



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 23 093 T2 2007.03.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 325 013 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 23 093.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/NL01/00517

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 950 115.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/004466

(86) PCT-Anmeldetag: 06.07.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 17.01.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 09.07.2003

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 13.09.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.03.2007

(51) Int Cl.⁸: C07F 15/00 (2006.01)

C07F 9/6571 (2006.01)

B01J 31/18 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07H 9/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

1015655 07.07.2000 NL

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

DSM IP Assets B.V., TE Heerlen, NL

(72) Erfinder:

BERG VAN DEN, Michel, NL-9714 EN Groningen,
NL; MINNAARD, Jacobus, Adriaan, NL-9801 BB
Zuidhorn, NL; FERINGA, Ben, NL-9765 EP
Paterswolde, NL; VRIES DE, Gerardus, Johannes,
NL-6228 GZ Maastricht, NL

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: KATALYSATOR FÜR ASYMMETRISCHE HYDROGENIERUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

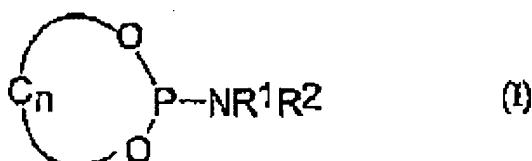
[0001] Die Erfindung betrifft einen Katalysator für die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung, der eine Übergangsmetallverbindung und einen chiralen Liganden enthält. Katalysatoren, die ein Übergangsmetall und einen chiralen Liganden enthalten, sind gut bekannt, beispielsweise für C-C-Bindungsbildungsreaktionen. So sind beispielsweise aus Tetrahedron: Asymmetry, Band 9, Nr. 14, 1998, S. 2409-2413, Phosphoramidit-Liganden (TADDOL) bekannt, die als Liganden bei der Cu(OTf)2-katalysierten ligandenbeschleunigten konjugierten Addition von Diethylzink an Cyclopentenon verwendet werden. Die Komplexe ergaben im Vergleich zu ihren von BINAP abgeleiteten Analogen eine höhere Enantioselektivität. In Tetrahedron: Asymmetry, Band 9, Nr. 8, 1998, S. 1341-1344, wurde die durch einen Kupfer(I)-Komplex mit Phosphoramidit-Liganden auf BINOL-Basis katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroolefin gezeigt, und in Tetrahedron Letters, Band 40, Nr. 26, 1999, S. 4893-4896 wurde gezeigt, daß die Verwendung von chiralen Kupferkomplexen von Phosphoramiditen, die sich von BINOL und TADDOL ableiten, als Katalysatoren für die Alkylierung von Alkinenepoxiden mit Dialkylzink-Reagentien hocheffektiv ist. Aus Tetrahedron Letters, Band 39, Nr. 43, 1998, S. 7869-7872, ist die konjugierte Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on, Chalcon und Benzalaceton mit 0,5% Cu(II)-triflat und 1% chiralen Phosphorliganden, die sich von TADDOL ableiten, bekannt. In Tetrahedron, Band 56, Nr. 18, 2000, S. 2865-2878, wird die Verwendung von verschiedenen Phosphoramiditen bei der kupferkatalysierten enantioselektiven konjugierten Addition von Diethylzink an Cyclohexenon beschrieben. In J.C.S., Chemical Com. Nr. 8, 1999, S. 741-742, werden Ir-Phosphoramidit-Komplexe beschrieben. Es wurde gezeigt, daß mit diesen Komplexen hohe Enantioselektivitäten bei Ir-katalysierten Alkylierungen von Essigsäuremonoalkylallylestern erhältlich sind. In Angewandte Chemie Int. Ed., Band 35, Nr. 20, 1996, S. 2374-2376, wurde die durch chirale Phosphoramidit-Kupferkomplexe katalysierte enantioselektive konjugierte Addition von Dialkylzink-Reagentien an Enone gezeigt.

[0002] In der internationalen Patentanmeldung WO-A-01/00581 werden zwei-, drei-, vier- und fünfzählige Liganden und ihre Verwendung in Übergangsmetallkomplexen beschrieben. Es wird gezeigt, daß die Komplexe zur Verwendung bei enantioselektiven Reaktionen, wie Hydrierung, Hydroformylierung, Michael-Addition, Heck-Reaktionen, Aldolreaktionen, Allylalkylierung, Cyclopropanierung, Epoxidation und Olefinmetathese, geeignet sind. In der internationalen Patentanmeldung WO-A-01/09147 werden von Chinolin abgeleitete zweizähnige Liganden und Komplexe von Übergangsmetallen mit diesen Liganden für eine Reihe von asymmetrischen Reaktionen, wie Hydrierung, Transferhydrierung, Alkylierung, Hydrosilylierung usw., beschrieben. Aus G. Franciò, F. Faraone und W. Leitner, Angewandte Chemie, Int. Ed. 2000, 39, 1428-1430, sind Katalysatoren für asymmetrische Hydrierungsreaktionen bekannt, die eine Übergangsmetallverbindung und einen chiralen Liganden enthalten. In dieser Veröffentlichung wird die Verwendung von zweizähnigen Phosphan/Phosphoramidit-Liganden für die asymmetrische Hydrierung von substituierten Olefinen mit Enantioselektivitäten bis zu 98,8% beschrieben.

[0003] Nachteilig ist an den bekannten Katalysatoren, daß die verwendeten Liganden im allgemeinen über zahlreiche Reaktionsschritte hergestellt werden, von denen eine Reihe häufig mit niedriger Ausbeute abläuft. Dadurch werden diese Liganden extrem teuer. Ein weiterer Nachteil dieser phosphinhaltigen Liganden besteht darin, daß sie verhältnismäßig sauerstoffempfindlich sind, was bei der praktischen Handhabung Probleme verursacht.

[0004] Die Erfindung stellt nun einen aus einem Übergangsmetallkatalysator und einem chiralen Liganden bestehenden Katalysator bereit, bei dem der Ligand aus im Handel erhältlichen Ausgangsstoffen in einem oder zwei Schritten leicht hergestellt werden kann.

[0005] Erfindungsgemäß wird dies erreicht mit einem Katalysator der Formel $ML_aX_bS_c$, wobei M für ein unter Rhodium und Ruthenium auszuwählendes Übergangsmetall steht, L für einen enantiomerenangereicherten chiralen einzähnigen Liganden der Formel (I),



steht, wobei C_n gemeinsam mit den beiden O-Atomen und dem P-Atom einen gegebenenfalls substituierten Ring mit 2-4 C-Atomen bildet, R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für H oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkarylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen (heterocyclischen) Ring bilden können, X für ein Gegenion steht und S für einen Liganden

steht, a im Bereich von 0,5 bis 3 liegt und b und c jeweils unabhängig voneinander im Bereich von 0 bis 2 liegen. Vorzugsweise stehen R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für eine Alkylgruppe, beispielsweise eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen und insbesondere 1-3 C-Atomen; ganz besonders bevorzugt stehen R¹ und R² für eine Methylgruppe. Die Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- und Alkarylgruppen weisen vorzugsweise 1-20 C-Atome auf und können gegebenenfalls beispielsweise mit einer oder mehreren Hydroxy-, Alkoxy-, Nitril- oder Carbonsäureestergruppen oder einem oder mehreren Halogenen substituiert sein. R¹ und/oder R² können Teil einer Polymerhauptkette sein. In Phosphorus Sulfur, Band 12, Nr. 1, 1981, S. 27-36, werden Glycoamidophosphit-Liganden beschrieben. Einige der Liganden wurden mit Palladium komplexiert und zur asymmetrischen Hydrierung von Itaconsäure verwendet. Die mit einem einzähnigen Liganden enthaltenden Katalysatoren erzielte optische Ausbeute betrug jedoch 0%, während die optische Ausbeute mit einem einen zweizähnigen Liganden enthaltenden Katalysator etwas höher war.

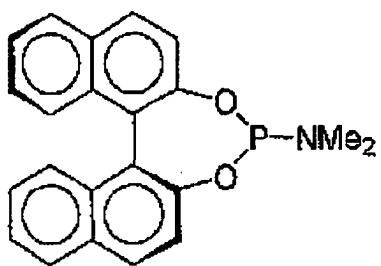
[0006] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß bei der asymmetrischen Hydrierung oder asymmetrischen Transferhydrierung von Olefinen, Ketonen und Iminen bei Verwendung der einzähnigen Liganden der Formel (I), die auf einfache Art und Weise hergestellt werden können, eine hohe Enantioselektivität erzielt werden kann. Dies ist umso überraschender, als im allgemeinen angenommen wird, daß zur Erzielung einer hohen Enantioselektivität zweizähnige Liganden notwendig sind. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Katalysatoren besteht darin, daß die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmendem Druck zunimmt, ohne daß die Enantioselektivität abnimmt. Infolgedessen reicht eine kleinere Katalysatormenge aus oder ist eine schnellere Reaktion erhältlich. Noch ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die erfindungsgemäßen Liganden praktisch nicht sauerstoffempfindlich sind. Unter Verwendung eines erfindungsgemäßen Katalysators sind bei der asymmetrischen (Transfer-)Hydrierung einer prochiralen Verbindung enantiomerangereicherte Verbindungen mit einem ee >90%, insbesondere >95% und speziell >98% erhältlich.

