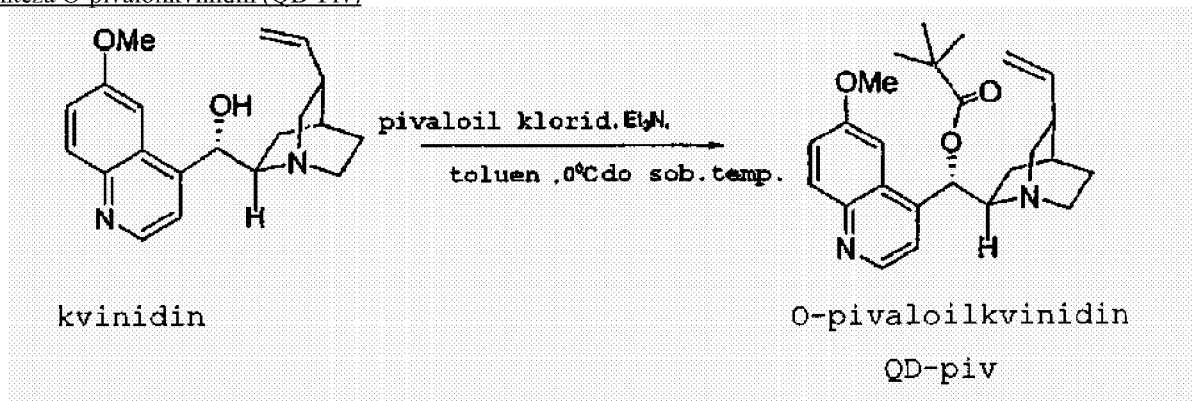
Sinteza O-(1-pinakolon)kvinidin (OD-PC)



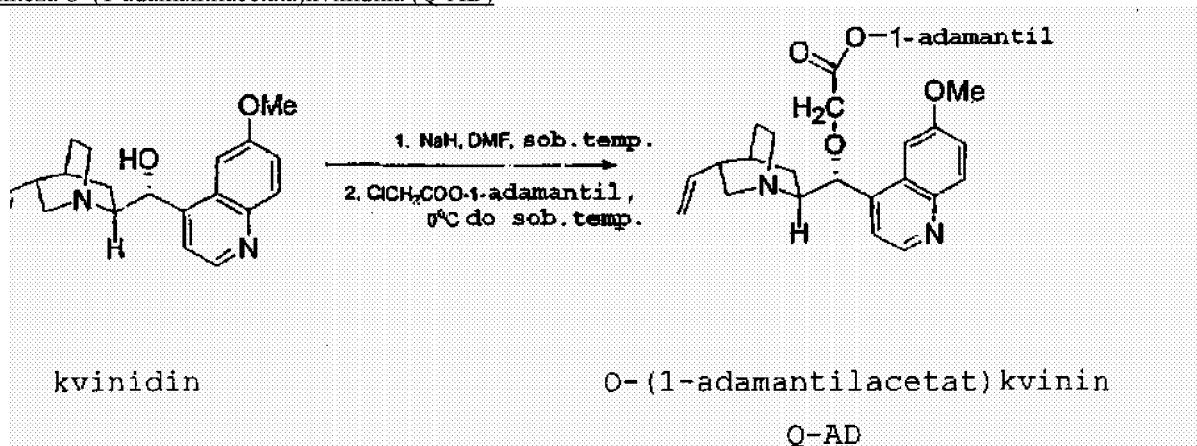
U atmosferi dušika, NaH (160 mg, 4 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×5 mL) i suspendira u DMF (15 mL). U smjesu u malim obrocima doda se kvinidin (0.972 g, 3 mmol). Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 2 sata). Potom se ohladi na 0°C. 1-klorpinakolon (0.670 g, 5 mmol) se dodaje odjednom u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 0.5 sat na 0°C, 3.5 sata na sobnoj temperaturi. Potom se dodaje drugi dio smjese 1-klorpinaklona (0.670 g, 5 mmol) u jednom obroku. Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 36 sati i pažljivo prekine dodavanjem H₂O (20 mL) i potom se dodaje toluen (20 mL). Organski i anorganski slojevi se separiraju. Vodena faza se ekstrahira s toluenom (2×20 mL). Organske faze se spoje, isperu s vodom (5×10 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i koncentriraju pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol = 5:1) da se dobije O-(1-pinakolone)kvinidin (0.3296 g, 26%) kao bezbojno ulje. ¹H MMR (CDCl₃) : δ 1.06 (s,9H), 1.23-1.38 (m, 1H), 1.45-1.63 (m,2H), 1.76-1.84 (m, 1H), 2.22-2.38 (m,2H), 2.72-3.20 (m,4H), 3.32-3.54 (m, 1H), 3.95 (s,3H), 4.20 (d,J=18.0 Hz, 1H), 4.29 (d,J=17.2 Hz, 1H), 5.10-5.20 (m,2H), 5.26-5.48 (m, 1H), 6.16-6.26 (m, 1H), 7.30-7.48 (m,3H), 8.04 (d,J=9.2 Hz, 1H), 8.75 (d,J=4.4 Hz, 1H).

Primjer 21

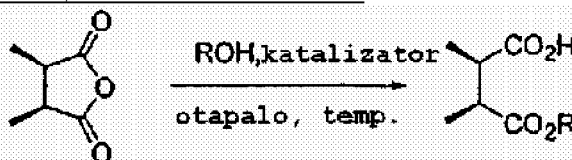
Sinteza O-pivaloilkvinidin (OD-Piv)



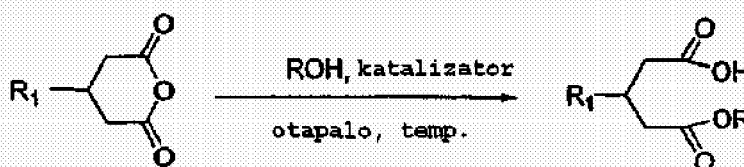
U suspenziju kvinidina (0.972 g, 3 mmol) u toluenu koja se miješa na 0 °C , doda se kap po kap pivaloil klorid (0.362 g, mmol), slijedi dodavanje trietil amina (1 mL). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 9.5 sati. Potom se odjednom doda drugi dio pivaloil klorida (0.362 g, 3 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 13 sati i pažljivo ugasi dodavanjem H₂O (20 mL) i potom se doda toluen (20 mL). Organski i anorganski slojevi se separiraju. Vodena faza se ekstrahira s toluenom (20 mL). Organske faze se spoje, isperu s zasić.NaHCO₃ (10 mL), zasić NaCl (2×10 mL), osuši iznad Na₂SO₄ i koncentrira pod reduciranim tlakom. Smrdi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol = 10:1) da se dobije O-pivaloilkvinidin (0.5582 g, 46%) kao bezbojno ulje. ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.22 (s,9H), 1.48-1.66 (m, 3H), 1.74-1.86 (m,2H), 2.30-2.52 (m, 1H), 2.65-2.82 (m,2H), 2.92 (d,J=8.8 Hz,2H), 3.26-3.38 (m, 1H), 3.96 (s,3H), 5.06-5.15 (m,2H), 5.97-6.08 (m, 1H), 6.44 (d,J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m,3H), 8.00 (d,J=9.2 Hz, 1H), 8.73 (d,J=4.4 Hz, 1H).

Primjer 22Sinteza O-(1-adamantilacetata)kvinidina (Q-AD)

U atmosferi dušika, NaH (180 mg, 4.5 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×5 mL) i suspendira u DMF (15 mL). U smjesu u malim obrocima doda se kvinidin (0.972 g, 3 mmol). Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 4.5 sata). Potom se ohladi na 0°C. 1-adamantil kloracetat (1.028 g, 4.5 mmol) se doda u malim obrocima u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 1 sat na 0°C, 1 sat na sobnoj temperaturi, ohladi na 0°C, pažljivo prekine dodavanjem H₂O (20 mL) i potom se ekstrahira s etil acetatom (20 mL, 10 mL). Organske faze se spoje, isperu s zasić. NaHCO₃ (10 mL), vodom (3×10 mL), zasić. NaCl (10 mL), osuši iznad Na₂SO₄ i koncentrira pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat : metanol = 10:1) da se dobije O-(1-adamantilacetat)kvinidin (0.4222 g, 27%) kao bijela pjena, ¹H NMR (CDCl₃): ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.48-1.76 (m, 8H), 1.78-2.01 (m, 3H), 2.04-2.12 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 3H), 2.24-2.39 (m, 1H), 2.56-2.80 (m, 2H), 3.03-3.27 (m, 2H), 3.44-3.72 (m, 1H), 3.76 (d, J=16 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (d, J=16 Hz, 1H), 4.90-5.01 (m, 2H), 5.20-5.56 (br, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Hz, 1H).

Primjer 23Općeniti postupak za alkoholizu 2,3-dimetil sukcinin anhidrida

U otopinu anhidrida (0.05-0.2 mmol) doda se alkohol (0.1-1.0 mmol) i katalizator (5-110 mola) u otapalu (0.5-5.0 mL) na temperaturi reakcije navedenoj u tablici. Reakcijska smjesa se inicijalno miješa i potom ostavi da se sjedne na onu temperaturu na kojoj je polazni materijal potrošen kao što je navedeno s TLC analizom* ili kiralnom GC ((3-CG, 130°C/20 min) ** analizom (0.5 sati-37 dana). Reakcija se prekine dodavanjem HCl (1N, 5 mL) u jednom obroku. Vodena faza se ekstrahira s eterom (2×20 mL). Organska faza se spoji, osuši iznad Na₂SO₄ i koncentrira da se dobije željeni produkt. Enantiomerni višak (ee) produkta se odredi s HPLC analizom diastereoizomerične smjese odgovarajućeg amid-estera proizvedenog iz produkta u skladu s modificiranim literaturnim postupkom (za trifluoretil ester) ili kiralnom GC analizom (p-CD, 130°C/20 min)(za metil ester).

Primjer 24Opći postupak alkoholize prokiralnih cikličnih anhidrida

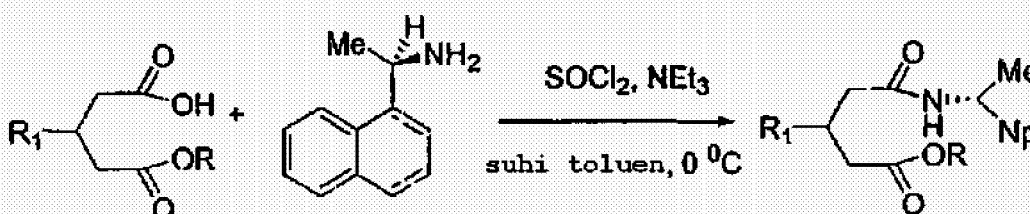
Alkohol (0.15-1.0 mmol) se doda u otopinu anhidrida (0.1 mmol) i katalizatora (20-110 mol%) u otapalu (0.5-5.0 mL) na temperaturi reakcije navedenoj u tablici. Reakcijska smjesa se miješa na toj temperaturi sve dok se ne potroši polazni materijal kao što je naznačeno s GC (β-CD) analizom (19-141 sat). Reakcija se prekida dodavanjem HCl (1N, 4 mL) u jednom obroku (kada je substrat acido-senzitivan, poput 3-tert-butildimetilsilil glutaričnog anhidrida koji se koristi,

H₃PO₄ (1.0 M) se koristi za prekidanje reakcije). Vodena faza se ekstrahira s eterom (40 mL). Organska faza se ispere s drugim obrokom HCl (1N, 4 mL)*, osuši iznad Na₂SO₄, i koncentrira da se dobije željeni produkt sa ili bez daljnje purifikacije s flash kromatografijom. Enantiomerični višak (ee) svakog produkta se određuje s HPLC analizom diastereoizomerične smjese odgovarajućeg amid-estara proizvedenog iz hemiestera u skladu s modificiranim postupkom iz literature ili kiralnom GC analizom.