[0007] Der erfindungsgemäße Katalysator der Formel ML_aX_bS_c kann neutral, anionisch oder kationisch sein. Der erfindungsgemäße Katalysator kann aus einem vorgebildeten Komplex der Formel ML_aX_bS_c bestehen. Diese Komplexe können durch Umsetzung des chiralen Liganden mit einem Katalysatorvorläufer hergestellt werden. Vorzugsweise wird der Katalysator jedoch durch Zugabe des chiralen Liganden zu einer Lösung eines Katalysatorvorläufers, der einen durch Hydrierung leicht abspaltbaren Liganden enthalten kann, in situ hergestellt. Die zuzusetzende Menge an optisch aktivem Liganden kann beispielsweise im Bereich von 0,5 bis 5 Äquivalenten und vorzugsweise von 1 bis 3,5 Äquivalenten, bezogen auf das Metall, liegen. Vorzugsweise wird ein kleiner Überschuß an optisch aktivem Liganden in bezug auf die gewünschte Menge an optisch aktivem Liganden im Katalysator angewandt. Das optimale Verhältnis von optisch aktivem Liganden zu Metall im Katalysator kann je nach optisch aktivem Liganden und Metall unterschiedlich sein und durch Versuche einfach bestimmt werden.

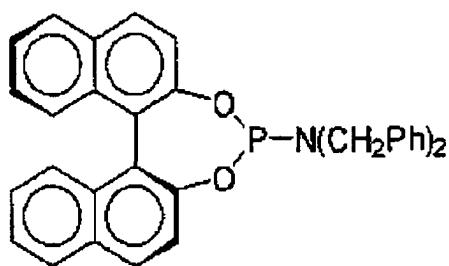
[0008] Der Katalysator kann durch Hydrierung (Vorhydrierung) vor der Zugabe des Substrats aktiviert werden. Es wurde gefunden, daß ohne diese Vorbehandlung der erfindungsgemäßen Katalysatoren die gleiche oder sogar eine höhere Enantioselektivität erzielt wird.

[0009] Beispiele für geeignete Katalysatorvorläufer sind (COD = 1,5-Cyclooctadien; nbd = Norbomadien; L = Ligand I; S = Ligand gemäß nachstehender Definition): [Rh(COD)₂Cl]₂, [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(nbd)₂]BF₄, [Rh(nbd)₂]ClO₄, [Ru(COD)Cl]_n, RhCl₃·nH₂O, Ru(OAc)₃, RuCl₃·nH₂O. Beispiele für vorgebildete Komplexe sind RhL₂(CH₃OH)₂BF₄, Rh(COD)L₂BF₄, RuL₂(OAc)₂, RuL₂Br₂, Ru(Methylallyl)₂L₂, Ru(eta-6-Benzol)L₂Br₂, Ru(eta-5-Cyclopentadienyl)L₂Cl, RuL₂Cl₂, RuLSCl₂, Ru(1,2-Diphenyl-1,2-diaminoethan)LCl₂.

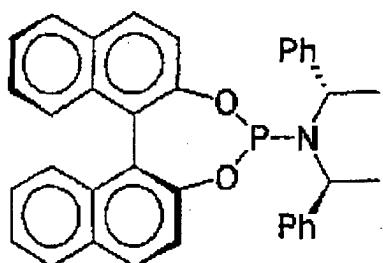
[0010] In dem chiralen Liganden L der Formel (I) sind C_n und/oder R¹ und/oder R² chiral oder Teil einer chiralen Gruppierung. C_n steht vorzugsweise für eine chirale substituierte C₄-Kette (Kette mit 4 gegebenenfalls substituierten C-Atomen), die überwiegend eine Konfiguration aufweist, beispielsweise mit einem enantiomeren Überschuß >95%, insbesondere >99% und speziell >99,5%. Vorzugsweise bildet C_n gemeinsam mit den beiden O-Atomen und dem P-Atom einen 7-gliedrigen Ring mit 4 C-Atomen, die paarweise Teil einer Arylgruppe oder einer Naphthylgruppe sind. Beispiele für geeignete erfindungsgemäße chirale Liganden sind



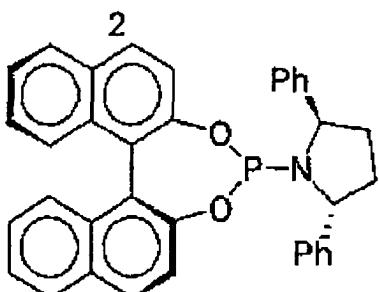
1



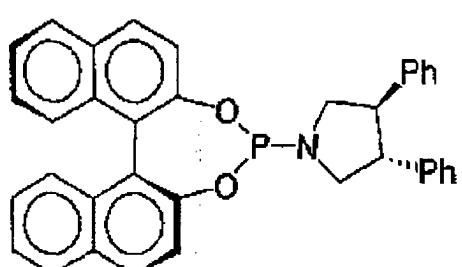
2



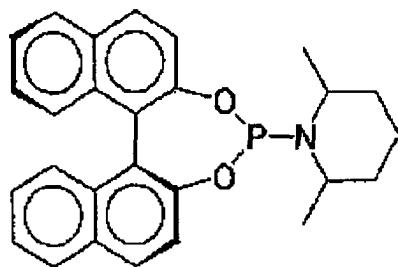
3



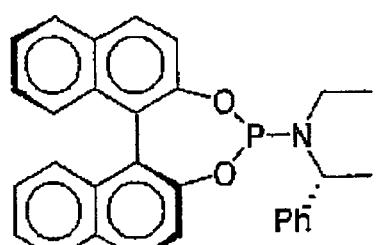
4



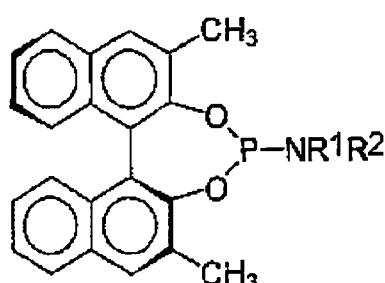
5



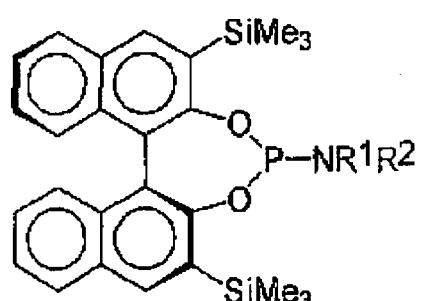
6



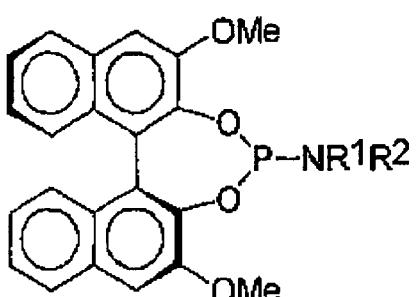
2a



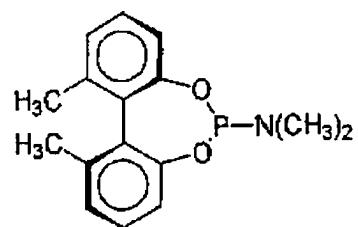
7 (R¹ und R² siehe obigen Text)



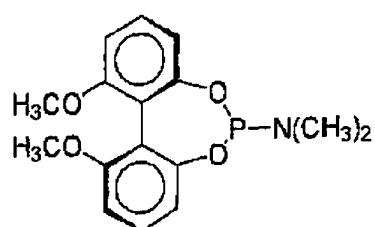
8 (R¹ und R²
siehe obigen Text)



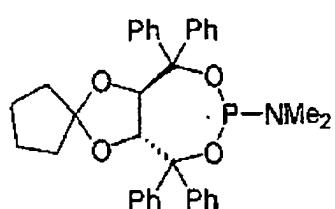
9 (R¹ und R²
siehe obigen Text)



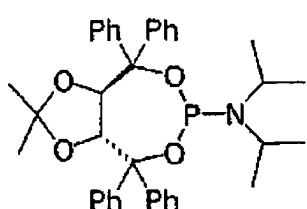
10



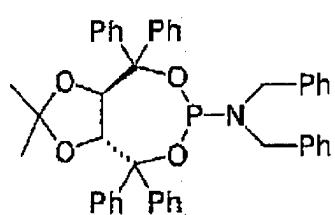
11



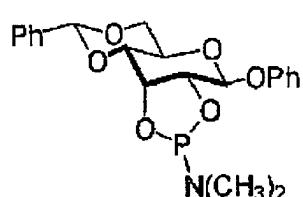
12



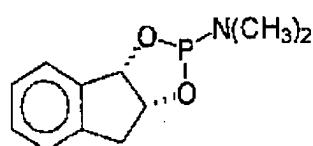
13



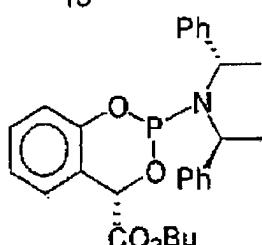
14



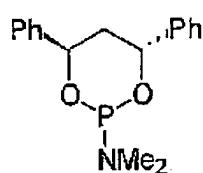
15



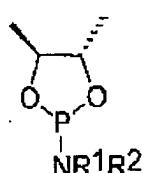
16

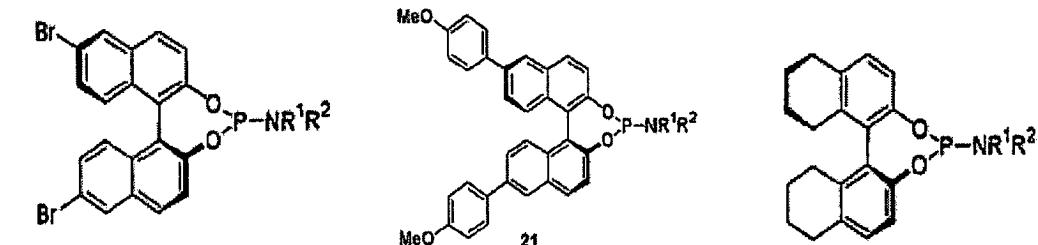
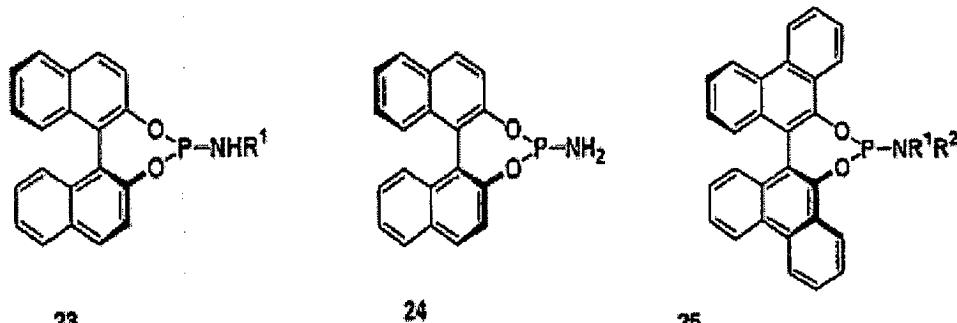
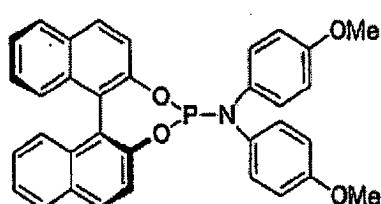


17

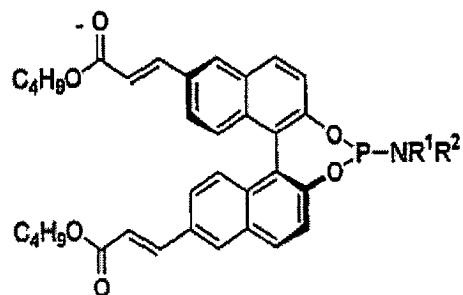


18

19 (R¹ und R²
siehe obigen Text)

20 R^1 und R^2 siehe
obigen Text21 R^1 und R^2 siehe
obigen Text22 R^1 und R^2 siehe
obigen Text R^1 siehe obigen Text R^1 und R^2 siehe obigen
Text

26

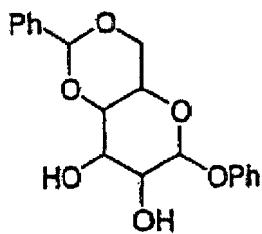


27

 R^1 und R^2 siehe obigen
Text

[0011] Es versteht sich, daß dort, wo ein Enantiomer dargestellt ist, das andere Enantiomer gleichermaßen anwendbar ist.

[0012] Derartige Liganden der Formel (I) können einfach hergestellt werden, wie beispielsweise in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XII/2. Organische Phosphorverbindungen. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, Teil 2 (4. Auflage), S. 99-105 beschrieben. Ein bevorzugtes Herstellungsverfahren basiert auf der Umsetzung einer Verbindung $HO-C_n-OH$ mit $P(NMe_2)_3$ oder $P(NEt_2)_3$ ($Me = Methyl$, $Et = Ethyl$) mit anschließender Umsetzung mit R^1R^2NH , vorzugsweise in einem Lösungsmittel mit einem Siedepunkt $>80^\circ C$, beispielsweise Toluol. Beispiele für geeignete Katalysatoren für die letztgenannte Umsetzung sind Ammoniumchlorid, Tetrazol oder Benzimidazoliumtriflat. Beispiele für $HO-C_n-OH$ sind chirale Bisnaphthole, beispielsweise (R)- oder (S)-1,1'-Bi(2-naphthol), chirale Bisphenole, beispielsweise (R)- oder (S)-6,6'-Dimethoxy-2,2'-bisphenol, Diole, beispielsweise (R,R)- oder (S,S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis(1,1-diphenyl)methanol (TADDOL), oder (S, R) oder (R,S)-Indan-1,2-diol; 1,2-Diole und 1,3-Diole auf Basis von Zuckern, beispielsweise Diole der Formel:



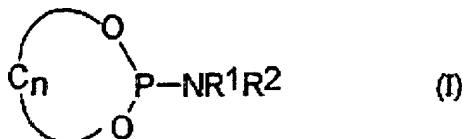
[0013] Beispiele für R^1R^2NH sind Benzylamin, Dibenzylamin, Diisopropylamin, (R)- oder (S)-1-Methylbenzylamin, Piperidin, Morphin, (R,R)- oder (S,S)-Bis-(1-methylbenzyl)amin.

[0014] Eine zweite bevorzugte Herstellung basiert auf der Umsetzung einer Verbindung $HO-C_n-OH$ mit PCl_3 mit anschließender Umsetzung mit R^1R^2NH , vorzugsweise in Gegenwart einer Base, beispielsweise Et_3N und in Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise Toluol. Beispiele für $HO-C_n-OH$ sind im Prinzip die gleichen wie oben im Zusammenhang mit der ersten bevorzugten Herstellung erwähnten. Beispiele für R^1R^2NH sind Ammonia, Benzylamin, Dibenzylamin, Diisopropylamin, (R)- oder (S)-1-Methylbenzylamin, Piperidin, Morphin, (R,R)- oder (S,S)-Bis-(1-methylbenzyl)amin.

[0015] Wenn der erfindungsgemäße Katalysator der Formel $ML_aX_bS_c$ kationisch ist, handelt es sich bei dem Gegenion X um ein Anion. Beispiele für geeignete Anionen sind Cl^- , Br^- , I^- , OAc^- , BF_4^- , PF_6^- , ClO_4^- , p-Toluolsulfonat, Benzolphosphonat, Tetrapentafluorphenylborat. Nichtkoordinierende Anionen sind bevorzugt. Wenn der Katalysator anionisch ist, handelt es sich bei X um ein Kation. Beispiele für geeignete Kationen sind Alkalimetalle, beispielsweise Li, Na oder K, Erdalkalimetalle, wie Mg oder Ca, oder Ammonium, oder alkylsubstituiertes Ammonium.

[0016] Der Ligand S kann chiral oder achiral sein. Geeignete Liganden S sind Olefine, beispielsweise Maleinsäureanhydrid oder Ethylen; Diene, beispielsweise 1,5-Cyclooctadien, 1,3-Butadien und 2,5-Norbornadien; Aromaten, beispielsweise Benzol, Hexamethylbenzol, Cymol und Cumol, Eta-5-koordinierte Cyclopentadienyl-liganden, beispielsweise Cyclopentadienyl und Pentamethylcyclopentadienyl, Diamine, wie 1,2-Diaminoethan. Beispiele für chirale Liganden S sind (R,R)-1,2-Cyclohexandiamin, (S,S)-1,2-Diphenyl-1,2-diaminoethan, (S,S)-1,2-Dicyclohexyl-1,2-diaminoethan oder (S)-1,1'-Bis(p-methoxyphenyl)-1,2-propandiamin.