Primjer 25

Proizvodnja amid-estera za ee analizu

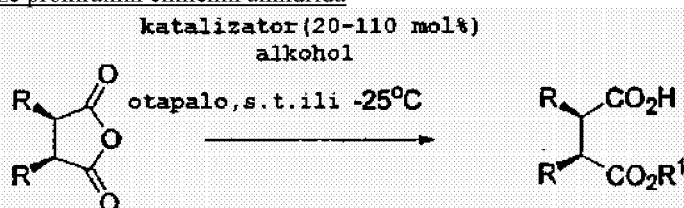
(Vidi J.Hiratake, M.Inagaki, Y.Yamamoto, J.Oda, *J.Chem.Soc., Perkin Trans, I*, 1987, 1053)



Smjesu od hemiestera (0.1 mmol) i SOCl₂ (14.3 mg, 0.12 mmol) u toluenu (3 mmol) se ostavi da se ohladi na 0 °C i čuva na toj temperaturi kroz 10 minuta. U nastalu otopinu, potom se doda (R)-1-(1-naftil)etil-amin (18.8 mg, 0.11 mmol) i trietil amin (33.4 mg, 0.33 mmol). Nastala smjesa se ostavi miješati kroz 30 minuta na 0 °C a zatim slijedi drugih 30 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija se potom prekine s HCl (1N, 5 mL), razrijedi s EtOAc (20 mL), ispere sa zasićenom NaHCO₃ (5 mL) i slanom otopinom (5 mL). Organski sloj se osuši s Na₂SO₄.

Primjer 26

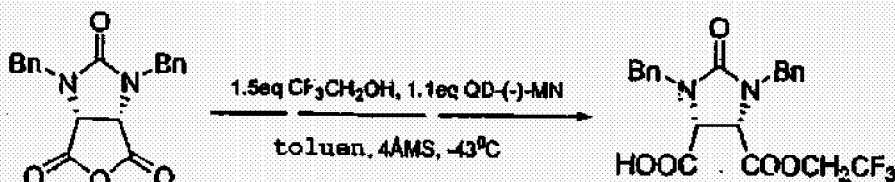
Opći postupak alkoholize prokiralnih cikličnih anhidrida



Alkohol (0.15-1.0 mmol) se doda u otopinu anhidrida (0.1 mmol) i katalizatora (20-110 mol%) u odgovarajućem otapalo (0.5-5.0 mL) na temperaturi reakcije navedenoj u tablici. Reakcijska smjesa se u početku miješa na toj temperaturi i potom ostavi na toj temperaturi sve dok se ne potroši polazni materijal kao što je naznačeno s TLC analizom (2-186 sat). Reakcija se prekine dodavanjem HCl (1N, 3 mL) u jednom obroku. Vodena faza se ekstrahira s eterom (2×10 mL). Organska faza se spoji, ispere s HCl (1N, 2×3 mL), osuši iznad Na₂SO₄, i koncentrira da se dobije željeni produkt bez daljnje purifikacije. Čistoća produkta se određuje s NMR. Enantiomerični višak (ee) svakog produkta se određuje s HPLC analizom diastereoizomerične smjese odgovarajućeg amid-estara proizvedenog iz hemiestera u skladu s modificiranim postupkom iz literature.

Primjer 27

Postupak trifluoetanolize *cis*-1,3-dibenzil-tetrahydro-2H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona



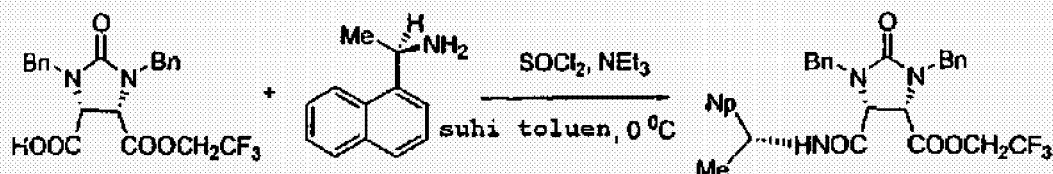
Smjesa od QD(-)-MN (57.2 mg, 0.11 mmol) i 4A molekularno sito (22 mg) u bezvodnom toluenu se miješa na sobnoj temperaturi kroz 5 min, potom se doda *cis*-1,3-dibenzil-tetrahydro-2H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trion (33.6 mg, 0.10 mmol), nakon čega se smjesa ohladi na -43 °C i miješa sljedećih 10 min. CF₃CH₂OH se doda u jednom obroku. Smjesa se miješa na toj temperaturi sve dok se ne potroši polazni materijal kao što je naznačeno s TLC (20% metanol u metilen kloridu) analizom (9 sati). Aq. HCl (1.0 N, 4.0 mL) se doda da se prekine reakcija. Vodena faza se ekstrahira s 40 mL dietiletera. Spojena organska faza se ispere s drugim obrokom aq. HCl (1N, 4 mL), osuši s NaSO₄ i koncentrira da se dobije hemiester kao bijela krutina (38.8 mg, 89%, 94% ee) koji se čisti s NMR. Enantiomerički višak (ee) produkta se

određuje s HPLC analizom diastereoizomeričke smjese odgovarajućeg amid-estera proizvedenog iz hemiestera u skladu s modificiranim postupkom iz literature.

Primjer 28

Postupak analize ee

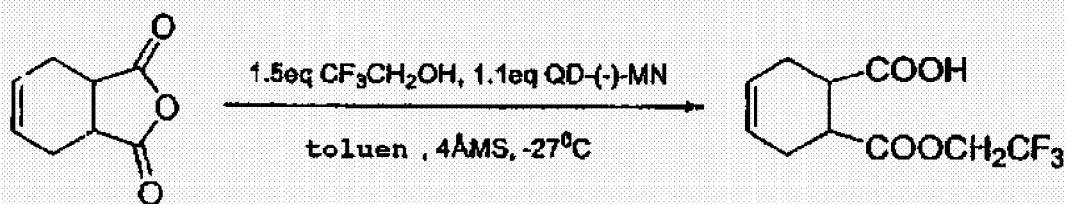
(Vidi J.Hiratake, M.Inagaki, Y.Yamamoto, J.Oda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1987, 1053)



U otopinu hemiestera (0.1 mmol) u suhom toluenu (6 mmol) i metilen kloridu (6 mL) na 0°C doda se tionil klorid (14.3 mg, 0.12 mmol). Smjesa se ostavi da se miješa na 0°C kroz 15 min zatim slijedi dodavanje (R)-1-(1-naftil)etilamina (18.8 mg, 0.11 mmol) i trietilamina (33.4 mg, 0.33 mmol). Nastala smjesa se ostavi miješati kroz 1 sat na 0°C čemu slijedi 1 sat na sobnoj temperaturi. Reakcija se potom prekine s HCl (1N, 5 mL), razrijedi s EtOAc (40 mL), ispere sa zasićenom NaHCO₃ (5 mL) i slanom otopinom (5 mL). Organski sloj se osuši s Na₂SO₄, i koncentrira na polovicu početnog volumena.

Primjer 29

Postupak alkoholize cis-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u 1.0 mmol omjeru i obnavljanje katalizatora



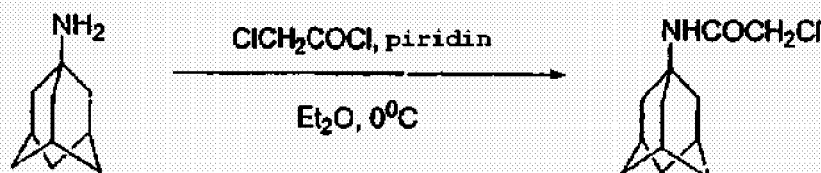
Smjesa od QD-(-)-MN (purificiran s hidroklorid soli) (572 mg, 1.1 mmol) i 4 Å molekularna sita (220 mg) u bezvodnom toluenu se miješa na sobnoj temperaturi kroz 10 min, potom se doda cis-1,2,3,6-tetrahidroftalični anhidrid (152 mg, 1.0 mmol), nakon čega se smjesa ohladi na -27°C i miješa sljedećih 15 min. Trifluoretanol se doda kap po kap unutar 1 minute. Smjesa se miješa na toj temperaturi sve dok se ne potroši sav polazni materijal kao što je naznačeno TLC (etil acetat : heksan = 1:1) analizom (4 sata). Aq.HCl (1N, 10 mL) se doda da bi se ugasila reakcija. Vodena faza se ekstrahira s 50 mL dietiletera. Organska faza se ispere s aq. HCl (1N, 2×10 mL), osuši s NaSO₄ i koncentrira da se dobije hemiester kao bezbojno ulje (239.7 mg, 95%, 98%ee) bez daljnje purifikacije.

Obnavljanje katalizatora

Za obnavljanje katalizatora QD-(-)-MN, KOH se doda u vodeni sloj za podešavanje pH vrijednosti otopine na 11. Nastala smjesa se ekstrahira s etil acetatom (3×15 mL). Spojeni organski sloj se osuši iznad Na₂SO₄ i koncentrira da se dobije katalizator (količina, obnovljivost >95%). Obnovljeni katalizator se koristi za novu seriju alkoholize cis-1,2,3,6-tetrahidroftalični anhidrid (1.0 mmol) da se dobije hemiester u 99%ee i 95% prinosa,

Primjer 30

Sinteza M-(1-adamantil)kloracetamid upotrebom postupka koji je jednak s opisanim u *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 1553

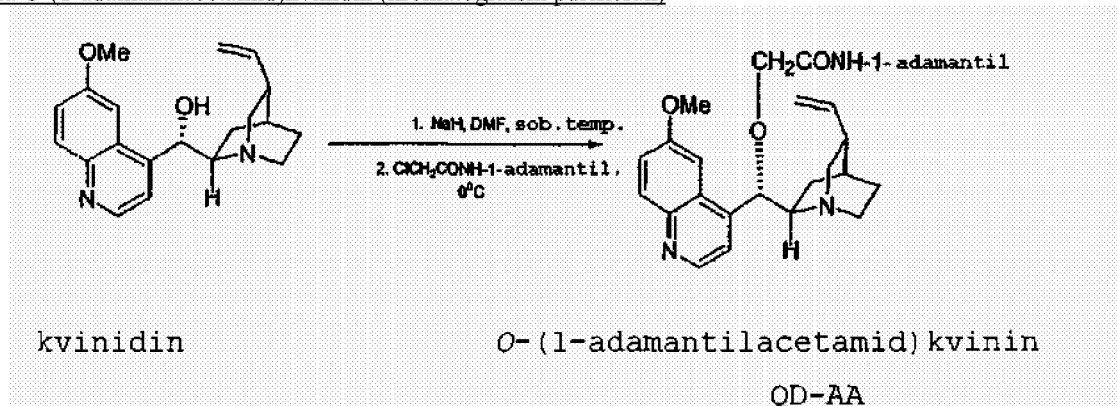


Otopina kloroacetyl klorida (1.6 mL, 20 mmol) u bezvodnom dietil eteru (10 mL) se doda kap po kap unutar 5 min u otopinu od 1-adamantanamina (3.0 g, 20 mmol) i piridina (1.63 mL, 20 mmol) u bezvodnom dietil eteru (40 mL) na 0°C. Žuta suspenzija se miješa kroz 1 sat na toj temperaturi. Precipitat se odstrani filtracijom i ispere s dietil eterom (10 mL). Spojena organska otopina se ispere s HCl (2N, 2×15 mL), slijedi s zasić.NaHCO₃ (15 mL), zasić. NaCl (15 mL)

otopinom i osuši s Na_2SO_4 . Otapalo se odstrani na reduciranim tlakom a ostatak se rekristalizira iz dietil eter-heksani da se dobije N-(1-adamantil)kloracetamid (1.551 g, 34%) kao žuta krutina.