[0017] Die Erfindung betrifft auch die Herstellung der chiralen Liganden der Formel I. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung eines Katalysators der Formel $ML_aX_bS_c$, wobei M für ein unter Rhodium, Iridium und Ruthenium auszuwählendes Übergangsmetall steht, X für ein Gegenion steht und S für einen Liganden steht, a im Bereich von 0,5 bis 3 liegt und b und c jeweils unabhängig voneinander im Bereich von 0 bis 2 liegen, worin L für einen chiralen Liganden der Formel (I)



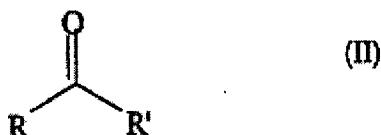
steht, wobei C_n gemeinsam mit den beiden O-Atomen und dem P-Atom einen gegebenenfalls substituierten Ring mit 2-4 C-Atomen bildet und R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, bei der asymmetrischen Hydrierung oder asymmetrischen Transferhydrierung von beispielsweise Olefinen, Ketonen, Iminen und Oximderivaten. C_n und/oder R^1 und/oder R^2 sind chiral oder Teil einer chiralen Einheit. Beispiele für geeignete Katalysatorvorläufer, die gemeinsam mit dem chiralen Liganden den Katalysator bilden, sind (COD = 1,5-Cyclooctadien; nbd = Norbornadien L = erfindungsgemäßer Ligand I, S = Ligand gemäß obiger Definition): $[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]BF_4$, $[Rh(nbd)_2]BF_4$, $[Rh(nbd)_2]ClO_4$, $[Ir(COD)Cl]_2$, $[Ir(COD)]X$ ($X = BF_4^-$, PF_6^- , ClO_4^- , SbF_6^- , $CF_3SO_3^-$, $B(C_6F_5)_4$), $[Ru(COD)Cl]_{2n}$. Beispiele für vorgebildete Komplexe sind $RhL_2(CH_3OH)_2BF_4$, $Rh(COD)L_2BF_4$, $RuL_2(OAc)_2$, RuL_2Br_2 , $Ru(Methylallyl)_2L_2$, $Ru(\text{eta-6-Benzol})L_2Br_2$, $Ru(\text{eta-5-Cyclopentadienyl})L_2Cl$, $RuLSCl_2$, $Ru(1,2-Diphenyl-1,2-diaminoethan)LCl_2$, $IrL_2(CH_3OH)_2PF_6$, $Ir(COD)L_2BF_4$.

[0018] Bei der Herstellung des Katalysators wird vorzugsweise ein Molverhältnis von Metall zu dem optisch aktiven Liganden zwischen 2:1 und 1:10 und vorzugsweise zwischen 1:1 und 1:6 gewählt. Vorzugsweise wird der Katalysator ohne zwischenzeitliche Isolierung des Katalysators in situ hergestellt, d.h. in gleichem Topf, in dem die asymmetrische (Transfer-)Hydrierungsreaktion durchgeführt wird.

[0019] Geeignete Substrate für die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung sind beispielsweise prochirale olefinisch ungesättigte Verbindungen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch kurz als Olefine bezeichnet werden, insbesondere die Alkylidenglycinderivate, beispielsweise 2-Acetylaminozimtsäure, 2-Benzoylaminozimtsäure, 2-Acetylaminoacrylsäure, N-Acetyl-2-isopropylidenglycin, N-Acetyl-2-cyclohexylidenglycin, N-Acetyl-3'-methoxy-4-acetoxybenzylidenglycin, 2-substituierte Maleinsäuren, beispielsweise 2-Phenylmaleinsäure, 2-Methylmaleinsäure; Alkylidbernsteinsäure-Derivate, beispielsweise Itaconsäure, 2-Benzylidbernsteinsäure, 2-Isobutylidbernsteinsäure; 1-substituierte Acrylsäurederivate, beispielsweise 1-(6'-Methoxynaphthyl)acrylsäure, 1-(4'-Isobutylphenyl)acrylsäure, 1-substituierte Zimtsäuren, beispielsweise 1-Methylzimtsäure, 1-(Hydroxymethyl)zimtsäure und 1-(Chlormethyl)zimtsäure; außerdem kommen auch die Salze der oben aufgeführten Verbindungen, beispielsweise die Natrium-, Lithium-, Tetraalkylammonium- oder Trioctylammoniumsalze, und die Ester, beispielsweise die Methyl-, Ethyl- und t-Butylester, von Dicarbonsäuren sowie die Monoester in Betracht.

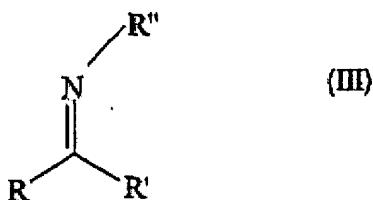
[0020] Andere geeignete Substrate sind Enamide, beispielsweise 1-Acetamidostyrol, (Z)-2-Acetyl-1-(p-methoxybenzyliden)-N-acetyl-1-(3',4'dimethoxybenzyliden)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, 1-Benzoyloxycarbonyl-4-t-butoxycarbonyl-2,3-dehydropiperazin-2-N-t-butylamid, Enolether, beispielsweise 1-Methoxystyrol, Enolester, beispielsweise 5-Methylidenbutyrolacton, Allylalkohole, beispielsweise 3,7-Dimethyl-2,7-octadien-1-ol (Geraniol), Nerol, 4-Hydroxy-2-cyclopentenon. Eine neuere Übersicht über den Anwendungsbereich asymmetrischer Olefinhydrierungen gibt beispielsweise J.M. Brown in Comprehensive Asymmetric Catalysis, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz und H. Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin, 1999, Band. I, S. 121-182.

[0021] Weitere geeignete Substrate sind beispielsweise prochirale Ketone der allgemeinen Formel (II):



wobei R und R' nicht gleich sind und jeweils unabhängig voneinander für eine Alkylgruppe, Arylgruppe, Aralkylgruppe, Alkenylgruppe oder Alkinylgruppe mit 1-20 C-Atomen stehen oder gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, wobei R und R' auch ein oder mehrere Heteroatome oder funktionelle Gruppen enthalten können, beispielsweise Acetophenon, 1-Acetonaphthon, 2-Acetonaphthon, 3-Chinuclidinon, 2-Methoxycyclohexanon, 1-Phenyl-2-butanon, Benzylisopropylketon, Benzylaceton, Cyclohexylmethylketon, t-Butylmethylketon, t-Butylphenylketon, Isopropylphenylketon, Ethyl-(2-methylethyl)keton, o-, m- oder p-Methoxyacetophenon, o-, m- oder p-Fluoracetophenon, o-, m- oder p-Chloracetophenon, o-, m- oder p-Cyanoacetophenon, o-, m- und/oder p-Trifluormethylacetophenon, o-, m- oder p-Nitroacetophenon, 2-Acetylfluoren, Acetylferrocen, 2-Acetylthiophen, 3-Acetylthiophen, 2-Acetylpyrrol, 3-Acetylpyrrol, 2-Acetylfurran, 3-Acetylfurran, 1-Indanon, 2-Hydroxy-1-indanon, 1-Tetralon, p-Methoxyphenyl-p'-cyanophenylbenzophenon, Cyclopropyl-(4-methoxyphenyl)keton, 2-Acetylpyridin, 3-Acetylpyridin, 4-Acetylpyridin, Acetylpyrazin, alpha-Halogenketone, beispielsweise alpha-Chloracetophenon; alpha-Ketosäuren, beispielsweise Brenztraubensäure, Phenylglyoxalsäure, 4-Phenyl-2-oxobuttersäure, 3-Oxo-4,4-Dimethylbutyrolacton und Ester und Salze davon; beta-Ketosäuren, beispielsweise Acetyllessigsäure, 4-Phenylacetyllessigsäure und Ester und Salze davon; Diketone, beispielsweise Biacetyl, Benzil, Acetylaceton; Hydroxyketone, beispielsweise Hydroxyaceton, Benzoin und 1-Phenyl-1-hydroxyaceton.

[0022] Andere prochirale Verbindungen, die bei der asymmetrischen (Transfer-)Hydrierungsreaktion verwendet werden können, sind prochirale Imine der allgemeinen Formel (III):



wobei R, R' und R'' beispielsweise jeweils unabhängig voneinander für eine Alkylgruppe, Arylgruppe, Aralkylgruppe, Alkenylgruppe oder Alkinylgruppe mit 1-20 C-Atomen stehen oder gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, wobei R, R' und R'' auch ein oder mehrere Heteroatome und funktionelle Gruppen enthalten können und R'' ferner für eine abspaltbare Gruppe, beispielsweise eine Phosphinyl-, Sulfonyl- oder Benzylgruppe, stehen kann. Beispiele für Imine sind die aus den oben beschriebenen Ketonen und einem Alkylamin oder Arylamin oder einem Aminosäurederivat, beispielsweise einem Aminosäureamid, einem

Aminosäureester, einem Peptid oder einem Polypeptid, hergestellten Imine. Beispiele für ein geeignetes Alkyamin bzw. Arylamin sind ein Benzylamin, beispielsweise Benzylamin oder ein o-, m- oder p-substituiertes Benzylamin, ein a-Alkylbenzylamin, ein Naphthylamin, beispielsweise Naphthylamin, ein 1,2,3,4,5,6,7 oder 8-substituiertes Naphthylamin, ein 1-(1-Naphthyl)alkylamin oder ein 1-(2-Naphthyl)alkylamin oder ein Benzhydrylamin. Beispiele für geeignete Imine sind N-(2-Ethyl-6-methylphenyl)-1-methoxyacetonimin, 5,6-Difluor-2-methyl-1,4-benzoxazin, 2-Cyano-1-pyrrolin, 2-Ethoxycarbonyl-1-pyrrolin, 2-phenyl-1-pyrrolin, 2-Phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin, 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-methylisochinolin, 1-(p-Methoxybenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydroisochinolin, N-Diphenylphosphinyl-2-naphthophenonimin oder N-Tosyltetralonimin.

[0023] Andere prochirale Verbindungen, die bei der asymmetrischen (Transfer-)Hydrierungsreaktion verwendet werden können, sind prochirale Oxime und Derivate davon der allgemeinen Formel (IV):



wobei R und R' die oben angegebene Bedeutung besitzen und R'' beispielsweise für eine OH-Gruppe, eine Ethergruppe, eine Acyloxygruppe oder eine Sulfonyloxygruppe steht. Beispiele für geeignete Oximderivate sind Acetophenonoxim, N-Acetoxy-p-methoxyacetophenonoxim und O-Methyl-p-chloracetophenonoxim.

[0024] Die erfindungsgemäßen Katalysatoren können auch geeigneterweise bei der Herstellung einer optisch aktiven Verbindung aus einem (racemischen Gemisch der Enantiomere von einem) Olefin, Keton, Imin oder Oximderivat, das an anderer Stelle im Molekül ein chirales Zentrum enthält verwendet werden, wobei vorzugsweise eines der beiden Enantiomere hydriert wird.

[0025] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Katalysatoren erfolgt in Gegenwart eines oder mehrerer Wasserstoffdonatoren, unter denen im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen zu verstehen sind, die auf irgendeine Art und Weise Wasserstoff auf das Substrat übertragen können. Geeignete Wasserstoffdonatoren, die verwendet werden können, sind vorzugsweise H_2 , aber auch aliphatische oder aromatische Alkohole mit 1-10 C-Atomen, insbesondere sekundäre Alkohole mit 1-10 C-Atomen, beispielsweise Isopropanol oder Cyclohexanol, oder ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit 5-10 C-Atomen, beispielsweise 1,4-Dihydrobenzol oder Hydrochinon, reduzierende Zucker, beispielsweise Glukose, oder Ameisensäurederivate, beispielsweise Ammoniumformiat oder ein azeotropes Gemisch von Ameisensäure und Triethylamin.

[0026] Das Molverhältnis von Substrat zu Wasserstoffdonator liegt vorzugsweise zwischen 1:1 und 1:100. Der Wasserstoffdruck kann innerhalb weiter Grenzen variieren und wird vorzugsweise so hoch wie möglich gewählt, wenn eine schnelle Reaktion oder eine möglichst niedrige Katalysatormenge gewünscht ist. Der Wasserstoffdruck liegt beispielsweise zwischen 0,05 und 20 MPa, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 MPa und insbesondere zwischen 0,15 und 8 MPa.

[0027] Bei der asymmetrischen Hydrierung verwendet man vorzugsweise ein Molverhältnis von in der Übergangsmetallverbindung vorliegendem Metall zu Substrat zwischen 1:10 und 1:1.000.000, insbesondere zwischen 1:50 und 1:100.000.

[0028] Der Katalysator kann gegebenenfalls in dimerer Form zugegeben werden, wobei die dimere Form sich anschließend *in situ* ganz oder teilweise in die monomere Form umwandelt.

[0029] Die Temperatur, bei der die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung durchgeführt wird, ist im allgemeinen ein Kompromiß zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Enantioselektivität und liegt vorzugsweise zwischen -20 und 120°C und insbesondere zwischen 0 und 60°C. Die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung wird vorzugsweise unter Sauerstoffausschluß durchgeführt. Vorzugsweise enthalten die Substrate und Lösungsmittel weder Sauerstoff noch Peroxide oder andere oxidierende Substanzen.

[0030] Als Lösungsmittel kommen in Betracht: Alkohole, Ester, Amide, Ether, Ketone, aromatische Kohlenwasserstoffe, halogenierte Kohlenwasserstoffe.

[0031] Vorzugsweise verwendet man Essigsäureethylester, 2-Propanol, Aceton, Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan, Toluol oder Dibromethan. Man kann die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung auch in ionischen Flüssigkeiten durchführen, wie in T. Welton, Chem. Rev., 99, 2071-2083 (1999) beschrieben, so daß die Iso-

lierung der Produkte vereinfacht wird. Nötigenfalls kann man die Löslichkeit des Liganden in der ionischen Flüssigkeit dadurch erhöhen, daß man den Liganden mit polaren Gruppen, wie Carboxylatsalzen, versieht. Wenn das Substrat flüssig ist, kann die Hydrierung auch sehr zweckmäßig ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Wenn das Substrat und/oder das Produkt in dem Lösungsmittel kaum löslich ist, kann die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung auch in Form einer Aufschämmung durchgeführt werden. Wenn das Produkt eine Aufschämmung bildet, wird seine Isolierung sehr stark vereinfacht.

[0032] Vorzugsweise wird die (Transfer-)Hydrierungsreaktion ohne vorgeschaltete Vorhydrierung durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, den Katalysator für die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung vor der Zugabe des Substrats durch Hydrierung mit Wasserstoff oder durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise NaBH_4 , zu aktivieren. Die (Transfer-)Hydrierungsreaktion wird zuweilen auch durch Zugabe einer Base, einer Säure, eines Halogenids oder eines N-Hydroxyimids vor oder während der Hydrierung beschleunigt. Geeignete Basen sind Stickstoffbasen, beispielsweise Triethylamin, DBU und gegebenenfalls substituierte Pyridine, und Mineralbasen, beispielsweise KOtBu oder Cs_2CO_3 . Geeignete Säuren sind beispielsweise HBr und Trifluoressigsäure. Geeignete Halogenide sind beispielsweise Alkalihalogenide oder Tetraalkylammoniumhalogenide, z.B. LiI , LiBr , LiCl , NaI , Tetrabutylammoniumiodid. Ein geeignetes N-Hydroxyimid ist beispielsweise N-Hydroxyptalimid.

[0033] Die Erfindung wird nun an Hand der folgenden Beispiele erläutert, aber nicht eingeschränkt.

BEISPIELE

Beispiel 1

Synthese von Ligand 1

[0034] Unter schwachem Stickstoffgasstrom wurde eine Suspension von 10,0 g S-(-)-1,1'-Bi-2-naphthol (34,9 mmol) in 50 g trockenem Toluol bei 40°C mit 7 ml (38 mmol) Hexamethylphosphortriamid versetzt. Nach 1 Minute begann das Produkt auszukristallisieren. Nach 5 Stunden wurde der Feststoff abfiltriert, mit Toluol und Pentan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 11,0 g (30,6 mmol 88%), Reinprodukt gemäß DC (Kieselgel, $\text{EtOAc:Hexan} = 1:1$, ${}^{31}\text{P}$ -NMR und ${}^1\text{H}$ -NMR).

Beispiel II

Synthese von Ligand 2

[0035] Eine Suspension von 0,36 g Ligand 1 (1,0 mmol), 0,07 g Tetrazol (0,9 mmol) und 0,394 ml Dibenzylamin (2,0 mmol) in 4 ml trockenem Toluol wurde unter schwachem Stickstoffgasstrom 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt und über eine dünne Kieselgelschicht filtriert. Nach Waschen des Kieselgels mit 10% t-BuOMe in Hexan wurde das Filtrat gründlich eingedampft. Ausbeute: 0,44 g (0,87 mmol, 87%), rein gemäß ${}^{31}\text{P}$ -NMR und ${}^1\text{H}$ -NMR und DC.