Primjer 31

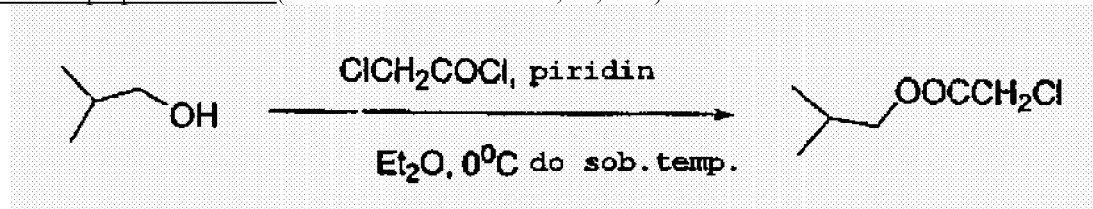
5 Sinteza O-(1-adamantilacetamid)kvinidin (kromatografski purificiran)



U atmosferi dušika, NaH {0.12 g, 3.0 mmol, 60% u mineralnom ulju} se ispere s heksanom (2×3 mL) i suspendira u DMF (10 mL). Kvinidin (0.652 g, 2.0 mmol) se dodaje u malim obrocima u smjesu. Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne postane žute boje (oko 2 sata). Potom se ohladi na 0°C. U ohlađenu reakcijsku smjesu u malim obrocima dodaje se N-(1-adamantil)kloracetamid (0.683 g, 3.0 mmol). Reakcijska smjesa se miješa 2 sata na 0°C i pažljivo ugasi s H_2O (14 mL) i potom se dodaje etil acetat (14 mL). Organski i vodeni slojevi se separiraju. Vodena faza se ekstrahira s etil acetatom (2×14 mL). Organska faza se spoji, ispere zasić. NaHCO_3 (14 mL), vodom (3×14 mL), zasić. NaCl (14 mL), osuši iznad Na_2SO_4 , i koncentrira pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat: metanol=9:1) da se dobije O-(1-adamantilacetamid)kvinidin (0.8383 g, 81%) kao bijela kristalna pjena. ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.27-1.39 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.65-1.76 (br, 6H), 1.85 (s, 1H), 1.91-2.07 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 2.07-2.14 (br, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.71-3.27 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.05-5.20 (m, 2H), 5.20-5.50 (br, 1H), 5.96-6.07 (m, 1H), 6.30-6.50 (br, 1H), 7.20-7.43 (m, 3H), 8.05 (s, J=9.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H).

Primjer 32

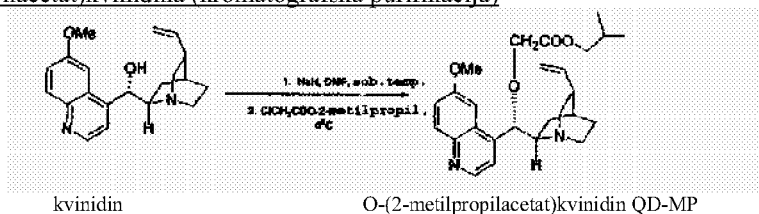
20 Sinteza 2-metilpropil kloracetata (Vidi *Hev. Chim. Acta* 1988, 71,1553)



Otopina kloroacetyl klorida (3.2 mL, 40 mmol) u bezvodnom dietil eteru (20 mL) se dodaje kap po kap unutar 1 h u otopinu 2-metilpropanola (2.96 g, 40 mmol) i piridina (3.25 mL, 40 mmol) i bezvodni dietil eter (80 mL) na 0°C. Nakon zagrijavanja na sobnu temperaturu, bijela suspenzija se miješa kroz 3 sata. Precipitat se odstrani filtracijom i ispere s dietil eterom (15 mL). Spojena organska otopina se ispere s HCl (2N, 30 mL), slijedi zasić. NaHCO_3 (30 mL), zasić. NaCl (30 mL) otopine i osuši s Na_2SO_4 . Otapalo se odstranjuje na oko 60 mmHg/30°C da se dobije 2-metilpropil kloracetat (5.65 g, 94%) koji se koristi bez daljnje purifikacije.

Primjer 33

30 Sinteza O-(2-metilpropilacetat)kvinidina (kromatografska purifikacija)



U atmosferi dušika, NaH (0.12 g, 3 mmol, 60% u mineralnom ulju) se ispere s heksanom (2×3 mL) i suspendira u DMF (10 mL). Kvinidin (0.648 g, 2 mmol) se dodaje u smjesu u malim obrocima. Reakcijska smjesa se miješa sve dok otopina ne dobije žutu boju (oko 2 sata). Potom se ohladi na 0°C. 2-metilpropil kloracetat (0.452 g, 3 mmol) se dodaje kap po kap tijekom razdoblja preko 1 min u ohlađenu reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se miješa kroz 4 h na 0°C i pažljivo ugasi s H_2O (14 mL) i potom se dodaje etil acetat (14 mL). Organski i vodeni slojevi se odvoje. Vodena faza se ekstrahira

s etil acetatom (2×14 mL). Organske faze se spoje, isperu sa zasić. NaHCO₃ (14 mL), vodom (3×14 mL), zasić. NaCl (14 mL), osuši iznad Na₂SO₄, i koncentrira pod reduciranim tlakom. Smeđi ostatak se purificira flash kromatografijom (etil acetat:metanol=9:1) da se dobije O-(2-metilpropilacetat)kvinidin (0.278 g, 32%) kao svijetlo smeđe ulje. ¹H NMR(CDCl₃): δ 0.90 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.22-1.39 (m, 1H), 1.48-1.69 (m, 2H), 1.79-1.86 (br, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.21-2.39 (m, 2H), 2.75-3.22 (m, 4H), 3.44-3.67 (br, 1H), 3.88-4.04 (m, 6H), 4.12 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.08-5.23 (m, 2H), 5.44-5.60 (br, 1H), 6.10-6.24 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 3H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Hz, 1H).

Inkorporacija referencija

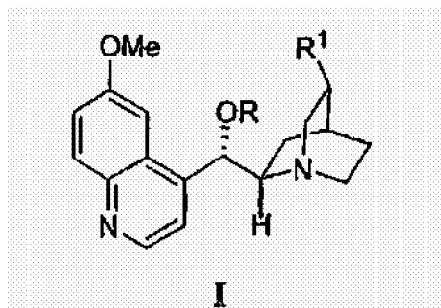
Svi U.S. patenti i U.S. objavljene patentne aplikacije citirani ovdje su ovim inkorporirane s referencijama.

Ekvivalenti

Stručnjaci će to prepoznati, ili će ih biti moguće utvrditi koristeći ne više od rutinskog eksperimentiranja, mnoge ekvivalencije za specifična ostvarenja izuma opisanog ovdje. Takvi ekvivalenti su namijenjeni da budu obuhvaćeni sa zahtjevima koji slijede.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj predstavljen formulom I



naznačen time, da

R predstavlja -C(O)R², -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴, -(C(R³)₂)_nC(O)N(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nCN, -(C(R³)₂)_nC(O)R⁵, -(C(R³)₂)_nOC R⁶, (C(R³)₂)_nOPO(OR⁵)₂, -(C(R³)₂)_nOR⁵, -(C(R³)₂)_nN(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nSR⁵ ili -(C(R³)₂)_nNO₂;

R¹ predstavlja alkil ili alkenil;

R² predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;

R³ predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, selenoeter, keton, aldehid ili ester;

R⁴ predstavlja cikloalkil, -CH(R³)₂, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R⁵ predstavlja nezavisno od pojedinog slučaja H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R⁶ predstavlja po izboru supstituirani alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

n je 1-10.

2. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R predstavlja -C(O)R², -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴, -(C(R³)₂)_nC(O)N(R⁵)₂, -(C(R³)₂)_nCN, (C(R³)₂)_nC(O)R⁵, ili -(C(R³)₂)_nC≡CR⁶.

3. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R¹ je etil.

4. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R¹ je -CH=CH₂.

5. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -C(O)R².

6. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -C(O)R² a R² je alkil.

7. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴.

8. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴ a R⁴ je -CH(R³)₂.

9. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴ a R⁴ je -CH(R³)₂, n je 1.

10. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -(C(R³)₂)_nCO₂R⁴ a R⁴ je cikloalkil.

11. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -CH₂CO₂R⁴ a R⁴ je cikloalkil,

12. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -CE₂CO₂R⁴, R⁴ je cikloheksil; a R¹ je -CH=CH₂.

13. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -CH₂CO₂R⁴, R⁴ je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (+)-fenhil; a R¹ je -CH-CH₂.

14. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je (C(R³)₂)_nC(O)N(R⁵)₂.

15. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -CH₂C(O)N(R⁵)₂ a R¹ je -CH=CH₂.

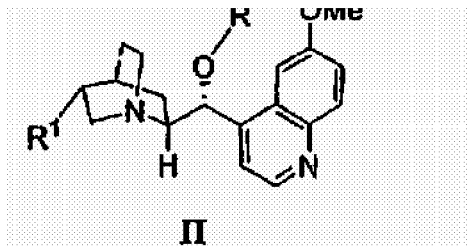
16. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -CH₂C(O)NH-1-adamantil a R¹ je -CH=CH₂.

17. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -(C(R³)₂)_nCN.

18. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -CH₂CN a R¹ je -CH=CH₂.

19. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je -(C(R³)₂)_nCOR⁵.

20. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ a R^5 je alkil.
 21. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ a R^1 je $-\text{CH}-\text{CH}_2$.
 22. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da je spoj QD-IP, QD-PC, QD-AD, QS-(-)-MN, QD-(+)-MN, QD-AC, QD-Piv, QD-PH, QD-AN, QD-NT, QDS-NT, QD-CN, QD-CH, QD-IB, QD-EF, QD-AA, QD-MP ili QD-IPC.
 23. Spoj iz zahtjeva 1 **naznačen time**, da je spoj QD-IP, QD-(-)-MN ili QD-AD.
 24. Spoj predstavljen formulom II:



naznačen time, da

R predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OC}$
 R^6 , $(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OR}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{SR}^5$ ili $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{NO}_2$;

R^1 predstavlja alkil ili alkenil;

R^2 predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;

R^3 predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, selenoeter, keton, aldehid ili ester;

R^4 predstavlja cikloalkil, $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R^5 predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

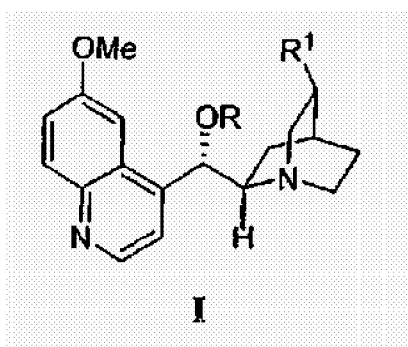
R^6 predstavlja po izboru supstituirani alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

n je 1-10.