Beispiel III

Synthese von Ligand 3

[0036] Eine gekühlte Lösung (-60°C) von PCl_3 (3,0 mmol), Et_3N (6,0 mmol) und Toluol (5 ml) wurde innerhalb von 5 Min. zu einer warmen Lösung (60°C) von (S)-2,2-Binaphthol (3,0 mmol) und Toluol (25 ml) gegeben. Nach 2 h Rühren wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und unter Argonatmosphäre filtriert. Das Filtrat wurde bei -40°C mit Et_3N (2,9 mmol) und 2,9 mmol (R,R)-Bis-(1-methylbenzyl)amin behandelt. Nach 16 h bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung filtriert, aufkonzentriert und chromatographisch gereinigt. Ausbeute: 41%, rein gemäß ${}^{31}\text{P}$ -NMR und ${}^1\text{H}$ -NMR und DC.

Beispiel IV: Hydrierung von Olefinen

Methode A. Hydrierung bei 0,1 MPa mit Vorhydrierung

[0037] $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,010 mmol) und chiraler Ligand (0,022 mmol) wurden in einen 10-ml-Schlenkkolben eingewogen, der nach Zugabe eines Magnetrührstabs mit einem Gummiseptum verschlossen wurde. Auf 3 Vakuum/Stickstoff-Zyklen folgten zwei Vakuum/Wasserstoff-Zyklen. Nach Zugabe von 1,5 ml Lösungsmittel wird

unter 0,1 MPa Wasserstoffatmosphäre 1 Stunde gerührt. Danach wird eine Lösung von Substrat (0,2 mmol) in 3,5 ml Lösungsmittel zugegeben und die Reaktionsmischung unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Proben wurden über Kieselgel mit EtOAc:Hexan, 4:1, filtriert und eingedampft. Der e.e. wurde durch chirale GC oder HPLC bestimmt, der Umsatz durch ^1H -NMR. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf die gleiche Art und Weise wie die Proben behandelt und eingedampft. Die Ergebnisse sind in den Tabellen aufgeführt.

Methode B. Hydrierversuch bei 0,1 MPa (ohne Vorhydrierung)

[0038] $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,010 mmol), chiraler Ligand (0,022 mmol) und Substrat (0,2 mmol) wurden in ein Schlenkrohr mit Gummiseptumkappe und Rührstab eingewogen. Nach drei Vakuum/Stickstoff-Zyklen werden 5 ml frisch destilliertes Lösungsmittel durch die Septumkappe zugegeben, wonach die Reaktionsmischung unter 0,1 MPa Wasserstoffatmosphäre gerührt wird. Proben und Reaktionsmischung wurden wie bei Methode A beschrieben behandelt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen aufgeführt.

Methode C. Hydrierung bei 0,5 MPa

[0039] $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, chiraler Ligand (2,2 Moläquivalente, bezogen auf Rh) und CH_2Cl_2 (10 ml) wurden in einen Schlenkkolben gegeben und unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Katalysatorlösung wurde mit einer Spritze in einen 50-ml-Miniclavé von Buchi überführt. Bei Verwendung anderer Lösungsmittel als CH_2Cl_2 bei der Hydrierung wurden $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ und chiraler Ligand zunächst durch 10 Minuten Rühren bei RT unter Stickstoffatmosphäre in CH_2Cl_2 gelöst, wonach CH_2Cl_2 unter Vakuum abgedampft, das gewünschte Lösungsmittel (10 ml) zugegeben und diese Katalysatorlösung dann in den Buchi-Miniclavé überführt wurde.

[0040] In einer Reihe von Fällen wurde diese Lösung unter 0,1 MPa Wasserstoffatmosphäre 1 Stunde vorhydriert. Das in 10 ml Lösungsmittel gelöste Substrat (0,8 mmol) wurde in den Buchi-Miniclavé gegeben, wonach mit einem Wasserstoffdruck von 0,5 MPa beaufschlagt wurde. Proben und Reaktionsmischung wurden wie bei Methode A beschrieben behandelt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen aufgeführt.

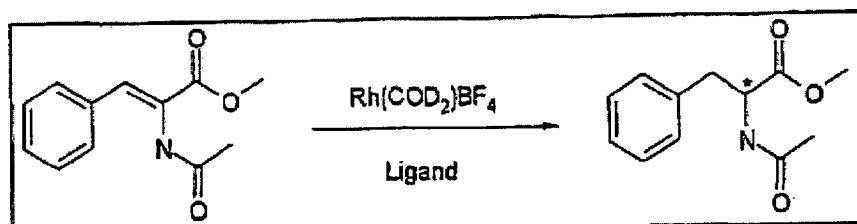
Methode D. Hydrierung bei 6 MPa

[0041] $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ (4,0 mg, 0,0099 mmol) und 8,6 mg chiraler Ligand 1 (0,022 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in CH_2Cl_2 (2,5 ml, entgast) in einem Schlenkrohr mit Magnetrührer und Septumkappe gelöst. Die orangefarbene Lösung wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Lösungsmittel abgedampft wurde. Der Katalysator wurde in EtOAc (20 ml, entgast) gelöst. a-Acetamidozimtsäureester (240 mg, 1,09 mmol) wurde in einen 125-ml-Parr-Autoklaven gegeben. Nach drei Zyklen von Stickstoffdruck (0,29 MPa) und Entspannung wurde EtOAc (30 ml) zugegeben. Die orangefarbene Katalysatorlösung (20 ml) wurde mit einer Spritze in den Autoklaven gegeben, wonach mit einem Wasserstoffdruck von 6,0 MPa beaufschlagt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Überkopfrührer mit Propellerrührblatt bei 680 U/Min. gerührt. Nach 4, 10 und 20 Minuten wurden Proben genommen. Die Reaktion war nach 4 Minuten vollständig. Der Umsatz zu N-Acetylphenylalaninmethylester war >99% mit einem e.e. von 97%. Siehe auch Tabelle 2.

Methode E. Hydrierung von verschiedenen Olefinen und Enamiden bei verschiedenen Wasserstoffdrücken

[0042] $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, chiraler Ligand (2,2 Moläquivalente bezogen auf Rh), Substrat und Lösungsmittel wurden in einen Autoklaven eingewogen. Der Autoklav wurde verschlossen und durch drei Zyklen von Stickstoffdruck (0,29 MPa) und Entspannung inertisiert. Nach Beaufschlagung mit dem gewünschten Wasserstoffdruck wurde die Reaktionsmischung unter Verwendung eines Überkopfrührers mit Propellerrührblatt bei 500 U/Min. gerührt. Die Reaktionen wurden an Hand der Wasserstoffaufnahme verfolgt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 1



L*	Lig. Konf.	Methode	Temp. °C	Lösungs- mittel	Zeit (Min)	Umsatz (%)	E.e. (%)	Prod. Konf.
1	S	A	RT	MeOH	1080	60	72	R
1	R	A	RT	MeOH	1320	98	75	S
1	R	A	RT	CH ₂ Cl ₂	240	100	94,7	S
1	S	A	RT	CH ₂ Cl ₂	240	100	95,6	R
1	S	A	RT	EtOAc	120	>98	91,2	R
1	S	A	5	CH ₂ Cl ₂	180	96	97,2	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	86	98,0	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	92	97,9	R
1	S	A	RT	ClCH ₂ CH ₂ C 1	120	>98	88,9	R
1	S	A	RT	Aceton	270	92	92,4	R
1	S	A	RT	THF	270	75	93,6	R
1	S	B	RT	ClCH ₂ CH ₂ C 1	300	100	96,0	R
1	S	B	RT	CH ₂ Cl ₂	120	94	97,0	R
1	S	B	RT	EtOAc	300	>98	95,6	R
1	S	A	RT	CH ₂ Cl ₂ + 50 ml H ₂ O	240	100	92,2	R
1	S	B	0	CH ₂ Cl ₂	1200	100	97,6	R
1	S	B	0	EtOAc	1200	85	98,4	R
1	S	B	0	ClCH ₂ CH ₂ C 1	1200	100	97,6	R
1	S	B	-10	CH ₂ Cl ₂	1200	64	97,9	R
2	S	A	RT	MeOH	1260	16	56	R

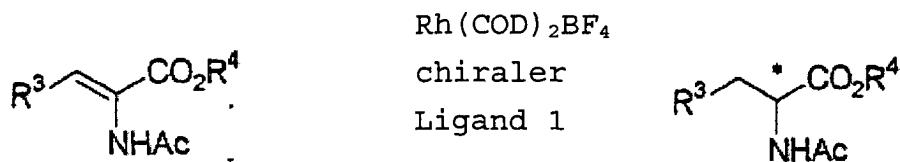
Tabelle 1 (Fortsetzung)

L*	Lig. Konf.	Methode	Temp. °C	Lösungs- mittel	Zeit (Min)	Umsatz (%)	E.e. (%)	Prod. Konf.
3	S, R, R	A	RT	CH ₂ Cl ₂	240	100	42	R
6	S	A	RT	MeOH	11520	72	34	R
13	R, R	A	RT	MeOH	240	100	37	R
14	R, R	A	RT	MeOH	1440	100	77	S

Tabelle 2 Hydrierung von 2-Acetamidozimtsäuemethylester mit chiralem Liganden 1 bei erhöhtem Druck (siehe Beispiel IV)

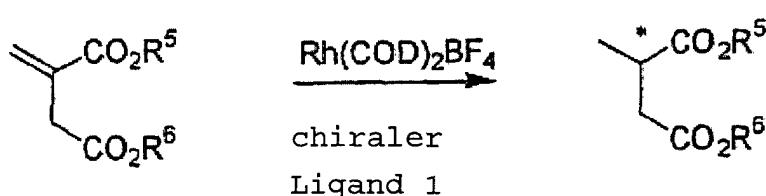
Methode	Vorhy- drie- rung	Temp. (°C)	Lösungs- mittel	Rh- Menge (Mol%)	Zeit (Min)	Umsatz (%)	E.e. (%)
C	ja	RT	CH ₂ Cl ₂	5	10	>98	94,6
C	ja	-5	CH ₂ Cl ₂	5	60	>98	97,2
C	ja	RT	CH ₂ Cl ₂	0,5	40	>98	94,7
C	nein	RT	CH ₂ Cl ₂	0,5	60	87	95,5
C	nein	RT	Aceton	0,5	60	94	95,5
C	ja	RT	EtOAc	0,5	60	58	95,7
C	nein	RT	THF	5	30	>98	95,9
D	nein	RT	EtOAc	0,9	4	>98	97

Tabelle 4 Hydrierung von verschiedenen Olefinen mit dem erfindungsgemäßen Katalysator (siehe Beispiel IV, Methode B, Umsatz >99%).



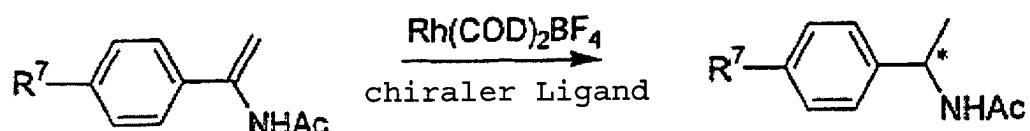
R^3	R^4	Temp (°C)	Lösungs- mittel	Zeit (Min)	E.e. (%)
H	Me	0	EtOAc	1200	>99
Ph	H	RT	EtOAc	1200	80
H	Me	RT	CH_2Cl_2	240	>99
H	Me	RT	EtOAc	960	>99
H	H	RT	EtOAc	180	99
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	RT	EtOAc	1200	94
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	RT	CH_2Cl_2	1200	95
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	0	EtOAc	1200	98
(p-OAc, m-OMe) - Ph	Me	0	CH_2Cl_2	1200	96
(p-F) - Ph	H	RT	EtOAc	270	76
(p-F) - Ph	Me	RT	CH_2Cl_2	150	95

Tabelle 5 Hydrierung von Itaconsäure und Derivaten mit dem erfindungsgemäßen Katalysator (siehe Beispiel IV, bei RT).



R ⁵	R ⁶	Methode	Lösungsmittel	Zeit (Min)	Umsatz (%)	E.e. (%)
Me	Me	A	CH ₂ Cl ₂	780	>99	87
H	H	B	EtOAc	1200	>99	97
Me	Me	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	94
H	H	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	95
Me	Me	C, keine Vorhydrierung, 0,5 Mol% Rh	CH ₂ Cl ₂	60	75	91

Tabelle 6 Hydrierung von Enamiden mit dem erfindungsgemäßen Katalysator (siehe Beispiel IV, in CH₂Cl₂, bei RT, Umsatz. >99%).



R ⁷	Ligand	Methode	Rh-Menge (Mol%)	Wasserstoffdruck (MPa)	Zeit (Min)	E.e. (%)
H	1	B	5	0,5	1200	92
p-Cl	2	E	2	1,5	210	58
p-Cl	20, R ¹ und R ² = Me	E	2	1,5	210	89
p-Cl	22, R ¹ und R ² = Me	E	2	1,5	210	86
p-Cl	1	E	2	1,5	210	93
p-OMe	1	E	2	1,5	240	84
p-OMe	22, R ¹ und R ² = Me	E	2	1,5	240	62

R ⁷	Ligand	Methode	Rh-Menge (Mol%)	Wasser- stoff- druck (MPa)	Zeit (Min)	E.e. (%)
p-OMe	20, R ¹ und R ² = Me	E	2	1,5	240	83
p-OMe	2	E	2	1,5	240	53

Vergleichsversuch

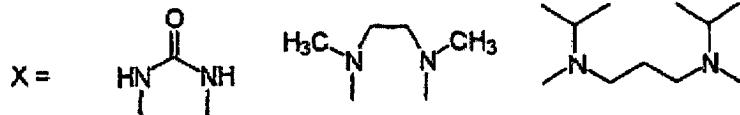
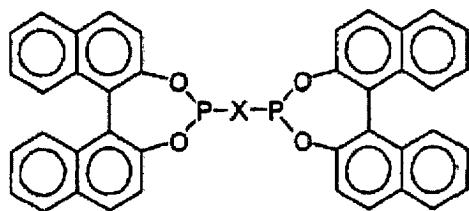
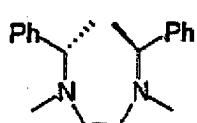
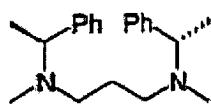
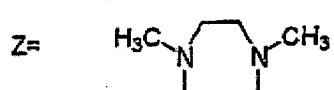
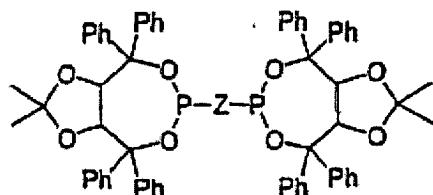
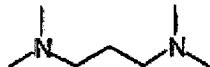
[0043] Hydrierung mit chiralen zweizähnigen Liganden (nichterfindungsgemäß). Hydrierung von 2-Acetamidozimtsäuremethylester gemäß Methode A (siehe Beispiel IV) mit 1,1 Moläquivalenten chiralem Liganden, sofern nicht anders vermerkt). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Ergebnisse zeigen, daß zweizähnige Phosphoramid-Liganden im allgemeinen zu langsamem Reaktionen mit geringer Enantioselektivität führen.

Tabelle 3

L*	Lig. Konf.	Bemerkun- gen	Lösungs- mittel	Zeit (Min)	Umsatz (%)	E.e. (%)	Prod.- Konf.
28	S,S		MeOH	1140	100	22	R
28	S,S		CH ₂ Cl ₂	1140	100	42	R
29	R,R		MeOH	1380	6	52	R
29	R,R	2,2 Äq. Ligand	MeOH	1320	-	-	-
29	R,R		CH ₂ Cl ₂	1440	56	72	R
30	S,S		MeOH	1380	-	-	-
30	S,S	2,2 Äq. Ligand	MeOH	1320	-	-	-
30	S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	25	S
31	R,S,R, S		MeOH	1260	18	12	S
31	R,S,R,		CH ₂ Cl ₂	1440	7	28	R

L*	Lig. Konf.	Bemerkun- gen	Lösungs- mittel	Zeit (Min)	Umsatz (%)	E.e. (%)	Prod.- Konf.
	S						
32	S,S,S, S		MeOH	1260	40	6	R
32	S,S,S, S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	80	S
33	R,R,R, R		MeOH	1320	100	14	S
34	R,R,R, R		MeOH	1320	40	15	S

Zweizähnige Liganden, nicht erfindungsgemäß

**28****29****30****31****32****33****34**

Beispiel V: Hydrierung von Acetophenon

Synthese des Katalysatorkomplexes $\text{Ru}(\text{Ligand})(\text{diamin})\text{Cl}_2$

[0044] $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymol})]_2$ (9 mg) und 2 Äquiv. des Liganden 1 (21,9 mg) wurden unter N_2 -Atmosphäre in einen Schlenkkolben gegeben. Nach Zugabe von DMF (1,0 ml) wurde die Mischung durch 3 Vakuum/ N_2 -Zyklen ent gast. Dann wurde die Mischung 16-24 h bei 65°C (bzw. 3 h bei 90°C) gerührt. Es bildet sich ein $\text{RuCl}_2(\text{Ligand})_2(\text{dmf})_n$ -Komplex. Dann wird auf RT abgekühlt, wonach 1 Äquiv. (S,S)-1,2-Diphenyl-1,2-diaminoethan (DPEN) (6,3 mg) zugegeben wurde. Die Mischung wurde noch 16-24 h gerührt und dann zur Hydrierung verwendet.