25. Spoj iz zahtjeva 24 **naznačen time**, da spoj predstavljen s formulom II je Q-IP, Q-PC, Q-AD, Q-(-)-MN, QD-(+)-MN, Q-AC, Q-Piv, Q-PH, Q-AN, Q-NT, Q-NT, Q-CN, Q-CH, Q-IB, Q-EF, Q-AA, Q-MP ili Q-IPC.
 26. Metoda za proizvodnju kiralnog, ne-racemičnog spoja od prokiralnog supstituiranog cikličnog anhidrida ili mezo supstituiranog cikličnog anhidrida, **naznačena time**, da obuhvaća korak: reakciju prokiralnog supstituiranog cikličnog anhidrida ili mezo supstituiranog anhidrida s nukleofilom uz prisutnost kiralnog, ne-racemičnog tercijalnog amin katalizatora, gdje navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili navedeni mezo supstituirani ciklični anhidrid obuhvaća unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili oboje; gdje navedeni mezo supstituirani ciklični anhidrid obuhvaća najmanje dva kiralna centra; i gdje navedeni nukleofil je alkohol, tiol ili amin; pomoću toga se proizvodi kiralni, ne-racemični spoj.
 27. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituiran suksinin anhidridom ili supstituirani glutarni anhidrid.
 28. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni nukleofil je alkohol.
 29. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni nukleofil je primarni alkohol.
 30. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.
 31. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB, $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$, DHQ-CLB , DHQD-CLB , DHQ-MEQ , DHQD-MEQ , DHQ-AQN , DHQD-AQN , DHQ-PHN ili DHQD-PHN .
 32. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je DHQ D-PHN ili $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$.
 33. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.
 34. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je QD-PP.
 35. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani cukcinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB, $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$, DHQ-CLB , DHQD-CLB , DHQ-MEQ , DHQD-MEQ , DHQ-AQN , DHQD-AQN , DHQ-PHN ili DHQD-PHN .
 36. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je primarni alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB, $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$, $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$, DHQ-CLB , DHQD-CLB , DHQ-MEQ , DHQD-MEQ , DHQ-AQN , DHQD-AQN , DHQ-PHN ili DHQD-PHN .
 37. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP, QD-TB,

(DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, (DHQD)₂PYR, (DHQ)₂AQN, (DHQD)₂AQN, DHQ-CLB, DHQD-CLB, DHQ-MEQ, DHQD-MEQ, DHQ-AQN, DHQD-AQN, DHQ-PHN ili DHQD-PHN.

38. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je DHQD-PHN ili (DHQD)₂AQN.
39. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je primatni alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je DHQD-PHN ili (DHQD)₂AQN.
40. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je metanol ili CF₃CH₂OH; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je DHQD-PHN ili (DHQD)₂AQN.
41. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.
42. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je primarni alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.
43. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je metanol ili CF₃CH₂OH; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP, Q-TB, QD-PP ili QD-TB.
44. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP.
45. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je primarni alkohol; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP.
46. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid, navedeni nukleofil je metanol ili CF₃CH₂OH; a navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je Q-PP.
47. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je prisutan u manje od 30 mol% u odnosu na navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid.
48. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je prisutan u manje od 20 mol% u odnosu na navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid.
49. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični tercijalni amin katalizator je prisutan u manje od 10 mol% u odnosu na navedeni prokiralni supstituirani ciklični anhidrid ili mezo supstituirani ciklični anhidrid.
50. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od 50%.
51. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od 70%.
52. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od 90%.
53. Metoda iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od 95%.
54. Metoda za proizvodnju kiralnog, ne-racemičnog spoja od prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida, **naznačena time**, da obuhvaća korak: reakciju prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida s nukleofilom uz prisutnost katalizatora, gdje navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili navedeni mezo ciklični anhidrid obuhvaća unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili oboje; pomoću toga se proizvodi kiralni, ne-racemični spoj; gdje navedeni katalizator je predstavljen formulom I:



gdje

R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nCN$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, $-C(C(R^3)_2)_n$, $C\equiv CR^6$, $-(C(R^3)_2)_nOPO(CR^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nOR^5$, $-(C(R^3)_2)_nN(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nSR^6$ ili $-(C(R^3)_2)_nNO_2$;

R^1 predstavlja alkil ili alkenil;

R^2 predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;

R^3 predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, selenoeter, keton, aldehid ili ester;

R^4 predstavlja cikloalkil, $-CH(R^3)_2$, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R^5 predstavlja nezavisno od pojedinog slučaja H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R^6 predstavlja po izboru supstituirani alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

n je 1-10.

55. Metoda iz zahtjeva 54, **naznačena time**, da R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nCN$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, ili $-(C(R^3)_2)_nC\equiv CR^6$.

56. Metoda iz zahtjeva 54, **naznačena time**, da R^1 je etil.

57. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R^1 je $-CH=CH_2$.

58. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-C(O)R^2$.

59. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-C(O)R^2$ a R^2 je alkil.

60. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$.

61. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je $-CH(R^3)_2$.

62. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je $-CH(R^3)_2$, n je 1.

63. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$ a R^4 je cikloalkil.

64. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-CH_2CO_2R^4$ a R^4 je cikloalkil.

65. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-CH_2CO_2R^4$, R^4 je cikloheksil, a R^1 je $-CH=CH_2$.

66. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-CH_2CO_2R^4$, R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (+)-fenhil; a R^1 je $-CH=CH_2$.

67. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$.

68. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

69. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-CH_2C(O)NH$ -1-adamantil a R^1 je $-CH=CH_2$.

70. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-(C(R^3)_2)_nCN$.

71. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-CH_2CN$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

72. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$.

73. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-CH_2C(O)R^5$ a R^5 je alkil.

74. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $CH_2C(O)C(CH_3)_3$ a R^1 je $-CH=CH_2$.

75. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da je navedeni katalizator QD-IP, QD-PC, QD-AD, QD-(-)-MN, QD-(+)-MN, QD-AC, QD-Piv, QD-PH, QD-AN, QD-NT, QD-NT, QD-CN, QD-CH, QD-IB, QD-EF, QD-AA, QD-MP ili QD-IPC.

76. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da je spoj QD-IP, QD-(-)-MN ili QD-AD.

77. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni nukleofil je alkohol.

78. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni nukleofil je primarni alkohol.

79. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni nukleofil je metanol ili CF_3CH_2OH .

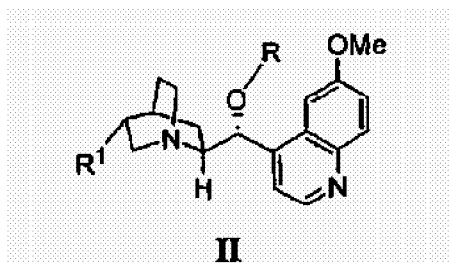
80. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid.

81. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da je navedeni katalizator prisutan u manje od 70 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

82. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da je navedeni katalizator prisutan u manje od 40 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

83. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da je navedeni katalizator prisutan u ne manje od 10 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid.

84. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 50%.
85. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 70%.
- 5 86. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 90%.
87. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 95%.
88. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)izopinokamfil, ili (+)-fenhil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.
- 10 89. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)mentil ili 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}-\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.
90. Metoda iz zahtjeva 54 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$; R^4 je (-)mentil ili 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.
- 15 91. Metoda za proizvodnju kiralnog, ne-racemičnog spoja iz prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida **naznačena time**, da obuhvaća korak:
- reakcije prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida s nukleofilom uz prisutnost katalizatora; gdje navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid obuhvaća unutarnji stupanj simetrije ili točku simetrije ili oboje; pomoću toga se proizvodi kiralni, ne-racemični spoj; gdje navedeni katalizator je predstavljen formulom II:
- 20



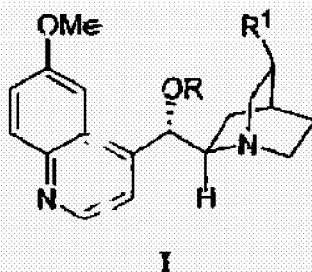
- R predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OC}$
 R^6 , $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OPO}(\text{OR}^5)_n-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OR}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{SR}^5$ ili $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{NO}_2$;
- R^1 predstavlja alkil ili alkenil;
- 25 R^2 predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;
- R^3 predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, arain, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, selenoeter, keton, aldehid ili ester;
- R^4 predstavlja cikloalkil, $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;
- 30 R^5 predstavlja nezavisno od pojedinog slučaja H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;
- R^6 predstavlja po izboru supstituirani alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i
- n je 1-10.
92. Metoda iz zahtjeva 91, **naznačena time** da je navedeni katalizator Q-IP, Q-FC, Q-AD, Q-(-)-MN, Q-(+)-MN, Q-AC, Q-Piv, Q-PH, Q-AN, Q-NT, Q-CN, Q-CH, Q-IB, Q-EF, Q-AA, Q-MP, ili Q-IPC.
- 35 93. Metoda iz zahtjeva 91, **naznačena time**, da nukleofil je alkohol.
94. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da je nukleofil primarni alkohol.
95. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da je nukleofil metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.
96. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezo ciklični anhidrid koji je supstituirani suksinin anhidrid ili supstituirani glutarni anhidrid.
- 40 97. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da je navedeni katalizator prisutan u manje od oko 70 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezociklični anhidrid.
98. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da je navedeni katalizator prisutan u manje od oko 40 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezociklični anhidrid.
99. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da je navedeni katalizator prisutan u manje od oko 10 mol% u odnosu na navedeni prokiralni ciklični anhidrid ili mezociklični anhidrid.
- 45 100. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 50%.
101. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 70%.
- 50 102. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 90%.
103. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da navedeni kiralni, ne-racemični spoj ima enantiomerni višak veći od oko 95%.

104. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, R^4 je (-) mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, (+)-fenhil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.

105. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, R^4 je (-) mentil ili 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}-\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je alkohol.

5 106. Metoda iz zahtjeva 91 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, R^4 je (-) mentil ili 1-adamantil; R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$; a navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

107. Metoda kinetičke resolucije, **naznačena time**, da obuhvaća korak: reakcije racemičnog cikličnog anhidrida s alkoholom uz prisutnost katalizatora kojeg predstavlja formula I:



10 R predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}\equiv\text{CR}^6$, $(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{OR}^5$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{SR}^5$ ili $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{NO}_2$;

R^1 predstavlja alkil ili alkenil;

R^2 predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;

15 R^3 predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tior, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, seleneter, keton, aldehid ili ester;

R^4 predstavlja cikloalkil, $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R^5 predstavlja nezavisno od pojedinog slučaja H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R^6 predstavlja po izboru supstituirani alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

20 n je 1-10; i

kada je navedena metoda kinetičke resolucije završena ili prekinuta svaki ciklički anhidrid koji nije reagirao ima enantiomerni višak veći od nule i enantiomerni višak produkta je veći od nule.

108. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ili $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}\equiv\text{CR}^6$.

25 109. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R^1 je etil.

110. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

111. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R^1 je $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$.

112. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ a R^2 je alkil.

113. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$.

30 114. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$ a R^4 je $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$.

115. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $\{(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$ a R^4 je $-\text{CH}(\text{R}^3)_2$, n je 1.

116. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$ a R^4 je cikloalkil.

117. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$ a R^4 je cikloalkil.

118. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$ a R^4 je cikloalkil; a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

35 119. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$ a R^4 je (-)-mentil, 1-adamantil, izobornil, (-)-izopinokamfil, ili (-)-fenhil; a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

120. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$.

121. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

122. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -1-adamantil a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

40 123. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{CN}$.

124. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-\text{CH}_2\text{CN}$ a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

125. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n\text{COR}^5$.

126. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ a R^5 je alkil.

127. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da R je $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ a R^1 je $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

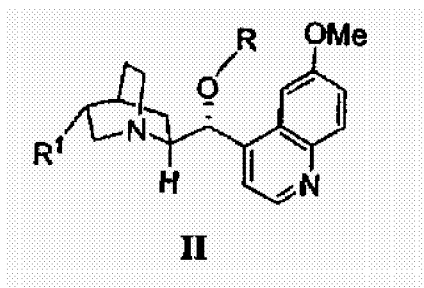
45 128. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da navedeni katalizator je QD-IP, QD-PC, QD-AD, QD-(-)-MN, QD-(+)-MN, QD-AC, QD-Piv, QD-PH, QD-AN, QD-NT, QD-CN, QD-CH, QD-IB, QD-EF, QD-AA, QD-MP ILI QD-IPC.

129. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da navedeni katalizator je QD-IP, QD-(-)-MN ili QD-AD.

130. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da navedeni alkohol je primarni alkohol.

50 131. Metoda iz zahtjeva 107 **naznačena time**, da navedeni nukleofil je metanol ili $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

132. Metoda kinetičke resolucije, **naznačena time**, da obuhvaća korak: reakcije racemičnog cikličnog anhidrida s alkoholom uz prisutnost katalizatora kojeg predstavlja formula II:



R predstavlja $-C(O)R^2$, $-(C(R^3)_2)_nCO_2R^4$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)N(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nCN$, $-(C(R^3)_2)_nC(O)R^5$, $-C(C(R^3)_n)C\equiv C R^6$, $(C(R^3)_2)_nOPO(OR^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nOR^5$, $-(C(R^3)_2)_nN(R^5)_2$, $-(C(R^3)_2)_nR^5$ ili $-(R^3)_nNO_2$;

R^1 predstavlja alkil ili alkenil;

R^2 predstavlja alkil, cikloalkil ili alkenil;

R^3 predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, aralkil, heteroalkil, halogen, cijano, amino, acil, alkoksil, sililoksi, amino, nitro, tiol, amin, imin, amid, fosfonat, fosfin, karbonil, karboksil, silil, eter, tioeter, sulfonil, selenoeter, keton, aldehid ili ester;

R^4 predstavlja cikloalkil, $-CH(R^3)_2$, alkenil, alkinil, aril ili aralkil;

R^5 predstavlja nezavisno za pojedini slučaj H, alkil, alkenil, aril, cikloalkil, ili aralkil;

R^6 predstavlja po izboru supstituirani alkil, alkenil, aril, ili aralkil; i

n je 1-10; i

kada je navedena metoda kinetičke resolucije završena ili prekinuta svaki ciklički anhidrid koji nije reagirao ima enantiomerni višak veći od nule i enantiomerni višak produkta je veći od nule.

133. Metoda iz zahtjeva 132 **naznačena time**, da navedeni katalizator je Q-IP, Q-PC, Q-AD, Q-(-)-MN, Q-(+)-MN, Q-AC, Q-Piv, Q-PH, Q-AN, Q-NT, Q-CN, Q-CH, Q-IB, Q-EF, Q-AA, Q-MP ili Q-IPC.

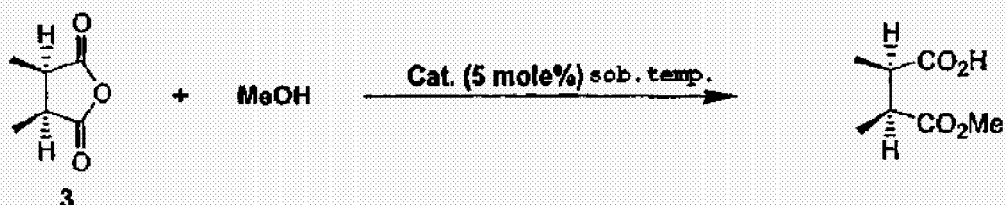
134. Metoda iz zahtjeva 132 **naznačena time**, da navedeni alkohol je primarni alkohol.

135. Metoda iz zahtjeva 132 **naznačena time**, da navedeni nukleofil je metanol ili CF_3CH_2OH .

SAŽETAK

Jedan aspekt prezentiranog izuma se odnosi na katalizatore koji se baziraju na alkaloidu cinhona. Drugi aspekt se izuma odnosi metodu proizvodnje derivata katalizatora koji se baziraju na cinhona alkaloidu. Sljedeći aspekt prezentiranog izuma se odnosi na metodu proizvodnje kiralnog, ne-racemičnog spoja od prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida, koja obuhvaća fazu: reakcije prokiralnog cikličnog anhidrida ili mezo cikličnog anhidrida s nukleofilom uz prisutnost derivata cinhona-alkaloid katalizatora. Još jedan aspekt prezentiranog izuma odnosi se na metodu kinetičke resolucije, koja obuhvaća fazu reakcije racemičnog cikličnog anhidrida s alkoholom uz prisutnost katalizatora derivata cinhona-alkaloida.

Slika 1

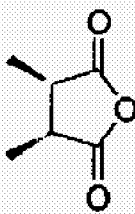
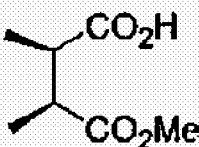
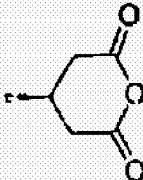
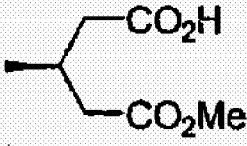
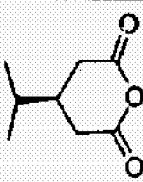
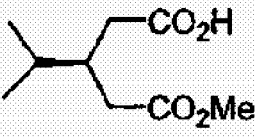
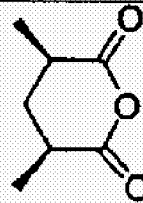
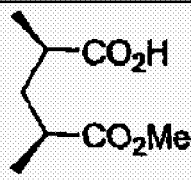


Upis	Katalizator	Otapalo	ee (%) produkta
1.	kvinidin	toluen	64
2.	(DHQD) ₂ PYR	toluen	13
3.	(DHQD) ₂ PHAL	toluen	18
4.	(DHQD) ₂ AQN	toluen	85
5.	DHQD-PHN	toluen	81
6.	DHQD-CLB	toluen	32
7.	DHQD-MEQ	toluen	31
8.	(DHQD) ₂ AQN	CCl ₄	88
9.	(DHQD) ₂ AQN	Et ₂ O	93
10.	(DHQD) ₂ AQN	CHCl ₃	82
11.	(DHQD) ₂ AQN	heksan	54
12.	(DHQD) ₂ AQN	THF	89
13.	(DHQD) ₂ AQN	tBuOMe	92
14.	(DHQD) ₂ AQN	MeCN	71
15.	(DHQD) ₂ AQN	CH ₂ Cl ₂	73

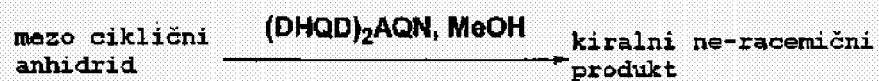
Slika 2



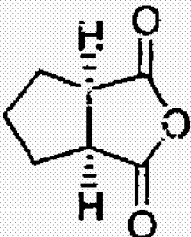
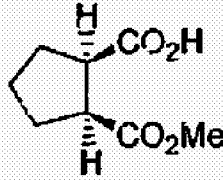
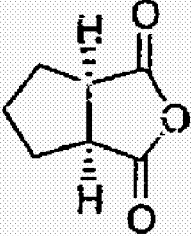
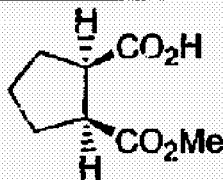
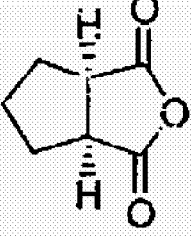
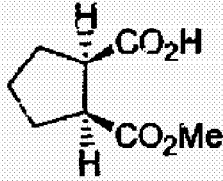
60-95% prinos

Upis	Anhidrid	Katalizator dodan (mol%)	Otapalo	Temp. (°C)	ee (%) ^a	Produkt ^b
1.		5	eter	-20	98 (98)	
2.		30	eter	-35	91 (82)	
3.		30	eter	-35	90 (83)	
4.		10	toluen	s.t.	76 ^a	

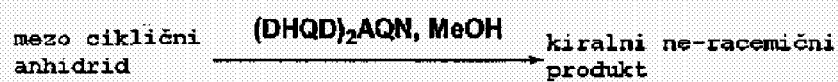
Slika 3



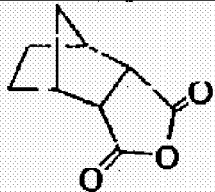
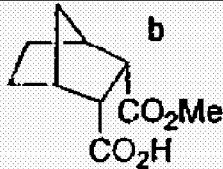
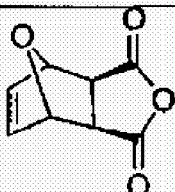
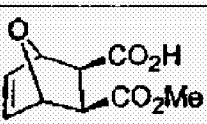
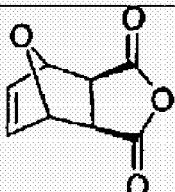
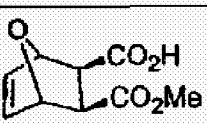
60-95% prinos

Upis	Anhidrid	Katalizator dodan (mol%)	Otapalo	Temp. (°C)	ee (%) ^c	Produkt ^b
5.		10	eter	-30	96	
6.		5	eter	-20	97	
7.		7.	eter	-20	98	

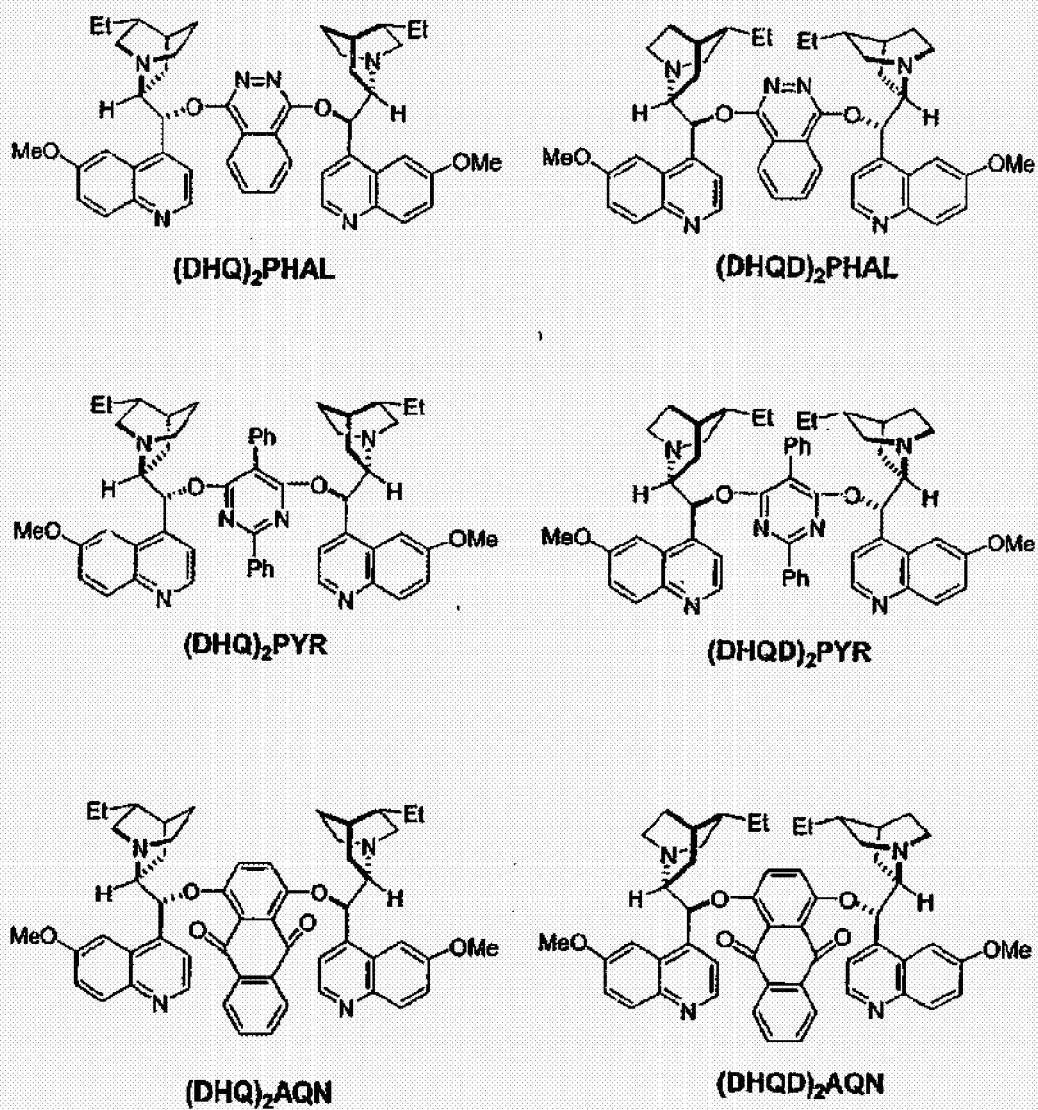
Slika 4



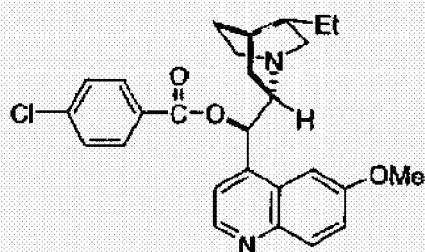
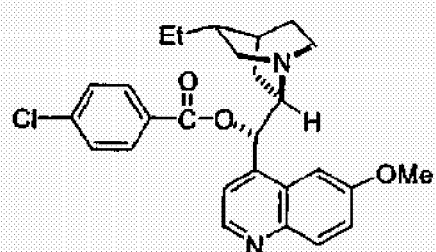
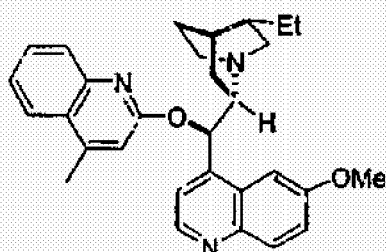
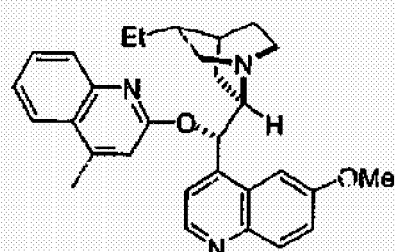
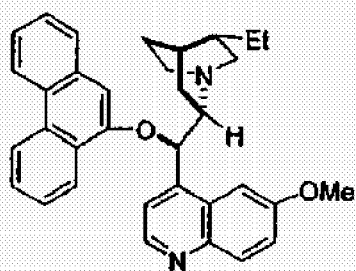
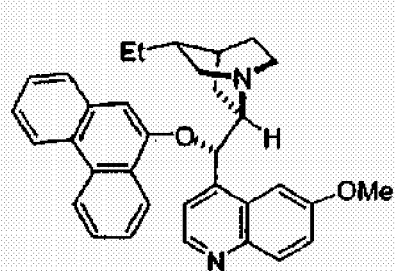
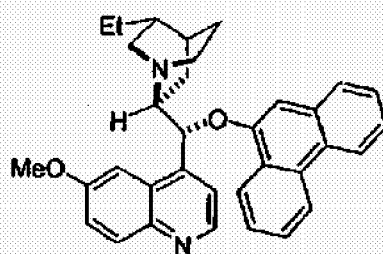
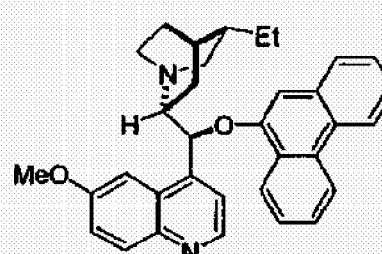
60-95% prinos

Upis	Anhidrid	Katalizator dodan (mol%)	Otapalo	Temp. (°C)	ee (%) ^c	Produkt ^b
9.		15	eter	-30	90	
10.		20	eter	-20	95	
11.		15	eter	-20	92	

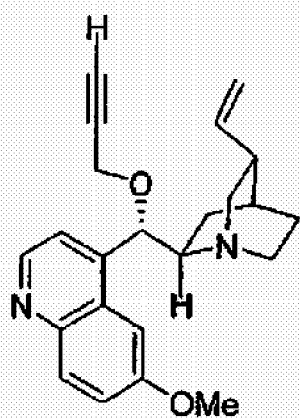
Slika 5



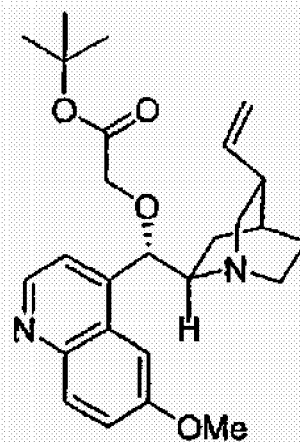
Slika 6

**DHQ-CLB****DHQD-CLB****DHQ-MEQ****DHQD-MEQ****DHQ-AQN****DHQD-AQN****DHQ-PHN****DHQD-PHN**

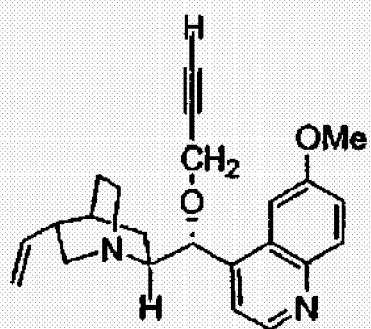
Slika 7



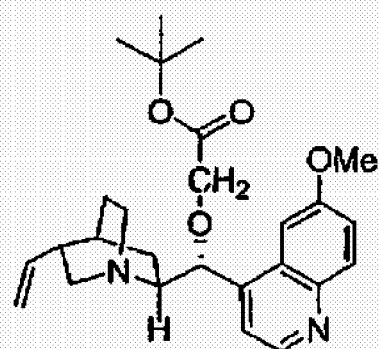
QD-PP



QD-TB

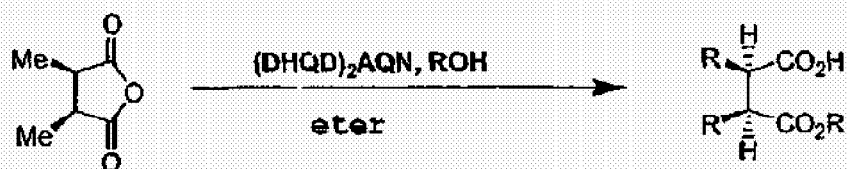


Q-PP



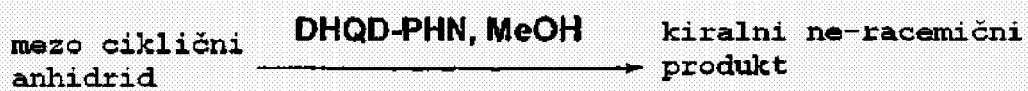
Q-TB

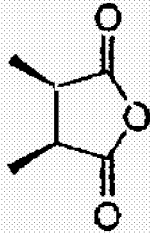
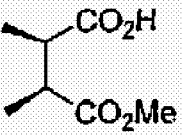
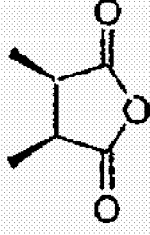
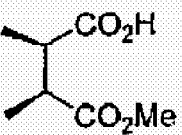
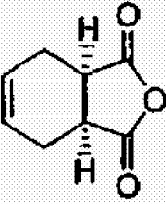
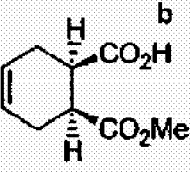
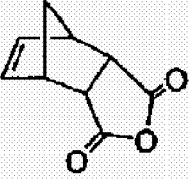
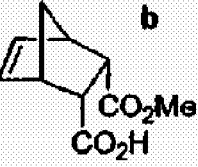
Slika 8



Upis	ROH	Katalizator dodan (mol%)	Otapalo	Temp. (°C)	ee (%) ^a	Produkt ^b
1.	MeOH	5	eter	s.t.	93	
2.	EtOH	5	eter	s.t.	95	
3.	EtOH	10	eter	s.t.	97	
4.	iPrOH	10	eter	s.t.		Nema reakcije

Slika 9

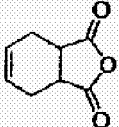
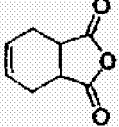
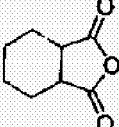
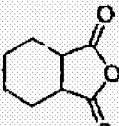
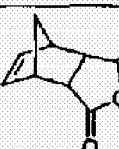


Upis	Anhidrid	Katalizator dodan (mol%)	Otapalo	Temp. (°C)	ee (%) ^c	Produkt ^b
1.		5 15 30	toluent toluen toluen	s.t. -30 -30	81 95 96	
2.		10	toluen	s.t.	19	
3.		5	eter	s.t.	88	
4.		3	CCl ₄	s.t.	78	

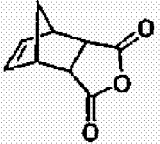
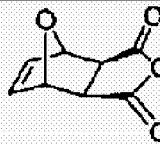
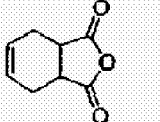
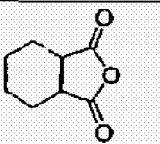
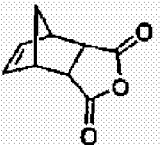
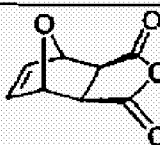
Slika 10

Supstrat	Katalizator	Alkohol	Vrijeme reakcije (h)	Konverzija % (% prinos)	Ee (%)
	QD-PP	MeOH	77.5	92% (69%)	77%
	QD-PP	CF ₃ CH ₂ OH	70.5	93% (65%)	77%
	QD-PP	MeOH	52	91.5% (73%)	79%
	QD-PP	CF ₃ CH ₂ OH	71.5	97% (89%)	81%
	QD-PP	MeOH	91	90.3% (72%)	80%
	QD-PP	CF ₃ CH ₂ OH	91	90.9% (70%)	55%
	QD-PP	MeOH	105	91.5% (45.7%)	78%
	QD-PP	CF ₃ CH ₂ OH	105	87.4% (68.3%)	48%

Slika 11

Supstrat	Katali- zator	Katali- zator (mol%)	Alkohol	Alkohol (ekv.)	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije (h)	Konverzija % (% prinos)	Ee (%)
	QD-PP	20	CF ₃ CH ₂ OH	10	s.t.	2	100 (99)	90
	QD-PP	20	CF ₃ CH ₂ OH	10	-27	48	100 (92)	94
	QD-PP	20	CF ₃ CH ₂ OH	10	s.t.	5	100 (75)	89
	QD-PP	20	CF ₃ CH ₂ OH	10	-27	16	100 (7)	91
	QD-PP	20	CH ₃ OH	10	-27	192	65 (93)	96

Slika 12

supstrat	Katali- zator	Katali- zator (mol%)	Alkohol	Alkohol (ekv.)	Temp. (°C)	Vrijem = reakci- je (h)	Konverzija + (% prinos)	Ee (%)
	QD-PP	30	CH ₃ OH	10	-27	72	100 (81)	79
	QD-PP	30	CH ₃ OH	10	-27	72	100 (78)	85
	QD-PP	100	CH ₃ CH ₂ OH	10	-27	12	100 (96)	88
	QD-PP	100	CH ₃ CH ₂ OH	10	-27	12	100 (83)	76
	QD-PP	100	CH ₃ OH	10	-27	12	100 (94)	75
	QD-PP	100	CH ₃ OH	10	-27	36	100 (85)	84

Slika 13

Alkohol	Otapalo	Vrijeme reakcije (h)	Konverzija % (% prinos)	Ee (%)
CF ₃ CH ₂ OH	eter	53	100 (98)	89
CH ₃ OH	eter	13	82	86
CH ₃ OH	toluen	11	81	69

Slika 14

Katalizator (mol%)	Alkohol (ekv)	Otapalo	Vrijeme reakcije (min)	Konverzija % (% prinos)	Ee (%)
20	10	toluen	40	87	56
100	10	toluen	30	98	72
100	1	toluen	90	93	82
100	1	eter	90	92	83

Slika 15

Katalizator (mol%)	Alkohol (ekv)	Otapalo	Vrijeme reakcije (h)	Konverzija % (% prinos)	Ee (%)
100	10	toluen	2	93	82
100	10	eter	2	87	86
100	1	toluen	20	96	91
100	1	eter	20	96	91
50	1	eter	101	89	85

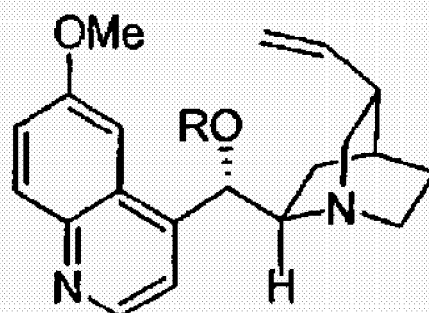
Slika 16

Katalizator (mol%)	Alkohol (ekv)	Otapalo	Konverzija % (% prinos)	Ee (%)
100	1	eter	93	90
100	1	toluen	95	89

Slika 17

Supstrat (mmol%)	Katalizator	Alkohol	Otapalo	Vrijeme reakcije (h)	Konverzija % (% prinos)	Ee (%)
0.1	QD-TB	MeOH	eter	49	95	88
0.05	QD-TB	MeOH	toluen	11	82	78
0.1	QD-TB	CF ₃ CH ₂ OH	eter	13	100 (94)	92
0.05	Q-PP	MeOH	eter	75	91	75
0.05	Q-PP	MeOH	toluen	49	96	50

Slika 17

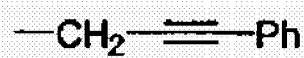


katalizator na bazi kvinidina

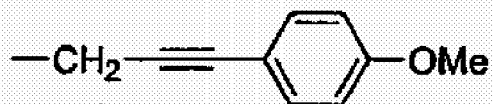
Katalizator

R

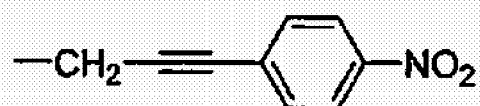
QD-PH



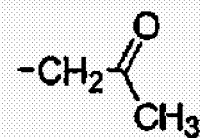
QD-AN



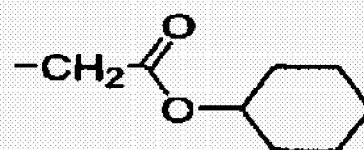
QD-NT



QD-AC



QD-CH



Slika 19

19/45

Tablica 1.: Usporedba katalitičke učinkovitosti u metanolizi
2,3-dimetilsukcinin anhidrida u Et₂O u koncentraciji od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	5%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	13 h	86	92%
2		0.05	0.02M	QD-PP	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	48 h	93	87%
3		0.1	0.02M	QD-TB	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	49 h	95	88%
4		0.05	0.02M	QD-IP	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	25 h	99	86%
5		0.05	0.02M	QD-PC	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	27.5 h	92	86%
6		0.05	0.02M	QD-AD	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2.5h/25h	81/99	90%
7		0.05	0.02M	QD(-)-MN	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	7 h	99	89%
8		0.05	0.02M	QD-(+)-MN	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	19	9 h	96	89%
9		0.05	0.02M	QD-AC	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	17 h	98	82%
10		0.05	0.02M	QD-PIV	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	37 d	98	54%
11		0.05	0.02M	QD-PH	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	75 h	97	85%

Slika 20

20/45

12		0.05	0.02M	QD-AN	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	25 h	90	86%
13		0.05	0.02M	QD-NT	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	48 h	94	78%
14		0.05	0.02M	QD-CN	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	258 h	96	81%
15		0.05	0.02M	kvinidin	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2.5 h	94	70%
16		0.05	0.02M	kvinidin	110%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2.5 h	100	74%
17		0.05	0.02M	QD-(+)-EF	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	14.5 h	99	88.5%
18		0.05	0.02M	QD-IB	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	16 h	96	87.5%
19		0.05	0.02M	QD-CH	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	13 h	97.7	88.5%

Slika 21

21/45

Tablica 2.: Usporedba katalitičke učinkovitosti u trifluoretanolizi
2,3-dimetilsukcinin anhidrida u Et₂O u koncentraciji od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Es
1		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	5%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	53 h	100	87%
2		0.1	0.02M	QD-PP	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	53 h	100	89%
3		0.1	0.02M	QD-TB	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	13 h	100 (94)	92%
4		0.1	0.02M	QD-IP	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	25 h	100 (98)	90%
5		0.1	0.02M	QD-PC	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	13 h	100 (81)	91%
6		0.1	0.02M	QD-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	24 h	100	95%
7		0.1	0.02M	QD(-)-MN	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	26 h	100 (99)	92%
8		0.1	0.02M	QD(+)-MN	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	19	21 h	100 (76)	94%

³Cistoća sirovog produkta je veća od 98% (NMR)

Slika 22

22/45

Tablica 3.: Optimizacija reakcijskih uvjeta za metanolizu 3-metilglutarnog anhidrida u Et₂O u koncentraciji od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Y _{ee}
1		0.1	0.02M	QD-AD	50%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	96 h	98.6% (94% ^a)	82%
2		0.1	0.02M	QD-AD	100%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	50 h	99% (91% ^a)	82%
3		0.1	0.02M	QD-AD	50%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-40	79 h	63.5% (46% ^b)	88%
4		0.1	0.02M	QD-AD	100%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-40	96 h	89.1%	89%
5		0.1	0.02M	QD-PP	100%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-40	84.5 h	41%	84%
6		0.1	0.02M	kvinidin	110%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-40	84.5 h	26% (25% ^b)	34%

^aČistoća sirovog produkta je veća od 98% (NMR)

^bIzolirani prinos čistoće veće od 98% (NMR)

Slika 23

23/45

Tablica 4.: Skrining uvjeta reakcije u alkoholizaciji 3-metil-glutarnog anhidrida u koncentraciji od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	EE%
1		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-43	37.5 h	99% (95% ^a)	70%
2		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	Et ₂ O	-43	72 h	93%	88%
3		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	toluen	-43	19 h	99% (87% ^a)	16%
4		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	36.5 h	97%	87%
5		0.1	0.02M	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	Et ₂ O	-53	141 h	86% (58% ^b)	90%
6		0.1	0.02M	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-53	86 h	98.4% (93% ^a)	87%
7		0.1	0.02M	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	Et ₂ O	-53	94 h	87.6% (70% ^b)	90%
8		0.1	0.02M	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-53	49.5 h	98.5% (91% ^a)	88%

a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s MNR)

b. Izoliran prinos čistoće veće od 98% (s MNR)

Slika 24

24/45

Tablica 5.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u metanolizi 3-metil-glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	40 h	90%	86%
2		0.1	0.02	QD-(-)-MN	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	42 h	91.5%	85%
3		0.1	0.02	QD-PP	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	77.5 h	92% (69% ^a)	77%
4		0.1	0.02	(DHQD).AQN	55%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	17 h	96.2%	88%

a. Izoliran prinos čistoće veće od 98% (s MNR)

Slika 25

25/45

Tablica 6.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u trifluoretanolizi 3-metil-glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Be%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	23.5 h	98.2% (88% ^a)	86%
2		0.1	0.02	QD-(-)-MN	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	23.5 h	94.7%	88%
3		0.1	0.02	QD-PP	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	70.5 h	93% (65% ^b)	77%
4		0.1	0.02	(DHQD) ₂ AQN	55%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	44 h	97.5%	74%

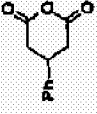
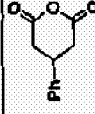
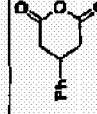
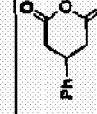
a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s MNR)

b. Izoliran prinos čistoće veće od 98% (s MNR)

Slika 26

26/45

Tablica 7.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u metanolizi 3-fenil-glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	24.5 h	98.7% (92% ^a)	86%
2		0.1	0.02	QD-(-)-MN	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	29 h	100% (100% ^a)	84%
3		0.1	0.02	QD-PP	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	52 h	91.5% (73% ^b)	79%
4		0.1	0.02	(DHQD) ₂ AQN	55%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	18 h	100% (98%)	90%

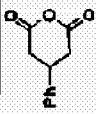
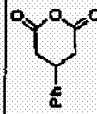
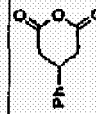
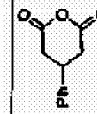
a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s MNR)

b. Izoliran prinos čistoće veće od 98% (s MNR)

Slika 27

27/45

Tablica 8.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u trifluoretanolizi 3-fenil-glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

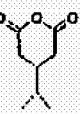
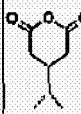
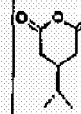
Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee
1		0.1	0.02M	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	35.5 h	100% (91% ^a)	91%
2		0.1	0.02M	QD-(-)-MN	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	23.5 h	97.7%	90%
3		0.1	0.02M	QD-PP	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	71.5 h	97%	81%
4		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ QON	55%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	44.5 h	100% (84% ^a)	81%

a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s MNR)

Slika 28

28/45

Tablica 9.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u metanolizi 3-izopropil glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

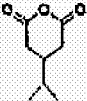
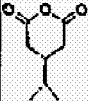
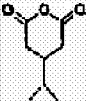
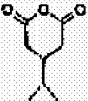
Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	36.5 h	96%	87%
2		0.1	0.02	QD-(-)-MN	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	42 h	97%	86%
3		0.1	0.02	QD-PP	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	91 h	90.3%	80%
4		0.1	0.02	(DHQD) ₂ AQN	55%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	36.5 h	99% (86% ^a)	88%

a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s NMR)

Slika 29

29/45

Tablica 10.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u trifluoretanolizi 3-izopropil-glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

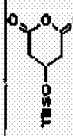
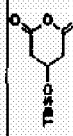
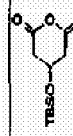
Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	52 h	98.2% (87%) %	89%
2		0.1	0.02	QD-(-)-MN	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	61 h	96.4%	87%
3		0.1	0.02	QD-PP	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	91 h	90.9%	55%
4		0.1	0.02	(DHQD) ₂ AQN	55%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	51 h	96.7%	78%

a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s MNR)

Slika 30

30/45

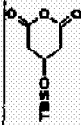
Tablica 11.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u metanolizi 3-TBSO glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	56 h	95.7%	92%
2		0.1	0.02	QD-(-)-MN	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	42 h	94%	92%
3		0.1	0.02	QD-PP	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	105 h	91.5%	78%
4		0.1	0.02	(DHQD) AQN	55%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	33.5 h	97.2%	95%

Slika 31

31/45

Tablica 12.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u trifluoretanolizi 3-TBSO-glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

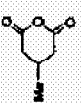
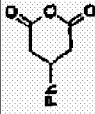
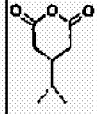
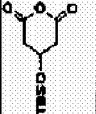
Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	71 h	97.8%	85%
2		0.1	0.02	QD-(-)-MN	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	91 h	97.1%	89%
3		0.1	0.02	QD-PP	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	105 h	87% (68% ^a)	48%
4		0.1	0.02	(DHQD) ₂ AQN	55%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	81 h	94.2%	79%

a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s MNR)

Slika 32

32/45

Tablica 13.: S Q-AD katalizirana metanoliza
3-supstituiranog glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

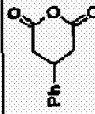
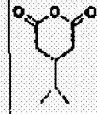
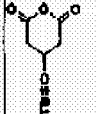
Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	88 h	80.4% (64%)	69%
2		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	78 h	97%	68%
3		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	68 h	86%	78%
4		0.1	0.02	QD-AD	110%	MeOH	1.5eq	toluen	-43	105 h	87%	75%

a. Čistoća sirovog produkta je veća od 98% (s MNR)

Slika 33

33/45

Tablica 14.: S Q-AD katalizirana metanoliza
3-supstituiranog glutarnog anhidrida u koncentraciji toluena od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	88 h	96%	76%
2		0.1	0.02	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	78 h	98.1% (96% ^a)	80%
3		0.1	0.02	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	68 h	89%	80%
4		0.1	0.02	QD-AD	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	105 h	88%	69%

a. Izoliran prinos s čistoćom većom od 98% (s MNR)

Slika 34

34/45

Tablica 15.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u alkoholizaciji 1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida s metanolom u koncentraciji Et₂O od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02M	QD-AD	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2 h	100%	92%
2		0.1	0.02M	QD-AD	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-25	48 h	100%	96%
3		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	7%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-20	60 h	100%	98%

Slika 35

35/45

Tablica 16.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u alkoholizaciji 1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida s trifluoretanolom u koncentraciji Et₂O od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Bež
1		0.1	0.02M	QD-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	4 h	100%	94%
2		0.1	0.02M	QD-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-25	18 h	100%	98%
3		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	10%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2 h	100%	94%
4		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	10%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-25	48 h	100%	96%
5		0.1	0.02M	QD-PP	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2 h	100%	90%
6		0.1	0.02M	QD-PP	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-25	48 h	100%	94%
7		0.1	0.02M	QD-MN	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-27	24 h	100%	96%
8		0.1	0.02M	QD-PP	100%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-27	12 h	100%	87%

Slika 36

36/45

Tablica 14.: S Q-AD katalizirana alkoholiza 1,2-cikloheksandikarboksilnog anhidrida s metanolom u koncentraciji Et ₂ O od 0.02M												
Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija %	Ee%
1		0.1	0.02M	QD-AD	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	4 h	100	91%
2		0.1	0.02M	QD-AD	50%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	4 h	100	91%
3		0.1	0.02M	QD-AD	100%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	4 h	100	91%
4		0.1	0.02M	QD-AD	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-25	37 h	100	92%
5		0.1	0.02M	QD-AD	50%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-25	37 h	100	94%
6		0.1	0.02M	QD-AD	100%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-25	37 h	100	91%

Slika 37

37/45

Tablica 18.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u alkoholizaciji 1,2,cikloheksandikarboksilnog anhidrida s trifluoretanolom u koncentraciji Et₂O od 0.02M

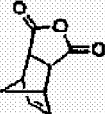
Upis	Supstrat unos (mmol.)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otopalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija %	EE%
1	0.1	0.02M	QD-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2 h	100	94%
2	0.1	0.02M	QD-PP	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	5 h	100	89%
3	0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	10%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	s.t.	2 h	100	90%
4	0.1	0.02M	QD-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-25	16 h	100	96%
5	0.1	0.02M	QD-PP	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-25	16 h	100	91%
6	0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	10%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-25	16 h	100	90%
7	0.1	0.02M	QD-MN	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10eq	Et ₂ O	-25	24 h	100	95%

A

Slika 38

38/45

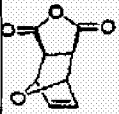
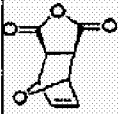
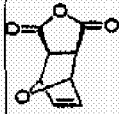
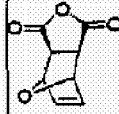
Tablica 19.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u alkoholizaciji *cis*-5-norbomen-endo-2,3-dikarboksilnog anhidrida u koncentraciji Et₂O od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija %	Be%
1		0.1	0.02M	QD-AD	30	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	3 d	100 (98)	96%
2		0.1	0.02M	QD-MN	30	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	7 d	100 (96)	97%
3		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	15	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	3 d	100 (97)	95%
4		0.1	0.02M	QD-PP	30	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	3 d	100 (81)	97%
5		0.1	0.02M	QD-PP	100	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	4.5 d	100 (96)	84%

Slika 39

39/45

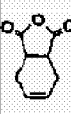
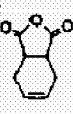
Tablica 20.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u alkoholizaciji ekso-3,6-epoksi-1,2,3,6-tetrahidroftalnog anhidrida u Et₂O od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otopalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija %	Ee%
1		0.1	0.02M	QD-AD	40%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	36 h	100 (97)	98%
2		0.1	0.02M	QD-MN	40%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	3 d	100 (77)	97%
3		0.1	0.02M	QD-PP	30%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	3 d	100 (78)	85%
4		0.1	0.02M	QD-PP	100%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-27	36 h	100 (85)	84%
5		0.1	0.02M	(DHQD) ₂ AQN	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	-20	4 d	100 (74)	92%

Slika 40

40/45

Tablica 21.: Optimizacija reakcijskih uvjeta za alkoholizu *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u Et₂O od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02M	QD-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10	Et ₂ O	-25	12 h	100	92%
2		0.1	0.02M	QD-MN	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10	Et ₂ O	-25	12 h	100	92%
3		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	10	Et ₂ O	-25	4 h	100	98%
4		0.1	0.02M	QD-MN	100%	CF ₃ CH ₂ OH	10	Et ₂ O	-25	4 h	100	98%
5		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5	Et ₂ O	-25	3 d	100	98%
6		0.1	0.02M	QD-MN	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5	Et ₂ O	-25	3 d	100	99%

Slika 41

41/45

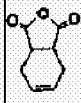
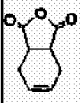
Tablica 22.: Optimizacija reakcijskih uvjeta za alkoholizu
cis-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u toluenu od 0.02M

Opis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1	0.02M	QD-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10	toluen	-25	12 h	100	51%
2		0.1	0.02M	QD-MN	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10	toluen	-25	12 h	100	48%
3		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	10	toluen	-25	4 h	100	80%
4		0.1	0.02M	QD-MN	100%	CF ₃ CH ₂ OH	10	toluen	-25	4 h	100	76%
5		0.1	0.02M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5	toluen	-25	3 d	100 (99)	>99%
6		0.1	0.02M	QD-MN	100%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5	toluen	-25	3.d	100 (99)	99%

Slika 42

42/45

Tablica 23.: Optimizacija reakcijskih uvjeta za alkoholizu
cis-1,2,3,6-tetrahidroftaličnog anhidrida u toluenu od 0.5M

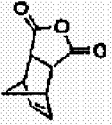
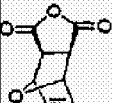
Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Fe%
1		0.1	0.5M	QD-AD	100%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5	toluen	-25	7 d	94	NA
2 ^a		0.1	0.5M	QD-MN	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5	toluen	-25	3 d	100	>99%

^a sa 4Å molekularnim sitom

Slika 43

43/45

Tablica 24.: Alkoholiza sukcininskog anhidrida s Q-AD

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.1 mmol	0.02M	Q-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10	eter	-27	48 h	100 (91%)	94%
2		0.1 mmol	0.02M	Q-AD	20%	CF ₃ CH ₂ OH	10	eter	-27	48 h	100 (99)	90%
3		0.1 mmol	0.02M	Q-AD	30%	CH ₃ OH	10	eter	-27	5 dana	100 (92)	76%
4		0.1 mmol	0.02M	Q-AD	30%	CH ₃ OH	10	eter	-27	5 dana	100 (70)	82%

Slika 44

44/45

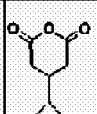
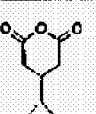
Tablica 26.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u metanolizi
2,3-dimetilsukcinin anhidrida u Et₂O u koncentraciji od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.05	0.2M	QD-AA	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	23.5 h	97.4%	79.0%
2		0.05	0.2M	QD-MP	20%	MeOH	10eq	Et ₂ O	s.t.	19.5 h	98.6%	87.0%

Slika 45

45/45

Tablica 26.: Usporedba učinkovitosti katalizatora u trifluoretanolizi 3-izopropil glutarnog anhidrida u toluenu u koncentraciji od 0.02M

Upis	Supstrat	Supstrat unos (mmol)	Supstrat konc.	Katalizator	Katalizator unos (mol%)	Alkohol	Alkohol unos (eq)	Otapalo	Temp. (0°C)	Vrijeme reakcije	Konverzija (% prinos)	Ee%
1		0.13	0.2M	QD-CH	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.5eq	toluen	-43	107 h	97.2%	76%
2		0.113	0.2M	QD-MP	110%	CF ₃ CH ₂ OH	1.0eq	toluen	-43	22 h	70.9%	79%