Spektroskopische Daten: $\text{RuCl}_2(\text{Ligand})_2(\text{dmf})_n$ P-NMR: 148,8 ppm;
 $\text{Ru}(\text{Ligand})(\text{DPEN})\text{Cl}_2$ P-NMR: 147,7 (freier Ligand) und 172,2 (Komplex) ppm.

[0045] Vorgebildeter Komplex der Formel $\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2[(\text{S,S})-1,2-\text{Diphenylethylendiamin}]$ (0,1 mmol) und Substrat (10 mmol) wurden in einen Autoklaven eingewogen. Unter langsamem Stickstoffstrom wurden entgastes MeOH (50 ml) und K_2CO_3 (2,0 mmol) zugegeben, wonach der Autoklav verschlossen und durch drei Zyklen

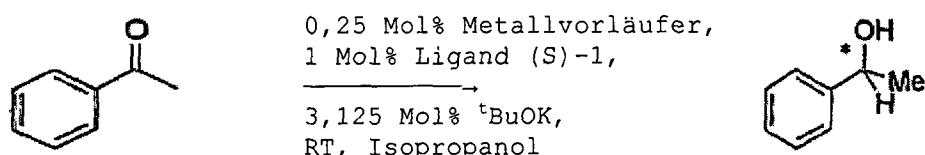
von Stickstoff (0,29 MPa) und Entspannung inertisiert wurde. Nach Einstellung des gewünschten Wasserstoffdrucks (5,0 MPa) und der gewünschten Temperatur (50°C) wurde die Reaktionsmischung unter Verwendung eines Überkopfrührers mit Propellerrührblatt bei 500 U/Min. gerührt.

Ergebnisse:

L = Ligand 1: nach 45 Min., 93% Umsatz mit 58% e.e.

L = Ligand 1, worin die N-Methylgruppen durch Isopropylgruppen ersetzt sind: nach 150 Min. 98% Umsatz mit 67% e.e.

Beispiel VI: Asymmetrische Transferhydrierung mit Ruthenium(II)- und Iridium(I)-Komplexen von Ligand 1



Asymmetrische Reduktion von Acetophenon mit einem Iridium (I)-Katalysator

[0046] Eine Mischung von $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0,01 mmol, 0,25 Mol%, 6,7 mg) und (S)-1 als Ligand (0,04 mmol, 1 Mol%, 14,4 mg) wurde in trockenem, entgastem Isopropanol (5 ml) unter Stickstoff 1 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Katalysatorlösung zu einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid (0,125 mmol, 3,125 Mol%, 14,0 mg) und Acetophenon (4 mmol, 471 μl) in trockenem, entgastem Isopropanol (35 ml) gegeben. Der Ansatz wurde unter Stickstoff über den angegebenen Zeitraum bei Raumtemperatur gerührt und mittels GC-Analyse überwacht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Asymmetrische Reduktion von Acetophenon mit einem Ruthenium (II)-Katalysator

[0047] Eine Mischung von $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymol})]_2$ (0,0125 mmol, 0,25 Mol%, 7,7 mg) und (S)-Monophos als Ligand (0,05 mmol, 1 Mol%, 18,0 mg) in trockenem, entgastem Isopropanol (5 ml) wurde unter Stickstoff 1 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Katalysatorlösung zu einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid (0,15 mmol, 3 Mol%, 16,8 mg) und Acetophenon (5 mmol, 588 μl) in trockenem, entgastem Isopropanol (40 ml) gegeben. Der Ansatz wurde unter Stickstoff über den angegebenen Zeitraum bei Raumtemperatur gerührt und mittels GC-Analyse überwacht.

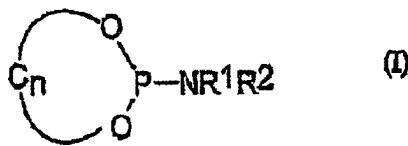
[0048] Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7 Durch Ruthenium- und Iridiumkomplexe katalysierte asymmetrische Transferhydrierung von Acetophenon mit Isopropanol.

Metallvorläufer	Zeit (h)	Umsatz (%)	e.e. (Hauptisomer)
$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	1,5	8	25 (R)
	21	51	27 (R)
$[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymol})]_2$	1	17	47 (R)
	21	24	46 (R)

Patentansprüche

1. Katalysator für die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung mit der Formel $\text{ML}_a\text{X}_b\text{S}_c$, wobei M für ein unter Rhodium und Ruthenium auszuwählendes Übergangsmetall steht, X für ein Gegenion steht und S für einen Liganden steht, a im Bereich von 0,5 bis 3 liegt und b und c jeweils unabhängig voneinander im Bereich von 0 bis 2 liegen, dadurch gekennzeichnet, daß L für einen chiralen einzähnigen Liganden der Formel (I)



steht, wobei C_n gemeinsam mit den beiden O-Atomen und dem P-Atom einen gegebenenfalls substituierten Ring mit 2-4 C-Atomen bildet, R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für H oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkyaryl- oder Aralkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können.

2. Katalysator nach Anspruch 1, worin C_n für eine chirale substituierte C4-Kette, die weitgehend eine spezielle Konfiguration aufweist, steht.

3. Katalysator nach Anspruch 2, worin C_n gemeinsam mit den beiden O-Atomen und dem P-Atom einen 7-gliedrigen Ring mit 4 C-Atomen, die paarweise Teil einer Arylgruppe oder einer Naphthylgruppe sind, bildet.

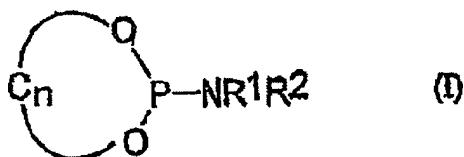
4. Katalysator nach einem der Ansprüche 1-3, worin R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Alkylgruppe stehen.

5. Katalysator nach Anspruch 4, worin R^1 und R^2 beide für eine Methylgruppe stehen.

6. Verfahren zur Herstellung eines Liganden der Formel 1, bei dem man ein Diol der Formel $HO-C_n-OH$ mit n in der oben angegebenen Bedeutung mit $P(N(R^3)_2)_3$, worin R^3 für Methyl oder Ethyl steht, und danach mit R^1R^2NH , worin R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkyaryl- oder Aralkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung eines Liganden der Formel 1, bei dem man ein Diol der Formel $HO-C_n-OH$ mit n in der oben angegebenen Bedeutung mit PCl_3 und danach mit R^1R^2NH , worin R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkyaryl- oder Aralkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, umsetzt.

8. Verfahren zur asymmetrischen (Transfer-)Hydrierung einer olefinisch ungesättigten Verbindung, eines Ketons, eines Imins oder eines Oximderivats in Gegenwart eines Wasserstoffdonators und eines Katalysators, bei dem man einen Katalysator der Formel $ML_aX_bS_c$ verwendet, wobei M für ein unter Rhodium, Iridium und Ruthenium auszuwählendes Übergangsmetall steht, X für ein Gegenion steht und S für einen Liganden steht, a im Bereich von 0,5 bis 3 liegt und b und c jeweils unabhängig voneinander im Bereich von 0 bis 2 liegen, dadurch gekennzeichnet, daß L für einen chiralen Liganden der Formel (I)



steht, wobei C_n gemeinsam mit den beiden O-Atomen und dem P-Atom einen gegebenenfalls substituierten Ring mit 2-4 C-Atomen bildet, R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für H oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, Alkyaryl- oder Aralkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können.

9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem man eine olefinisch ungesättigte Verbindung, ein Keton oder ein Imin einer asymmetrischen (Transfer-)Hydrierung unterwirft.

10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem C_n für eine chirale C4-Kette, die weitgehend eine spezielle Konfiguration aufweist, steht.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem C_n gemeinsam mit den beiden O-Atomen und dem P-Atom einen 7-gliedrigen Ring mit 4 C-Atomen, die paarweise Teil einer Arylgruppe oder einer Naphthylgruppe sind, bildet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-11, bei dem man die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels durchführt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-11, bei dem man die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung in Gegenwart einer ionischen Flüssigkeit durchführt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-13, bei dem man den Wasserstoffdonator aus der Gruppe Wasserstoff, Isopropanol und einer Mischung von Ameisensäure und Triethylamin auswählt.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-14, bei dem man die asymmetrische (Transfer-)Hydrierung bei einem Druck zwischen 0,1 und 10 MPa durchführt.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-15, bei dem man ein Olefin, Keton oder Imin verwendet, das an anderer Stelle im Molekül ein chirales Zentrum enthält.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-16, bei dem man den Katalysator in situ herstellt.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-17, bei dem das Substrat und/oder das Produkt eine Aufschämmung mit dem Lösungsmittel bildet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen