

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Oktober 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/076997 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07F 9/50,
17/02, C07C 29/145

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00808

(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Januar 2002 (25.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 101 05 104.2 5. Februar 2001 (05.02.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARLT, Dieter [DE/DE]; Papenhauser Str. 10, 32657 Lemgo (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Erklärung gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING NON-CHIRAL ORGANIC COMPOUNDS CONTAINING OPTICALLY ACTIVE HYDROXY GROUPS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NICHT-CHIRALEN UND OPTISCH AKTIVEN HYDROXY-GRUPPEN ENTHALTENDEN ORGANISCHEN VERBINDUNGEN

(57) Abstract: Non-chiral and in particular optically active alcohols are produced from a carbonyl compound using hydrogen in the presence of a catalyst, a base and optionally a diamine. The method is advantageous if a catalyst containing both a support-bound Ru(II)-complex-bisphosphine ligand and a diamine ligand is used.

(57) Zusammenfassung: Nicht-chirale und insbesondere optisch aktive Alkohole werden aus einer Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, einer Base und gegebenenfalls eines Diamins in vorteilhafter Weise hergestellt, wenn man einen Katalysator verwendet, der sowohl einen trägergebundenen Ru(II)-Komplex-Bisphosphinliganden als auch einen Diaminliganden enthält.

WO 02/076997 A1

Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen und optisch aktiven Hydroxygruppen enthaltenden organischen Verbindungen

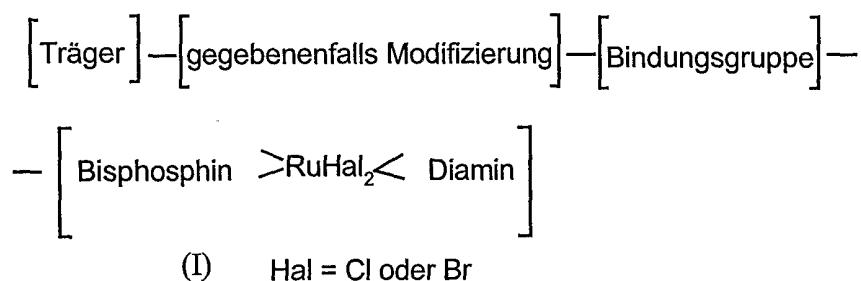
- 5 Hydroxygruppen enthaltende organische Verbindungen, auch in optisch aktiver Form, sind wichtige Zwischenprodukte, beispielsweise zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, Pflanzenschutzmitteln, Riechstoffen und flüssigkristallinen Substanzen.
- 10 Aus der EP-A 718 265 ist ein Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen und optisch aktiven Alkoholen bekannt, bei dem man eine Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines homogenen Katalysators, einer Base und einer Stickstoff enthaltenden organischen Verbindung umsetzt. Bei dem homogenen Katalysator kann es sich z.B. um einen Ruthenium-Komplex mit Phosphinliganden handeln, bei 15 der Base um ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid und bei der Stickstoff enthaltenden organischen Verbindung um ein Amin.
- 20 Nachteilig bei diesem Verfahren ist der Einsatz eines homogenen Katalysators, was die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und die Herstellung von nicht mit Katalysatoren oder deren Bestandteilen verunreinigten Produkten erschwert. Außerdem ist die Wiedergewinnung des wertvollen Katalysators oder seiner Bestandteile, wenn überhaupt, nur mit hohem technischen und wirtschaftlichen Aufwand möglich. Schließlich ist es schwierig, Verfahren unter Verwendung von homogenen Katalysatoren kontinuierlich durchzuführen.
- 25 Homogene Katalysatoren zeichnen sich durch hohe Selektivitäten und Aktivitäten aus, die von entsprechenden heterogenen Katalysatoren i.a. nicht erreicht werden.
- 30 Es musste deshalb damit gerechnet werden, dass auch im vorliegenden Fall beim Übergang von homogenen zu heterogenen Katalysatoren eventuelle Vorteile, z.B. hinsichtlich Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, Reinheit des hergestellten Pro-

- 2 -

dukts, Katalysatorrückgewinnung und kontinuierliche Reaktionsführung, nur verbunden mit gravierenden Nachteilen, z.B. hinsichtlich Selektivität und Aktivität, realisiert werden können.

- 5 Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen und optischen aktiven Alkoholen gefunden, bei dem man eine Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, einer Base und gegebenenfalls eines Diamins umsetzt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man als Katalysator einen trägergebundenen Ru(II)-Phosphin-Diamin-Ru-Komplex-Katalysator der Formel (I) einsetzt.

10



- Vor kurzem (Synlett 2000, No. 5 680-682), ist ein Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Ketonen bekannt geworden, das unter Verwendung einer heterogenen Katalysatorkomponente durchgeführt wird, die in der Hauptkette eingebaute BINAP-Strukturelemente enthält. Es handelt sich dabei um ein oligomeres Diisocyanataddukt mit der Bezeichnung "Poly-NAP" (siehe dazu Tetrahedron Letters 41 15 (2000), 643-646), das von den erfindungsgemäß verwendeten Katalysatoren, die trägergebundene Bisphosphin-Diamin-Ru(II)-Komplexe enthalten, deutlich unterscheiden ist. Die erfindungsgemäß verwendeten, trägergebundenen Katalysatoren sind z.B. im Unterschied zu Poly-NAP in allen Lösungsmitteln unlöslich. Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass aufgrund der Vielfalt der chiralen Bisphosphine, die für den Aufbau trägergebundener Katalysatoren infrage kommen, eine Vielzahl von unterschiedlichen heterogenen 20 Bisphosphin-Komponenten zur Verfügung gestellt werden kann, um in Kombination 25

- 3 -

mit den Amin-Komponenten des Katalysatorsystems die optimale Verfahrensweise für das jeweilige Substrat zu erreichen.

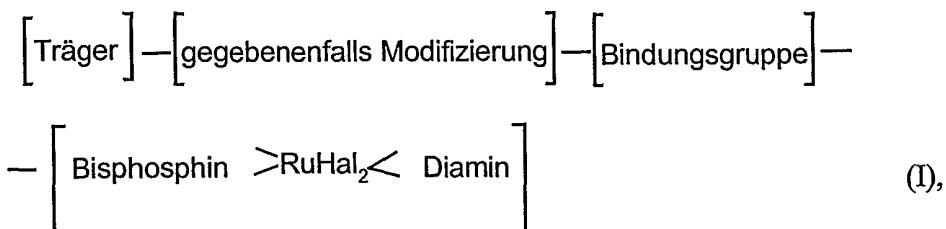
Katalysatoren, die trägergebundene Bisphosphinliganden enthalten und die als Vor-
5 stufen für die erfindungsgemäß verwendeten, neuen Katalysatoren in Frage kommen,
sind bekannt oder können analog zur Herstellung der bekannten erhalten werden
(siehe z.B. J. Org. Chem. 63, 3137 (1998), GB-A 96-19684, EP-A 496 699, EP-A
496 700, EP-A 728 768, J. Mol. Catal. A 107 (1-3), 273 (1996) und 13th International
Conference on Org. Synth., Warsaw, July 1-5, 2000, Book of Abstracts, PB-4, S.
10 227).

Ein Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen Alkoholen unter Verwendung sol-
cher Katalysatoren in Gegenwart von Aminen und einer Base ist bisher jedoch nicht
in Betracht gezogen worden.

15

Erfindungsgemäß werden Alkohole durch Umsetzung einer Carbonylverbindung mit
Wasserstoff in vorteilhafter Weise erhalten, wenn man die Hydrierung unter Ver-
wendung eines Katalysators der Formel (I) in Gegenwart einer Base ausführt.

20



wobei

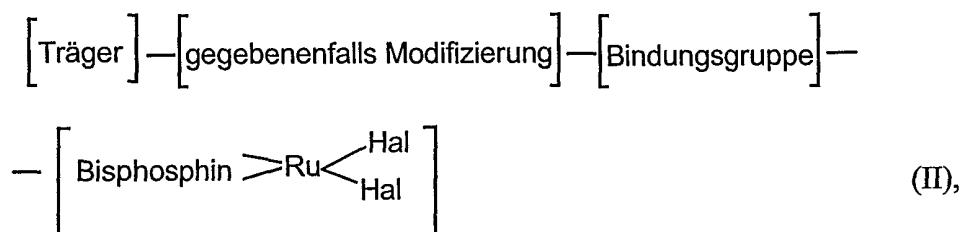
Hal Chlor oder Brom

25

bedeutet.

- 4 -

Es ist auch möglich, die Hydrierung unter Verwendung eines trägergebundenen, unlöslichen Katalysators der Formel (II) auszuführen, wenn während der Hydrierung gleichzeitig sowohl eine Base als auch ein Diamin im Reaktionsgemisch vorhanden
5 sind. In diesem Falle wird ein Katalysator der Formel (I) *in situ* gebildet.



wobei

10 **Hal** Chlor oder Brom

bedeutet.

Bevorzugt werden jedoch erfindungsgemäß Katalysatoren der Formel (I) verwendet,
15 die bereitsträgergebundene Ru(II)-Komplexe enthalten, die jeweils sowohl Bisphosphin- als auch Diamin-Liganden enthalten.

Als Träger für die erfindungsgemäß einzusetzenden Katalysatoren kommen anorganische Materialien, z.B. Kieselgele, und organische Materialien, z.B. vernetzte
20 Polymere, in Frage.

Als anorganische Träger seien beispielsweise genannt: Silicate oder Metalloxide in Pulverform mit einer durchschnittlichen Partikelgröße zwischen 10 nm und 2000 µm, vorzugsweise 10 nm und 500 µm. Die Partikel können sowohl kompakt als auch
25 porös sein, wobei im letzteren Falle die innere Oberfläche zwischen 1 und 1200 m² liegt. Als Beispiele für oxidische Träger seien SiO₂, TiO₂, ZrO₂, MgO, WO₃, Al₂O₃,

- 5 -

und La₂O₃ genannt, für Silicate Kieselgele, Tonerden, Zeolithen und poröses Glas (Controlled Pore Glass). Bevorzugte Träger sind Kieselgele und Aluminiumoxide.

Als organische Träger des Katalysators dienen beispielsweise vernetzte Perl-
5 polymerivate, die durch Suspensionspolymerisation unter Zusatz von bifunktionellen Monomeren aus Styrol, Acryl- oder Methacrylsäureestern oder (Meth)acrylamiden erhalten werden können.

Um eine Anbindung der Bisphosphinliganden zu ermöglichen, müssen die Träger
10 reaktive Gruppen enthalten. Dafür kommen z.B. primäre und sekundäre Aminogruppen, Hydroxyl-, Carboxyl- und Isocyanat-Gruppen in Betracht sowie reaktives Halogen enthaltende Gruppierungen wie benzylisches Chlor oder Brom(ar)alkyl.

Solche Gruppierungen können bereits bei der Herstellung des Perlpolymerisates
15 durch Verwendung von funktionellen Comonomeren wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylsäure-(2-hydroxyethylester), Acrylsäure-(2-methyl-2-isocyanato-propylester) oder durch nachfolgende Modifizierung des Trägers, z.B. durch Chlorierung des vernetzten Polstyrolperlpolymerisates, an die sich gegebenenfalls eine weitere Funktionalisierung wie z.B. Verseifung und Polyether-Pfropfung anschließen kann. Die Herstellung solcher Polymerivate mit reaktiven Gruppen ist bekannt.
20

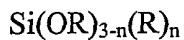
Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Modifizierung des Trägers so zu gestalten,
dass zwischen Träger und Bisphosphin ein größerer Abstand gehalten wird, vor-
25 teilhaft ist ein Abstandshalter, der aus einer Alkylen- oder Aralkylen- oder einer Al-
kylenoxy-Kette gegebenenfalls mit eingebauten Ester-, Ether-, Amid-, Urethan- oder
Harnstoff-Gruppierungen besteht und mindestens 6, bevorzugt mindestens 12 Atome
zwischen Träger und Bisphosphin umfasst.

30 Die anorganischen Träger - insbesondere Kieselgele - können durch Umsetzung mit Kieselsäureestern oder Chlorsilanen, die jeweils geeignete funktionelle Gruppen ent-

- 6 -

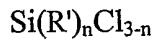
halten, in an sich bekannter Weise modifiziert werden, um für die gewünschte Verknüpfung geeignete Reaktivgruppen wie z.B. Aminogruppen einzuführen. Als Verbindungen, die für eine solche Modifizierung in Betracht kommen, seien beispielweise genannt 3-Aminopropyl-triethoxysilan, Trichlorvinylsilan und 3-Mercaptopropyl-trimethoxysilan.

Es ist auch möglich den anorganischen Träger mit geeigneten modifizierten Bisphosphinderivaten direkt zu den erfundungsgemäßen, fixierten Bisphosphin-
10 (derivaten) umzusetzen. Für diese Modifizierung werden Bisphosphinderivate einge-
setzt, die funktionelle Gruppen der Formel



oder

15



enthalten,

20

wobei

R für Alkyl,

R' für Alkyl oder Alkoxy und

25

n für 0 - 2 stehen.

Die Umsetzung erfolgt analog zu bekannten Modifizierungen von Kieselgelen mit Chlorsilanen bzw. Kieselsäureestern.

30

- 7 -

Für die Herstellung der erfindungsgemäß eingesetzten Katalysatoren werden chelatbildende Bisphosphine verwendet, die funktionelle Gruppen enthalten, die eine kovalente Bindung mit reaktiven Gruppierungen an einem geeigneten oder geeignet modifizierten, unlöslichen Träger erzeugen können.

5

Als funktionelle Gruppen der Bisphosphinderivate, die zur Verknüpfung mit den reaktiven Gruppierungen der zuvor beschriebenen, gegebenenfalls entsprechend modifizierten Träger eingesetzt werden, seien beispielsweise genannt: aromatisch oder (ar)aliphatisch gebundene primäre oder sekundäre Aminogruppen, aromatisch oder 10 (ar)aliphatisch gebundene Hydroxylgruppen, Carboxyl- und Isocyanat-Gruppen sowie aromatisch gebundene Chlormethyl- und Chlorsulfonyl-Gruppen.

Besonders geeignet sind (co)polymerisationsfähige Gruppierungen wie z.B. aromatische Vinylgruppen, (Meth)acrylsäureester- oder (Meth)acrylamid-Gruppen.

15

Die Verknüpfung kann sowohl mit entsprechend funktionalisierten Bisphosphinen als auch mit den analogen Bisphosphinoxiden ausgeführt werden. Bei Verwendung von Chlorsulfonyl- oder Chlormethylgruppen ist die Ausführung auf der Bisphosphinoxidstufe, um Nebenreaktionen zu vermeiden, obligatorisch.

20

Im Falle der Verknüpfung mit dem polymeren Träger auf der Phosphinoxid-Stufe ist es notwendig, nachfolgend das trägergebundene Bisphosphinoxid in an sich bekannter Weise mit Silanen in Gegenwart von tertiären Aminen zum polymergebundenen Bisphosphin zu reduzieren.

25

Dementsprechend werden beispielsweise bindungsfähige funktionelle Gruppen enthaltende Derivate von 1,2-Bis(diphenylphosphino-)ethan, 1,2- und 1,3-Bis(diphenylphosphino-)propan, (Phenyl-1,2-diyl)bis(diphenylphosphin), Pyrrolidin-3,4-diyl)-bis(diphenylphosphin) (unmodifiziert), und insbesondere zur Herstellung von enantioselektiv wirksamen Katalysatoren Derivate mit bindungsfähigen funktionellen Gruppen der chiral einheitlichen chelatbildenden Bisphosphine Di-

- 8 -

pamp, Prophos, Norphos, Chiraphos, Deguphos (unmodifiziert), Diop, ModDiop, Bppm, ModBppm, Duphos und BppfOH (unmodifiziert), verwendet (zu der Bedeutung der Abkürzungen siehe Handbook of Enantioselective Catalysis, Ed. H. Brunner, W. Zettlmeier, VCH Verlag Weinheim, 1993).

5

Besonders bevorzugt werden zur Verknüpfung geeignete Gruppen enthaltende Derivate atropisomerer Bisphosphine, insbesondere in chiral einheitlicher Form, als Bausteine für die erfindungsgemäßen Katalysatoren benutzt. Hier seien beispielsweise bindungsfähige funktionelle Gruppen enthaltende enantiomerenreine Derivate von
10 2,2'-Bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthylen wie 5,5'-Diamino-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, 7,7'-Dihydroxy-2,2'-bis(di-(m-xylyl)phosphino(-1,1'-binaphthyl, 4-(2,2'-bis(diphenylphosphinol)-1,1'-binaphth-6-yl)butansäure, 4-(2,2'-bis(diphenylphosphinol)-1,1'-binaphth-6-yl)butanol oder zur Verknüpfung mit geeigneten Trägern befähigte Gruppen enthaltende Derivate von mindestens in 6,6'-
15 Position substituierten (Biphenyl-2,2'-diyl)bis(diarylphosphinen), (Biphenyl-2,2'-diyl)bis(dicycloalkylphosphinen) oder Biphenyl-2,2'-diyl)bis(dihetarylphosphinen), wie beispielsweise (6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin), (6-Hydroxy-6'-methoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(di-(m-xylyl)phosphin, (6,6'-Dihydroxy-biphenyl-2,2'-diyl)bis(dicyclohexylphosphin) und (6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl)-
20 bis(di-thien-2-ylphosphin) aufgeführt.

Man kombiniert nun gegebenenfalls modifiziertes Trägermaterial und modifizierte Phosphine so, dass beide Komponenten eine chemische Bindung untereinander eingehen können. Eine Komponente kann z.B. COOH-Gruppen und die andere Komponente NH₂-Gruppen enthalten, die unter der Entstehung von -CO-NH-Bindungen miteinander reagieren können. Je nach gewählter Kombination von reaktiven Gruppen können verschiedenartige Bindungen realisiert werden, z.B. außer -CO-NH- auch -CO-NR-, CO-O-, -O-, -OCONH-, -NH-CO-NH, -O-CO-NR- und -O-CO-O-. Die Methoden, entsprechend reaktive Stoffe an Träger zu koppeln, sind bekannt.

30

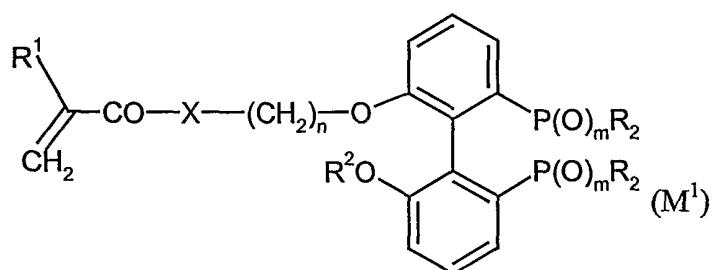
- 9 -

Eine besonders bevorzugte Verknüpfungsmethode besteht darin, eine radikalische Polymerisation eines Bisphosphin(oxid)s, das eine polymerisationsfähige Gruppe besitzt, in Gegenwart eines Kieselgels auszuführen, das SH-Gruppen enthält.

- 5 Derartige SH-gruppenhaltige Kieselgele sind bekannt und werden durch Modifizierung von Basiskieselgelen z.B. durch Umsetzung mit 3-Mercaptopropyl-trimethoxysilan unter saurer Katalyse erhalten.

Bei dieser Vorgehensweise ist die Belegungsdichte der Partikeloberfläche mit Katalysatorgruppierungen über den leicht einstellbaren Gehalt an SH-Gruppen auf dem Trägermaterial gut zu steuern. Zugleich ist es mit dieser Methode möglich, auch mit einer Polymerisationsreaktion eine hohe Bindungsausbeute, bezogen auf eingesetztes monomeres Bisphosphin(oxid), und eine hohe Belegungsdichte an fixierten Liganden zu erhalten. Heterogene Komplexkatalysatoren, die auf diese Weise hergestellt werden, zeichnen sich außerdem durch eine hohe Druckstabilität aus, die vor allem für den Einsatz in kontinuierlichen Verfahren eine wichtige Eigenschaft ist.

Für diese Ausführungsart der Herstellung der neuen Katalysatoren für das erfundungsgemäße Verfahren eignen sich Bisphosphin(oxid)e mit polymerisationsfähigen Gruppen, insbesondere die von der Erfindung ebenfalls umfassten Monomere M¹, die nachfolgend formelmäßig beschrieben werden:



- 10 -

In der Formel M¹

steht

5 R für Phenyl, 2- oder 3- oder 4-Methylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl, 3,5-Di-tertbutylphenyl oder Cyclohexyl,

R¹ steht für Wasserstoff oder Methyl,

10 X für O oder NH,

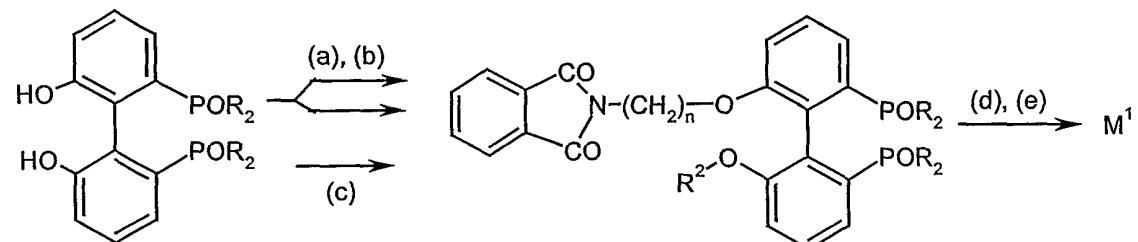
R² steht für Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n- oder i-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, n-Heptyl oder n-Octyl,

15 n steht für eine Zahl von 2 bis 12,

m steht für Null oder 1, vorzugsweise 1.

Die Herstellung eines Bisphosphinoxids, das durch die Formel M¹ beschrieben wird
20 (wobei m = 1 ist), erfolgt beispielsweise gemäß Schema 1:

Schema 1



25

(a): R¹-Hal (Hal=Br, I)/K₂CO₃/DMF, 80° oder N- ω -Br-alkyl-phthalimid/ K₂CO₃/DMF, 80°

- 11 -

- (b): N- ω -Bromalkyl-phthalimid/K₂CO₃/DMF, 80° oder R¹-Hal(Hal = Br, I)
- (c): N- ω -Bromalkyl-phthalimid/ R¹-Hal(Hal = Br, I)/K₂CO₃/DMF, 80°
- (d): N₂H₄, EtOH, reflux/HCl, H₂O
- (e): CH₂ = CR₁COCl/NaOH/CH₂Cl₂H₂O.

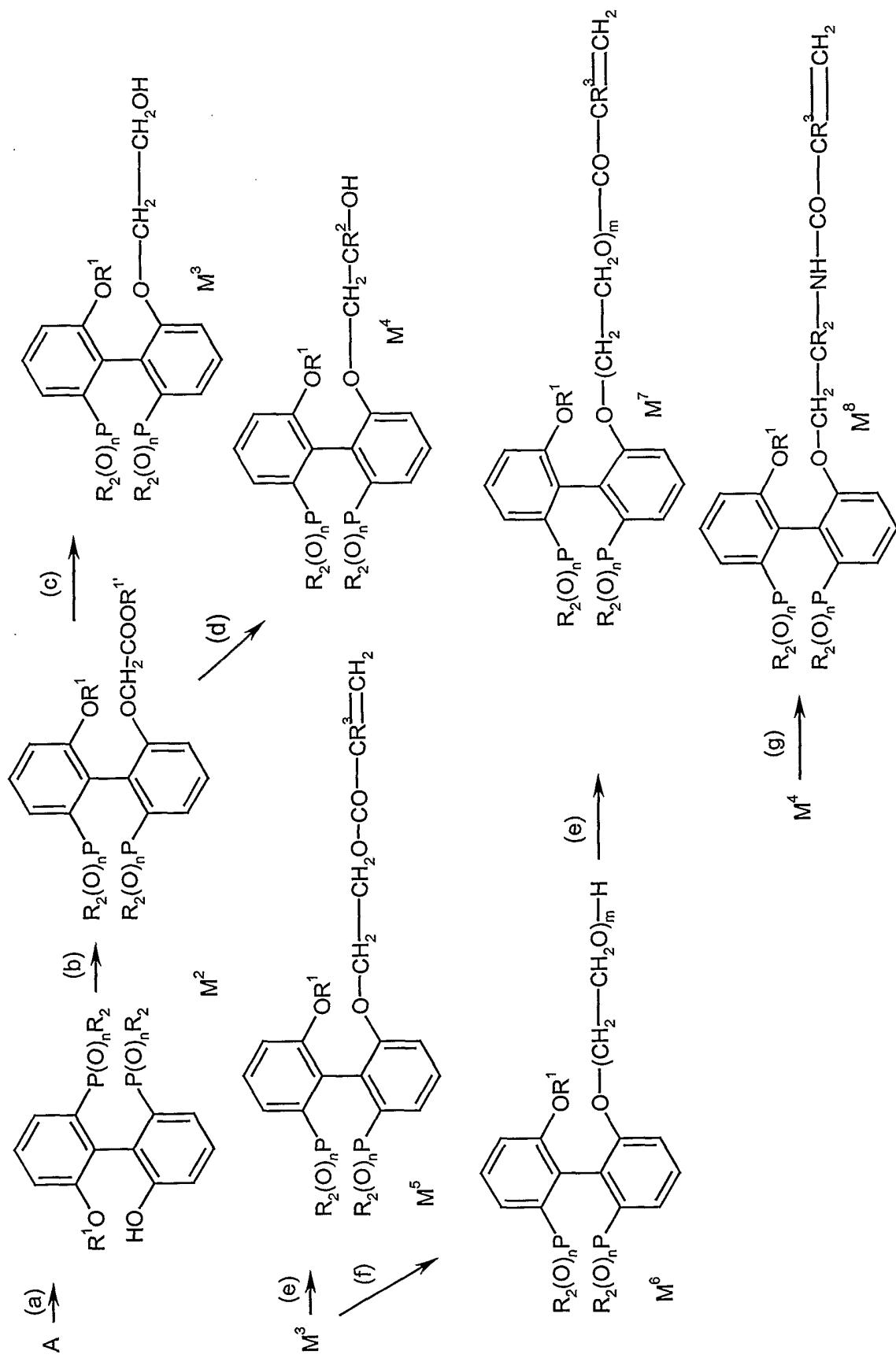
5

Beide Synthesealternativen sind verwendbar, bevorzugt ist die einstufige, gemischte Alkylierung (c).

10 Eine weitere bevorzugte Gruppe von Monomeren leitet sich von neuen Bisphosphin(oxiden) der Formel M² ab, deren Herstellung und weitere Umsetzungen in Schema 2 dargestellt ist.

- 12 -

Schema 2



- 13 -

A steht in Schema 2 für (R)- oder (S)-(6,6'-Dihydroxy-biphenyl-2,2'-diyl)bis(di-phenylphosphin) oder deren Bisphosphinoxide, vorzugsweise für die Bisphosphinoxide.

5 In den Formeln des Schema 2 stehen

R für Phenyl, 2- oder 3- oder 4-Methylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl, 3,5-Ditert. butylphenyl oder Cyclohexyl,

10 R^{1'}, R¹ und R² unabhängig voneinander für C₁- bis C₈-(Cyclo)Alkyl with Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i- oder sec. Butyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, Cyclohexyl, n-Heptyl und n-Octyl.

R³ steht für H oder CH₃, n für 1 oder Null, m für 2-100, vorzugsweise 2-60.

15

Legende zu Schema 2:

- (a): R¹ Br/K₂CO₃/DMF, 80°;
- (b): BrCH₂COOR¹/K₂CO₃/DMF, 80°;
- 20 (c): LiAlH₄, THF/ggf. nachfolgend H₂O₂, CH₂Cl₂;
- (d): R²MgX (X=Br oder J), THF;
- (e): CH₂=CR³COCl, Base
- (f): Ethylenoxid, R¹ONa(kat.);
- (g): CH₂=CR³CN, H₂SO₄.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln M¹, M², M³, M⁴, M⁵ und M⁶ sind von der Erfindung ebenfalls umfasst.

30 Die polymerisationsfähigen Monomeren M⁵ und M⁶ sind jeweils Mischungen von Diastereomeren, die durch die beschriebene Verknüpfung mit entsprechend funktio-

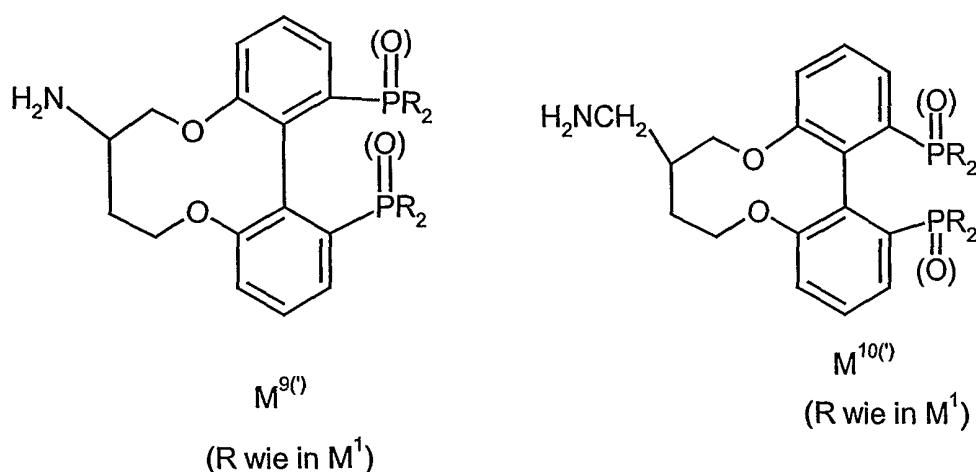
- 14 -

nalisierten Trägern zu wertvollen Katalysatoren führen, die in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden.

Gewünschtenfalls können diese Mischungen nach bekannten Verfahren, z.B. durch
5 fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch, in die einzelnen Stereoisomeren aufgetrennt und in die entsprechenden Katalysatoren umgewandelt werden.

Das überbrückte Bisphosphinoxid der Formel M² ist ein wertvolles Zwischenprodukt, das durch Epoxidation oder Dihydroxylierung in entsprechend funktionalisierte
10 Derivate umgewandelt werden kann, die nach Verknüpfung mit geeigneten Trägern, z.B. Amino- oder Carboxyl-Gruppen enthaltenden Reaktivharzen, zu erfindungsge- mäßen Katalysatoren führen.

In gleicher Weise können die Aminogruppen enthaltenden Bisphosphoxide M9 und
15 M¹⁰ verwendet werden. Es kann vorteilhaft sein, die entsprechenden Bisphosphine M^{9'} und M^{10'}, die ebenfalls von der Erfindung umfasst sind, für die Verknüpfung mit entsprechend funktionalisierten Trägern einzusetzen, weil die in bekannter Weise durch Reduktion mit Trichlorsilan zugänglichen monomeren Bisphosphine vielseitiger verwendet werden können als ein in bestimmter Weise fixiertes
20 Phosphin.



- 15 -

Es hat sich gezeigt, dass nicht nur Katalysatoren der Formel (I), die die Bausteine M⁹ oder M¹⁰ enthalten, hervorragende Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von (einfachen) Ketonen sind, sondern vielmehr auch, dass ihre Vorstufen der Formel (II) überraschenderweise als hervorragend selektiv und aktiv wirkende Hydrier- 5 oder Isomerisierungs-Katalysatoren für andere Substrate, wie z.B. β-Ketacarbon- säureester, α,β-ungesättigte Carbonsäuren oder bestimmte Allylamine in an sich be- kannter Verfahrensweise eingesetzt werden können.

Es liegen dann an einen Träger gebundene Bisphosphine vor.

10

Es sei darauf hingewiesen, dass beliebige Kombinationen von Vorzugsbereichen ebenfalls von der Erfindung umfasst sind.

15

Um zu erfindungsgemäß zu verwendenden heterogenen Ru(II)-Phosphin-Komplex- Katalysatoren der Formel (II) zu gelangen, kann man die an einen Träger gebunde- 15nen Phosphine mit geeigneten Ru(II)-Komplexen umsetzen. Als Ru(II)- Komplexe kommen beispielsweise dafür die Komplexe der Formel

[Ru(aren)X₂]₂,

20

in der

X für Cl oder Br

25

steht,

30

zum Einsatz, wie z.B. (p-Cymol)-ruthenium(II)chlorid, dimer, (siehe J. Org. Chem., 59, 3064, 1994). Insbesondere ist auch der Bis-(2-methallyl-cycloocta-1,5-dien-Ru(II)-Komplex für die Herstellung von Katalysatoren der Formel (II) geeignet, (siehe Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 2, No. 7, S. 565, 1991).

Zur Herstellung von Katalysatoren der Formel (I) wird der heterogene Precursor der Formel (II) in Lösungen des Diamins suspendiert. Als Lösungsmittel werden dafür beispielsweise Dichlormethan, Acetonitril oder DMF verwendet. Man kann 1 bis 10 Äquivalente des Diamins bezogen auf Ru in verdünnter Lösung einsetzen und die Umsetzung unter Schutzgas, vorzugsweise Argon, bei Temperaturen von 5 20°C bis 100°C im Verlauf von etwa 3 bis 48 Stunden ausführen. Der unter Schutzgas abfiltrierte und ausgewaschene Katalysator der Formel (I) kann im Vakuum getrocknet werden und ist lagerstabil.

10 Als Carbonylverbindungen zum Einsatz für das erfindungsgemäße Verfahren kommen z.B. solche der Formel (V) in Frage



15 in der

R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkinyl, für C₂-C₈-Cycloalkyl, für C₆-C₁₂-Aryl oder für C₄-C₁₁-Heteroaryl mit jeweils 20 1 bis 3 Ring-Heteroatomen aus der Gruppe N, O oder S stehen.

25 Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkylreste können gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, Di-C₁-C₁₂-alkylamino-, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₁₂-alkylamino-, Di-C₆-C₁₀-arylamino-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl-, Amid- und/oder Urethan-Gruppen substituiert sein, wobei beispielsweise bis zu 3 gleiche oder verschiedene Substituenten vorliegen können.

30 Aryl- und Heteroarylreste können gegebenenfalls mit C₁-C₁₂-Alkyl-, Di-C₁-C₁₂-alkylamino-C₁-C₁₂-alkyl-, Halogen-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, C₂-C₁₂-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkinyl-, Halogen-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₁₂-Alkoxy-, C₆-C₁₀-Aralkoxy-, Hydroxy-, Carboxyl-, C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl-, Amid- und/oder

Urethangruppen substituiert sein, wobei beispielsweise bis zu 3 gleiche oder verschiedene Substituenten vorliegen können.

R¹ und R² können gemeinsam mit der dazwischenliegenden CO-Gruppe auch ein
5 Cyclo-C₄-C₁₂-alkylketon bilden, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls wie oben
für R¹ = Alkyl angegeben, substituiert und gegebenenfalls auch ungesättigt sein
kann.

Bei den Alkylgruppen, auch in kombinierten Resten, handelt es sich vorzugsweise
10 um C₁-C₆-Alkylgruppen. Bei den Alkenyl- und Alkinylgruppen, auch in kombinier-
ten Resten, handelt es sich vorzugsweise um C₂-C₄-Alkenyl- bzw. C₂-C₄-Alkinyl-
gruppen.

Bei den Cycloalkylgruppen, auch in kombinierten Resten, handelt es sich vorzugs-
15 weise um C₄-C₇-Cycloalkylgruppen.

Bei den Arylgruppen, auch in kombinierten Resten, handelt es sich vorzugsweise um
C₆-C₁₀-Arylgruppen, bei den Heteroarylgruppen vorzugsweise um solche, die 5 bis 9
Ring-C-Atome enthalten.
20

Bei den Alkoxygruppen in kombinierten Resten handelt es sich vorzugsweise um
C₁-C₆-Alkoxygruppen.

Bei Halogen in kombinierten Resten handelt es sich vorzugsweise um Fluor oder
25 Chlor.

Besonders bevorzugte Alkylgruppen sind:

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, sec.-Butyl, Pentyl,
Hexyl, Heptyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Dibenzylaminoethyl,
30 2-(N-Benzyl-N-methylamino)-ethyl, 2-Ethoxyethyl, Methoxycarbonylmethyl, 2-(N-
Methyl-N-methoxycarbonylamino)-ethyl, Vinyl, Methallyl, Propinyl, Cyclopropyl,

- 18 -

Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methyl-cyclohexyl, Benzyl, Pyridyl-2-methyl und (5-Trifluormethyl-pyridyl-2)-methyl.

Besonders bevorzugte Arylgruppen sind:

- 5 Phenyl, 2-Methylphenyl, 2-Ethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 2-tert.-Butylphenyl,
3-Pentylphenyl, 4-Isobutylphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2-(2-
Dimethylaminoethyl)-phenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl,
3-Vinylphenyl, 4-(Propinyl-1)-phenyl, 4-Benzylphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Fluorophe-
nyl, 2-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxyphenyl, 1-Naphthyl,
10 2-Naphthyl und 2-Indenyl.

Besonders bevorzugte Hetarylgruppen sind:

- Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thienyl, Furyl, Oxazolyl und Indolyl, wo-
bei als Substituenten solche in Frage kommen, die oben bei besonders bevorzugten
15 Arylgruppen genannt worden sind.

Besonders bevorzugte Cyclo-C₄-C₁₂-alkylketone sind:

- Cyclobutanon, Cyclopantanone, Cyclohexanon, 4-Methyl-cyclohexanon, 2-Methyl-
cyclohexanon, 2-tert.-Butyl-cyclohexanon, 4-tert.-Butyl-cyclohexanon, Cyclohexa-
20 non und 2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexanon.

- Als Basen können in das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise Hydroxide
oder Alkoholate von Alkalimetallen oder quaternäre Ammoniumhydroxide eingesetzt
werden. Es handelt sich dabei insbesondere um Lithium-, Natrium- oder Kalium-
hydroxide, Lithium-, Natrium- oder Kalium-C₁-C₄-alkylalkoholate oder Tetra-C₁-
25 C₄-alkylammoniumhydroxide. Besonders bevorzugt sind Kaliumhydroxid, Lithium-
hydroxid, Kaliummethyle, Natriummethyle, Natriumisopropyle, Kalium-tert.-bu-
tylate, Tetramethylammoniumhydroxid und Tetrabutylammoniumhydroxid.

- 30 Für die Herstellung des Katalysators der Formel (I) sind Diamine geeignet, die mit
Ru(II) einen Chelatkomplex bilden können. Beispielsweise seien genannt: 1,2-Dia-

- 19 -

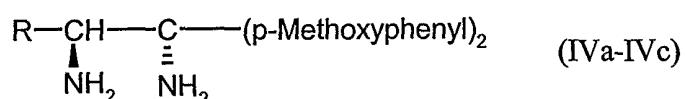
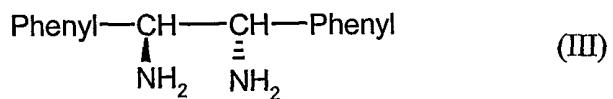
minoethan, 1,2- und 1,3-Diaminopropan, 1,2-Diaminobutan, 2,3-Diaminobutan, 2,3-Diaminopentan, 1,2-Diamino-1,2-diphenylethan, 1,2-Diaminocyclopentan, 1,2-Diaminocyclohexan, 1,2-Diamino-methyl-cyclohexan, 1-Amino-2-N-methylaminoethan und 1-Amino-1-methyl-2-N-methylaminocyclohexan.

5

Bevorzugte, optisch aktive Amine zur Herstellung derträgergebundenen Katalysatoren der Formel (I) sind chiral einheitliche Diamine, insbesondere solche, die sich vom 1,2-Diamino-ethan und vom 1,2-Diaminocyclohexan ableiten und gegebenenfalls C₁-C₈-Alkyl-, C₄-C₈-Cycloalkyl-, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₈-alkyl-, C₂-C₈-Alkenyl-10 und/oder gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl und/oder C₁-C₈-Alkoxy substituierte C₆-C₁₀-Arylgruppen als Substituenten enthalten können.

Besonders bevorzugt werden für die Herstellung der neuen Katalysatoren der Formel (I) die Diamine der Formeln (III) und (IVa-c):

15



20

(IVa): R = CH₃

(IVb): R = CH(CH₃)₂

(IVc): R = CH₂-CH(CH₃)₂

25

Für die erfindungsgemäße Herstellung von optisch aktiven Alkoholen können diese optisch aktiven Amine sowohl als (S,S)-, (R,R)-, (R)- oder (S)-Stereoisomer eingesetzt werden.

- 20 -

Diese Stereoisomeren können auf bekannte Weise oder analog dazu hergestellt werden (siehe z.B. Tetrahedron, Lett. 34 (12), 1905 (1993). Welches optisch aktive Amin in welcher Form in Kombination mit einem bestimmten erfindungsgemäß einzusetzenden Katalysator bei der erfindungsgemäßen Herstellung eines bestimmten 5 optisch aktiven Alkohols optimale Ergebnisse erbringt, kann gewünschtenfalls durch routinemäßige Reihenversuche gemäß der "in situ"-Variante des Verfahrens ermittelt werden.

Bei der Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß der "in situ-Variante" 10 liegt bei diskontinuierlicher Arbeitsweise, z.B. in einem Rührautoklaven, die Menge eines Katalysators der Formel (II), berechnet als Mole Ru(II), pro Mol Carbonylverbindung im Bereich von 1:100 bis 1:100 000. vorzugsweise liegt diese Menge bei 1:200 bis 1:10 000.

15 Das Diamin kann, bezogen auf heterogenen Ru(II)-Phosphin-Komplex-Katalysator(en), (berechnet als Mole Ru(II)) beispielsweise in Mengen von 1:0,5 bis 1:4 eingesetzt werden. Vorzugsweise liegt diese Menge bei 1:1 bis 1:2,5 pro Mol Ru(II). Die Base kann, bezogen auf den heterogenen Ru(II)-Phosphin-Komplex-Katalysator (berechnet als Mole Ru(II)) beispielsweise in Mengen von 0,5 bis 1 000 Äquivalenten 20 eingesetzt werden. Vorzugsweise liegt diese Menge bei 2 bis 40 Äquivalenten Base pro Mol Ru(II).

Wird das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung eines gesondert isolierten bereiteten Katalysators der Formel (I) ausgeführt, kann die Menge des Katalysators 25 (berechnet als Äquivalente Ru(II) pro Mol eingesetzte Carbonylverbindung), 1:100 bis 1:500 000 betragen. Vorzugsweise liegt diese Menge bei 1:1 000 bis 1:200 000.

Im Falle der Verwendung von Katalysatoren der Formel (I) ist ein Zusatz von Diamin zum Reaktionsgemisch bzw. zur Lösung des Substrates nicht notwendig, kann aber zur Steigerung der Lebensdauer des heterogenen Katalysators vorteilhaft sein. 30

- 21 -

Die Menge eines solchen Zusatzes von Diamin liegt im Bereich von 0,01 bis 1,0 Äquivalenten, bezogen auf eingesetzte Mole Ru(II)-Komplex.

Für die eingesetzten Mengen an Base gelten die gleichen Verhältnisse, die oben für
5 die in-situ-Variante angegeben sind.

Es ist vorteilhaft, das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart von Lösungsmitteln durchzuführen. Als Lösungsmittel sind solche geeignet, die mit den eingesetzten Materialien nicht in unerwünschter Weise reagieren und ein ausreichendes Lösevermögen für die eingesetzte Carbonylverbindung und das eingesetzte Amin haben. Beispiele sind aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Hexan und Isooctan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol und die Xylole, halogenhaltige Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, lineare und cyclische aliphatische Ether wie tert.-Butyl-methyl-ether und Tetrahydrofuran, C₁-C₈-Alkyl und C₇-C₁₀-Aralkyl-alkohole wie Methanol,
10 Ethanol, n-Propanol, i-Propanol und Benzylalkohol und dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon.
15

Bevorzugte Lösungsmittel sind C₁-C₄-Alkylalkohole, insbesondere i-Propanol. Es können auch Lösungsmittel-Gemische eingesetzt werden.

20 Man kann ohne Lösungsmittelzusatz arbeiten oder mit Lösungsmittelzusätzen bis hinunter zu einer Substratkonzentration von 1 Gew.-% oder weniger. Vorzugsweise nimmt man soviel Lösungsmittel, dass sich eine Substratkonzentration im Bereich von 10 bis 50 Gew.-% ergibt.

25 Der beim erfindungsgemäßen Verfahren anzuwendende Wasserstoffdruck kann z.B. zwischen 1 und 150 bar betragen. Vorzugsweise liegt er im Bereich von 3 bis 120 bar, insbesondere zwischen 5 und 100 bar.

- 22 -

Die Reaktionstemperatur kann beim erfindungsgemäßen Verfahren z.B. im Bereich von -20 bis +120°C liegen. Vorzugsweise liegt sie in einem Bereich von +15 bis +100°C, insbesondere von +25 bis +100°C.

- 5 Die Reaktionszeit ist abhängig von der Ausführungsform des Verfahrens und den Reaktionsbedingungen. Sie liegt im allgemeinen in einem Bereich von beispielsweise 5 Minuten bis 12 Stunden.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren ist die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches 10 einfach, da man den Katalysator beispielsweise durch Filtration und die im Reaktionsgemisch vorhandenen Basen und Amine mit Hilfe eines Ionenaustauschers entfernen kann. Der isolierte Katalysator kann wiederverwendet werden. Die hergestellten, gegebenenfalls optisch aktiven Alkohole, sind nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nicht mit Katalysatoren oder deren Bestandteilen verunreinigt. 15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch problemlos kontinuierlich durchgeführt werden.

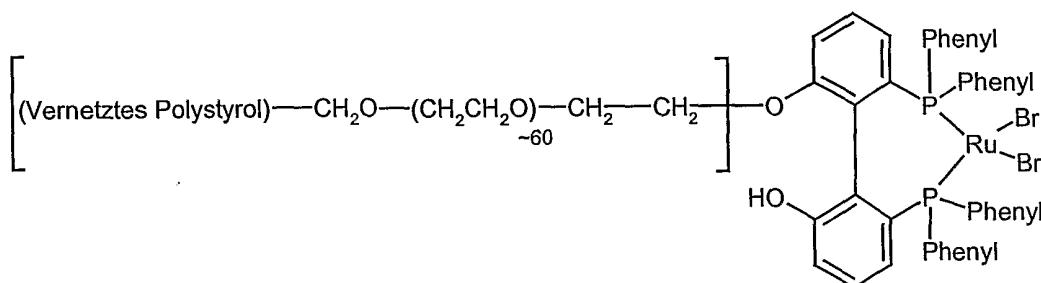
Überraschenderweise zeigt das erfindungsgemäße Verfahren Selektivitäten und Aktivitäten der verwendeten Katalysatoren, die im Bereich der Werte homogener 20 Katalysatoren liegen.

- 23 -

Beispiele

Beispiel 1

- 5 In einem 250 ml Röhrautoklaven wurde eine Lösung von 12 g Acetophenon in 100 ml i-Propanol unter Zusatz von 500 mg eines trägergebundenen Rutheniumkomplexes der Formel (IIa)



10

(IIa)

[S-Atropisomer (Gehalt an Ru: 0,21 mmol/g)]

39 mg (S)-1,1-Di-(p-Anisyl)-3-Methyl-1,2-Diamino-butan und 420 µl einer 0,5-molare Lösung von Kaliumhydroxid in i-Propanol mehrfach unter Gefriertrocknungsbedingungen entgast ("freeze-thaw-cycles") und die Gasphase durch Wasserstoff 15 ersetzt. Anschließend wurde bei 40°C 6 Stunden lang 50 bar Wasserstoff aufgedrückt. Danach wurde unter Schutzgas filtriert, die verbleibende Reaktionslösung mit einem sauren Ionenaustauscherharz behandelt, wobei das Diamin und Kaliumionen gebunden wurden. Nach der Filtration wurde das beladene Austauscherharz mehrfach 20 mit i-Propanol gewaschen und die Produktlösung zusammen mit den Waschphasen wurden destilliert. Es wurden 11,6 g über 99 % reines 1-Phenyl-Ethanol mit einem Gehalt von 90 % an R-Enantiomer erhalten (CSP-HPLC-Analyse).

Der wiedergewonnene, trägergebundene Rutheniumkomplex und das mittels Ionenaustausch abgetrennte und wiedergewonnene Diamin wurden in einem weiteren Her- 25

stellungsverfahren entsprechend Beispiel 1 anstelle von frischem Katalysator und frischem Diamin eingesetzt. Es wurden nahezu identische Ergebnisse erhalten.

Beispiel 2

5

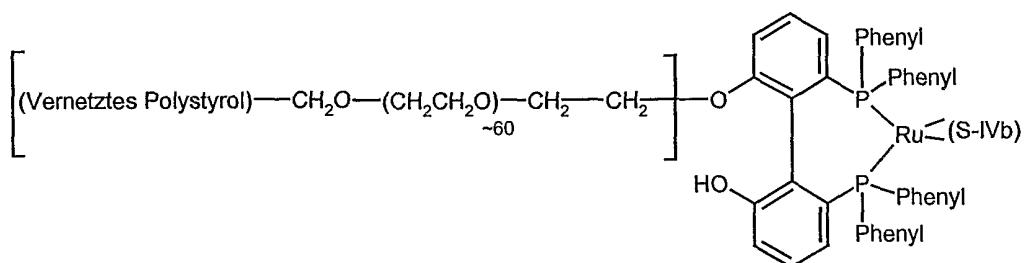
Herstellung des in Beispiel 1 verwendeten Ru-Komplexes

- a) 0,5 g (S)-6,6'-Dihydroxydiphenyl-2,2'-diyl-bis-(diphenylphosphin), hergestellt gemäß WO 93/15090, Beispiel 1, wurden unter Argon in 50 ml wasserfreiem und entgastem Tetrahydrofuran gelöst und eine Suspension von 0,216 g Natriumhydrid in 10 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wurde 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 4 g TentaGel® S-Bromid¹ hinzugefügt und die Mischung weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der vorliegende Feststoff abfiltriert, mit gesättigter wässriger Amoniumchlorid-Lösung und danach dreimal mit je 50 ml wasserfreiem Methanol ausgerührt und abfiltriert. Nach der letzten Filtration wurde das erhaltene Produkt im Vakuum getrocknet.
- b) 800 mg des nach a) erhaltenen modifizierten Trägerharzes und 53 mg Bis-(2-methallyl)-cycloocta-1,5-dien-Ru(II)-Komplex wurden unter Argon in 20 ml wasserfreiem und entgastem Aceton suspendiert und unter Röhren gelöst. Dann wurden 1,38 ml 0,29 molare Bromwasserstofflösung hinzugeführt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend unter Argon filtriert. Der erhaltene Feststoff wurde unter Argon mit Aceton, abschließend mit i-Propanol gewaschen, bis das Filtrat frei von Ruthenium war. Nach dem Trocknen im Vakuum ergab eine Rutheniumanalyse eine Beladung von 0,21 mmol/g.

¹ TentaGel-Reaktivharze (Produkte der Rapp Polymere GmbH, Tübingen, Deutschland), sind Copolymeren, die durch stufenweise Propfung einer vernetzten Polystyrolmatrix mit Polyethylenglykol und Ethylenoxid gemäß EP 187 391 erhalten werden. Sie enthalten frei bewegliche Endgruppen, z.B. im Fall von TentaGel S-Br die Gruppierung CH₂-CH₂-Br.

Beispiel 3

In einem 250 ml Rührautoklaven wurde eine Lösung von 12 g Acetophenon in
 5 100 ml i-Propanol unter Zusatz von 40 mg eines trägergebundenen Rutheniumkom-
 plexes der Formel (Ia)



10

(Ia)

[S-Atropisomer (Gehalt an Ru: 0,20 mmol/g)]

und von 420 µl einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumhydrid in i-Propanol mehrfach
 unter Gefriertrocknungsbedingungen ("freeze-thaw-cycles") entgast und die Gas-
 phase durch Wasserstoff ersetzt. Unter Rühren wurde anschließend bei 40°C bei ei-
 nem Wasserstoffdruck von 40 bar 2 Stunden lang hydriert. Nach Filtration und Aus-
 waschen des als Filterrückstand verbliebenen Katalysators mit 10 ml i-Propanol
 wurde das Filtrat vereinigt mit der Waschlösung, im Vakuum destilliert, wobei
 11,7 g reines 1-Phenyl-ethanol mit einem Gehalt von 90 % an R-Enantiomer erhalten
 wurden (CSP-HPLC-Analyse).

Beispiel 4

Herstellung des in Beispiel 3 verwendeten Katalysators der Formel (Ia)

25

1 g des gemäß Beispiel 2 hergestellten Katalysators der Formel (IIa) wurde unter Argon zu einer entgasten Lösung von 120 mg (S)-1, 1-Di-(p-anisyl)-3-methyl-1,2-

- 26 -

diamino-butan in 20 ml Dichlormethan gegeben und die Mischung unter Röhren 12 Stunden bei 25°C gehalten. Nach Filtration unter Schutzgas wurde der erhaltene Katalysator der Formel (Ia) mit 20 ml Dichlormethan ausgewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

5

Beispiel 5

In drei Rührautoklaven, die zu einer Rührkesselkaskade mit einem effektiven Gesamtvolumen von 1,5 l verbunden wurden, die jeweils einen durch Sintermetallfritten mit einer Porengröße von 10 µm abgesperrten Überlauf enthielten, 10 wurde eine Gesamtmenge von 30 g des nach Beispiel 11 erhaltenen heterogenen Bisphosphin-Diamin-Ru-Komplex-Katalysators – in jeweils gleicher Menge unter Argon in drei abgeschmolzenen Glasampullen abgefüllt – in die Autoklaven eingebracht.

15

Nach Befüllung der zuvor mit Argon gespülten Apparatur mit reinem 2-Propanol und Zuführung von Wasserstoff unter einem Druck von 10 bar wurden die Rührer in Gang gesetzt (wobei die Glasampullen aufgebrochen wurden und der Katalysator suspendiert wurde) und zugleich wurde pro Stunde eine Lösung von 20 g 1-Acetylnaphthalin (1'-Acetonaphone) in 250 ml 2-Propanol, der außerdem 2,3 ml einer 1,0 M Kaliumtert.butylat-Lösung in tert. Butanol zugesetzt waren, kontinuierlich zugepumpt.

Die Reaktionstemperatur wurde bei 25°C gehalten.

25 Analytische Untersuchungen (GC und CSP-HPLC) von Proben, die nach bestimmten Betriebszeiten der Hydrierapparatur erhalten wurden, ergaben nach 10 Stunden kontinuierlichem Betrieb einen Umsatz von 98 % und eine Enantioselektivität von 97 % ee, nach 100 Stunden einen Umsatz von 100 % und eine Enantioselektivität von 98 % ee, nach 240 Stunden kontinuierlicher Betriebszeit einen Umsatz von 99 % 30 und eine Enantioselektivität von 98 % ee für das Hydrierprodukt [1-(α -Naphthyl)-ethanol].

- 27 -

Beispiel 6

4,0 g (S)-(6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphinoxid), 3,65 g
5 Kaliumcarbonat und 5,8 g Cyclohexylbromid wurden zu 70 ml N,N-Dimethyl-
formamid gegeben und die Mischung über einen Zeitraum von 60 Stunden bei 80°C
gerührt. Nach Abkühlen wurde unverändertes (S)-(6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-
diyl)bis(diphenylphosphinoxid) (3,2 g) und anorganische Salze zentriert. Zu der
klaren Lösung des Produktes wurden 100 ml Wasser gegeben und die Mischung
10 dann 3 x mit 30 ml Chloroform extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde
getrocknet, mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt und das Rohprodukt
durch Chromatographie gereinigt (Silikagel Merck 60, Laufmittel: Ethylacetat/-
Methanol/Wasser 75:3:1,5). Es wurden 700 mg reines (S)-(6-Cyclohexyl-oxy-6'-
hydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphinoxid) erhalten.
15 Schmelzpunkt: 159 bis 162°C $[\alpha_D] = -98,7^\circ\text{C}$ ($c = 1,7$, Chloroform).

Beispiel 7

280 mg (S)-(6-Cyclohexyloxy-6'-hydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin-
oxid), 260 mg Kaliumcarbonat und 0,3 ml Bromessigsäuremethylester wurden zu
20 10 ml N,N-Dimethylformamid gegeben. Die Mischung wurde über einen Zeitraum
von 12 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen wurden der Mischung 30 ml
Wasser zugegeben. Danach wurde die Mischung 3 x mit 30 ml Chloroform extra-
hiert. Die abgetrennten organischen Phasen wurden vereinigt über Magnesiumsulfat
25 getrocknet und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt. Nach flash-Chroma-
to graphie an Silikagel wurden 291 mg (S)-(6-Cyclohexyloxy-6'-methoxycarbonyl-
methoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphinoxid) erhalten.
 $[\alpha_D] = -68,1^\circ\text{C}$ ($c = 1,1$, Chloroform).

- 28 -

Beispiel 8

4 g (S)-(6-Cyclohexyloxy-6'-methoxycarbonylmethoxybiphenyl-2,2'diyI)bis-(diphenylphosphinoxid) (analog zu Beispiel 7 hergestellt) wurden in 50 ml trockenem THF
5 gelöst. Das Methyl Grignard Reagenz, das aus 310 mg Magnesiumspänen und 1,76 g Methyliodid in 80 ml THF erhalten wurde, wurde über einen Tropftrichter innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Rühren für 8 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wurden 250 ml Wasser zugesetzt und die Mischung mit 2 N Salzsäure angesäuert und 3 x mit Chloroform (50 ml) extrahiert. Die
10 abgetrennten organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und mittels Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie weiter gereinigt (Silikagel Merck 60, Laufmittel: Ethylacetat/Methanol/Wasser 75:3:1,5). Ausbeute: 3,7 g (S)-[6-Cyclohexyloxy-6'-(2-hydroxy-2-methylpropoxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphindioxid).

15

Beispiel 9

3,7 g (S)-[6-Cyclohexyloxy-6'-(2-hydroxy-2-methylpropoxybiphenyl-2,2'-diyl]-
20 bis(diphenylphosphindioxid) wurden zu 75 ml Acrylnitril gegeben. Über einen Tropftrichter wurden innerhalb von 30 Minuten bei 0 bis 5°C 10 ml konzentrierte Schwefelsäure unter Rühren zu der Lösung gegeben, dann wurde die Mischung für 5 Stunden bei 25°C gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurden 300 ml Wasser zugegeben und die Mischung 3 x mit jeweils 100 ml Chloroform extrahiert. Die abgetrennten organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet
25 und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie gereinigt (Silikagel Merck 60, Laufmittel: Ethylacetat/Methanol/Wasser 75:3:1,5). Ausbeute: 3,3 g von (S)-[6-(2-acrylamido-2-methylpropoxy)-6'cyclohexyloxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphinoxid).

Beispiel 10

- a) 30 g eines YMC-Silikagels mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 20 µmm 3 g 3-mercaptoproxytrimethoxysilan, 0,9 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 0,2 ml Wasser wurden zu 300 ml Toluol gegeben und die Mischung über einen Zeitraum von 8 Stunden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das modifizierte Silikagel filtriert und mit Methylenchlorid/Methanol (1:1) und 2 x mit Methylenchlorid gewaschen und schließlich unter Hochvakuum bei 40°C getrocknet.
- Ausbeute: 31,8 g; Analyse S-Gehalt: 1,2 %.
- b) 30 g des nach Beispiel 10 a) erhaltenen modifizierten Silikagels, 3 g (S)-[6-(10-N-methylacrylamido-decyloxy)-6'-cyclohexyloxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphinoxid), 3 g frisch destilliertes Styrol und 60 mg AIBN wurden zu 50 ml Toluol gegeben. Die Mischung wurde über einen Zeitraum von 12 Stunden bei 60°C gerührt, anschließend wurden 0,4 g 2,2-Methylenbis(6-tert.butyl-4-methylphenol) und 3 ml Bis-trimethylsilylacetamid zugegeben und die Mischung bei 100°C über einen Zeitraum von 4 Stunden gerührt. Nach Abkühlen wurde das gepfropfte Silikagel abfiltriert und nacheinander mit je 30 ml Methylenchlorid, Methylenchlorid/Methanol (1:1), Toluol, Isopropanol und wieder mit Methylenchlorid gewaschen. Das gepfropfte Silikagel wurde dann im Hochvakuum bei 40°C getrocknet.
- Ausbeute: 34,4 g; Analyse P-Gehalt: 0,31 % ≈ 0,050 mmol Diphosphinoxid/g Silikagel.
- c) 30 g des nach Beispiel 10 b) erhaltenen modifizierten Silikagels, 15,5 ml Tributylamin und 3,85 ml Trichlorsilan wurden unter Argonatmosphäre zu 100 ml Xylol gegeben. Die resultierende Mischung wurde unter Rühren für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Silikagel abgefiltert (alle Operationen wurden unter Argon durchgeführt). Abschließend wurde das Silikagel in 100 ml Dichlormethan

- 30 -

subspendiert und der Mischung unter Rühren 30 ml einer 4 N wässrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Diese Mischung wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Silikagel erneut abfiltriert und mit jeweils 100 ml Dichlormethan/Methanol (1:1) Toluol, Isopropanol und schließlich Dichlormethan gewaschen. Das modifizierte Silikagel wurde im Hochvakuum bei 40°C getrocknet.
5 Ausbeute: 29,7 g; Analyse P-Gehalt: 0,32 %, Δ 0,051 mmol Diphosphin/g Silikagel.

10 **Beispiel 11**

29,7 g des nach Beispiel 10 c) erhaltenen Silikagels und 1,176 g [RuCl₂(η^6 -benzol)] (= 2,35 mmol) wurden unter Argon zu 150 ml entgastem DMF gegeben. Dann wurde die Mischung unter Rühren für 24 Stunden auf 80°C erhitzt, nach Abkühlen auf 25°C 15 wurde das Solvenz mit Hilfe einer Kanüle und eines Spritzenfilters mit einer Porengröße von 20 µm filtriert und dann das Silikagel 5 x mit 100 ml DMF gespült. Dann wurde eine Lösung von 2,45 g (= 11,42 mmol) von (S,S)-1,2-Diphenyl-ethylendiamin in 150 ml entgastem DMF unter Rühren zu der Mischung gegeben und für 24 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Silikagel abfiltriert 20 und 7 x mit 50 ml DMF und 7 x mit 50 ml Dichlormethan gewaschen. Dann wurde der immobilisierte Katalysator unter Hochvakuum bei 40°C für 12 Stunden getrocknet.

Ausbeute: 30,0 g.

25 **Beispiel 12**

a) 3,35 g (S)-(6-cyclohexyloxy-6'-hydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphinoxid) (hergestellt analog zu Beispiel 6), 2,0 g N-(10-bromodecyl)-phthalimid und 3,2 g Kaliumcarbonat wurden zu 70 ml N,N-Dimethyl-formamid gegeben und die Mischung für 60 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach 30 Abkühlen wurden 100 ml Wasser zugegeben und die Mischung 3 x mit 30 ml

Chloroform extrahiert. Die abgetrennten organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt. Analog zu der bekannten Gabrielsynthese von Aminen wurde das erhaltene Rohprodukt (4,8 g) durch Behandlung mit Hydrazinhydrat, Salzsäure und schließlich Natronlauge in (S)-[6-(10-aminodecyloxy)-6'-cyclohexyloxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphinoxid) überführt. Nach chromatographischer Reinigung (Silikagel Merck 60, Laufmittel: Ethylacetat/Methanol/Wasser 75:3:1,5), betrug die Ausbeute an reinem Produkt 3,2 g.

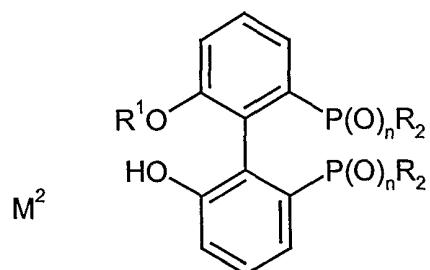
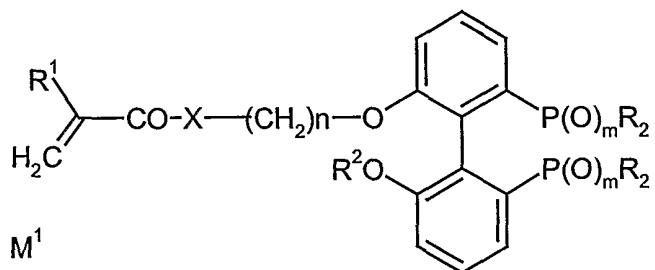
- 10 b) Das erhaltene reine Produkt (3,2 g) wurde in 100 ml Chloroform gelöst und die Lösung mit 0,6 g Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen auf 0 bis 5°C wurde diese Lösung über einen Zeitraum von 20 Minuten mit Hilfe eines Tropftrichters mit einer Lösung von 0,4 g Methacryloylchlorid in 10 ml Chloroform versetzt. Dann wurde die Mischung über einen Zeitraum von 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, anschließend mit 100 ml Chloroform versetzt und die Mischung mit 50 ml wässriger 2 N Salzsäure und 50 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt.
Ausbeute: 3,0 g (S)-[6-(10-N-Methacryloylamido-decyloxy)-6'-cyclohexyloxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphinoxid).

Patentansprüche

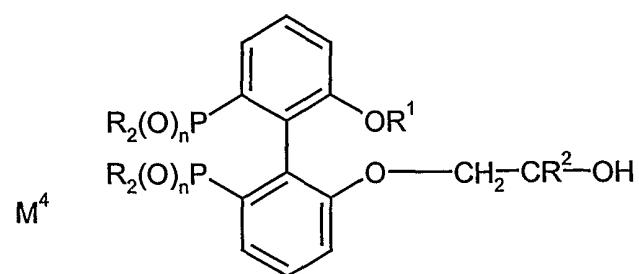
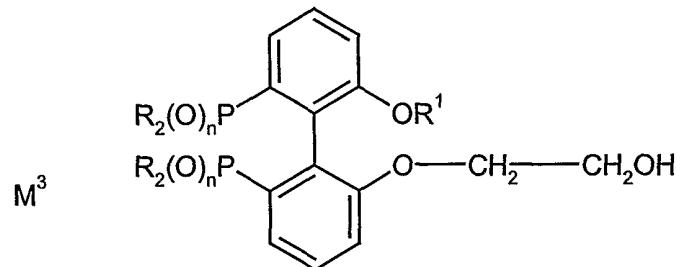
1. Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen oder optisch aktiven Alkoholen, bei dem man eine Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, einer Base und gegebenenfalls eines Diamins umsetzt, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator einen Ru(II)-Komplex verwendet, der sowohl einen trägergebundenen Bisphosphinliganden als auch einen Diaminliganden enthält.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator aus einem trägergebundenen Precursor und einem Diamin *in situ* gebildet wird.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Katalysator verwendet wird, der sowohl einen chiral einheitlichen, trägergebundenen Bisphosphinliganden als auch einen chiral einheitlichen Diaminliganden enthält.
- 20 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator einen atropisomeren Bisphosphinliganden enthält.
- 25 5. Ru(II)-Komplex-Katalysator, dadurch gekennzeichnet, dass der Ru-Komplex einen trägergebundenen Bisphosphinliganden und einen Diaminliganden enthält.
6. Ru(II)-Komplex-Katalysator, dadurch gekennzeichnet, dass der Ru-Komplex durch Verknüpfung eines SH-Gruppen enthaltenden, anorganischen Trägers mit einem polymerisationsfähigen Bisphosphin(derivat) erhalten wurde.

- 33 -

7. Verbindungen der Formeln M¹, M², M⁵, M⁶, M⁷, M⁹, M^{9'}, M¹⁰ und M^{10'}

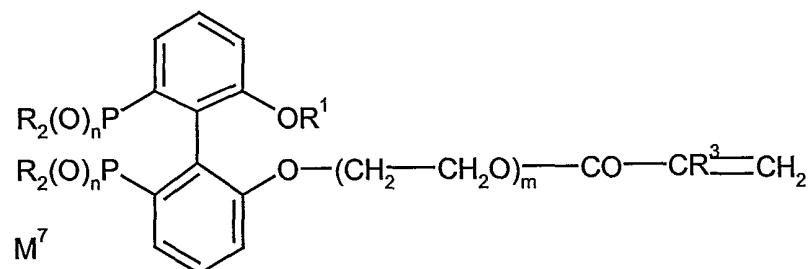
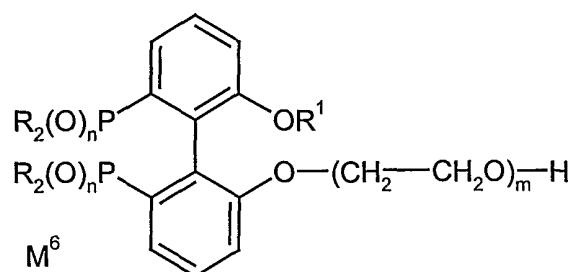
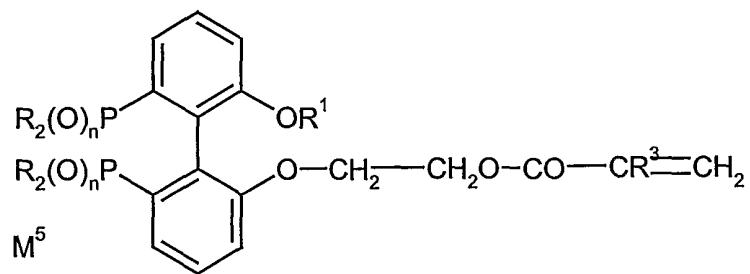


5

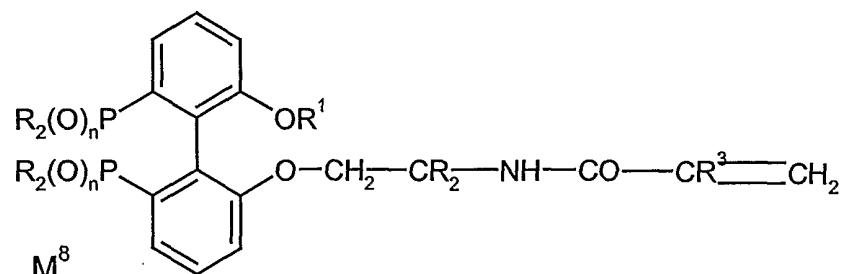


10

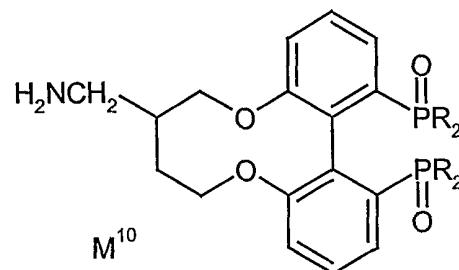
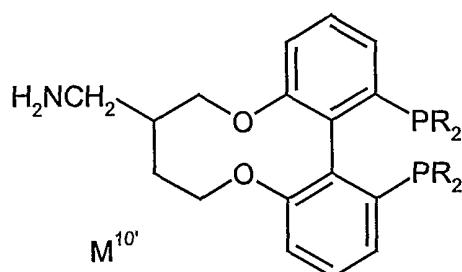
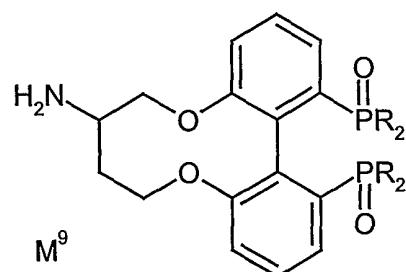
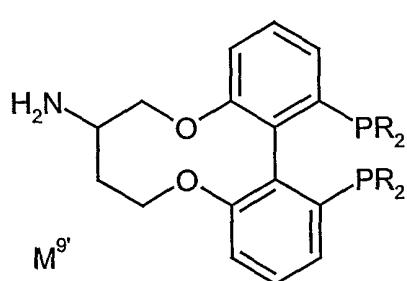
- 34 -



5



- 35 -



5

wobei jeweils

R für Phenyl, 2- oder 3- oder 4-Methylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl, 3,5-Ditert.-butylphenyl oder Cyclohexyl, steht und

10

$R^{1'}, R^1$ und R^2 jeweils unabhängig voneinander für C₁- bis C₈-(Cyclo)Alkyl und

R^3 für H oder CH₃, und

15

n für 1 oder Null, und

m für 2-100 steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte... Application No
PCT/EP 02/00808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07F9/50 C07F17/02 C07C29/145

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07F C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>EP 0 718 265 A (HASHIGUCHI SHOHEI ; IKARIYA TAKAO (JP); OOKA HIROHITO (JP); SEIDO N) 26 June 1996 (1996-06-26) cited in the application page 2, line 50 - line 52 page 4, line 3 - line 53 page 6, line 56 -page 7, line 2 claims 1-5,8-10; example 45; tables ----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2002

Date of mailing of the international search report

22/07/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
PCT/EP 02/00808	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>TER HALLE R ET AL: "'Diam-BINAP'; a highly efficient monomer for the synthesis of heterogeneous enantioselective catalysts"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 5, January 2000 (2000-01), pages 643-646, XP004187745</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>cited in the application</p> <p>page 643, paragraph 1</p> <p>page 644, paragraph 4</p> <p>page 645, last paragraph</p> <p>page 646, paragraph 1</p> <p>---</p>	1-6
Y	<p>US 6 162 951 A (ASHTON MARK RICHARD ET AL) 19 December 2000 (2000-12-19)</p> <p>column 1, line 3 -column 3, line 3</p> <p>column 5, line 1 -column 6, line 64</p> <p>column 7, line 6 -column 7, line 25</p> <p>column 13, line 52 -column 14, line 15;</p> <p>claims 1,4; examples 42,44,45</p> <p>---</p>	1-6
X,P	<p>ABDUR-RASHID K ET AL:</p> <p>"RUHCL(DIPHOSPHINE)(DIAMINE): CATALYST PRECURSORS FOR THE STEREOSELECTIVE HYDROGENATION OF KETONES AND IMINES"</p> <p>ORGANOMETALLICS, ACS, COLUMBUS, OH, US, vol. 20, no. 6, 19 March 2001 (2001-03-19), pages 1047-1049, XP001033320</p> <p>ISSN: 0276-7333</p> <p>Abbildung 1</p> <p>page 1047, right-hand column</p> <p>page 1048, right-hand column; table 1</p> <p>---</p>	1-6
Y	<p>DOUCET H ET AL:</p> <p>"TRANS-ÄRUCI2(PHOSPHANE)2(1,2-DIAMINE)Ü AND CHIRAL TRANS-ÄRUCL2(DIPHOSPHANE)(1,2-DIAMINE): SHELF-STABLE PRECATALYSTS FOR THE RAPID, PRODUCTIVE, AND STEREOSELECTIVE HYDROGENATION OF KETONES"</p> <p>ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 37, no. 12, 1998, pages 1703-1707, XP002938991</p> <p>ISSN: 0570-0833</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1-6
A	<p>US 5 457 219 A (FORICHER JOSEPH ET AL) 10 October 1995 (1995-10-10)</p> <p>cited in the application</p> <p>claims 8,9</p> <p>----</p>	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 02/00808

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0718265	A	26-06-1996		CA 2164685 A1 DE 69518497 D1 DE 69518497 T2 EP 0718265 A2 JP 2731377 B2 JP 8225466 A US 5763688 A JP 2935453 B2 JP 8225467 A		08-06-1996 28-09-2000 19-04-2001 26-06-1996 25-03-1998 03-09-1996 09-06-1998 16-08-1999 03-09-1996
US 6162951	A	19-12-2000		DE 69709897 D1 DE 69709897 T2 EP 0938488 A1 WO 9812202 A1 JP 2000507604 T		28-02-2002 20-06-2002 01-09-1999 26-03-1998 20-06-2000
US 5457219	A	10-10-1995		AT 210655 T AT 179981 T AT 179176 T WO 9315090 A1 WO 9315091 A1 CN 1079960 A , B DE 59309523 D1 DE 59309570 D1 DE 59310246 D1 DK 553778 T3 DK 583433 T3 DK 579797 T3 EP 0553778 A1 EP 0583433 A1 EP 0579797 A1 ES 2168262 T3 ES 2132215 T3 ES 2131575 T3 JP 6016634 A JP 6506475 T JP 6506485 T US 5430191 A US 5514805 A AT 142191 T DE 59303616 D1 DK 565975 T3 EP 0565975 A2 ES 2091509 T3 JP 6025035 A US 5600015 A AT 203242 T DE 59310189 D1 DK 570764 T3 EP 0570764 A2 ES 2164056 T3 JP 6032780 A US 5750690 A AT 185346 T DE 59309812 D1 DK 574783 T3 EP 0574783 A2 ES 2138605 T3		15-12-2001 15-05-1999 15-05-1999 05-08-1993 05-08-1993 29-12-1993 27-05-1999 17-06-1999 24-01-2002 08-04-2002 01-11-1999 25-10-1999 04-08-1993 23-02-1994 26-01-1994 16-06-2002 16-08-1999 01-08-1999 25-01-1994 21-07-1994 21-07-1994 04-07-1995 07-05-1996 15-09-1996 10-10-1996 14-10-1996 20-10-1993 01-11-1996 01-02-1994 04-02-1997 15-08-2001 23-08-2001 05-11-2001 24-11-1993 16-02-2002 08-02-1994 12-05-1998 15-10-1999 11-11-1999 13-03-2000 22-12-1993 16-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No
PCT/EP 02/00808

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5457219	A	JP 2788841 B2 JP 6065240 A US 5374727 A	20-08-1998 08-03-1994 20-12-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter Aktenzeichen
PCT/EP 02/00808

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07F9/50 C07F17/02 C07C29/145

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07F C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERBLÄGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>EP 0 718 265 A (HASHIGUCHI SHOHEI ;IKARIYA TAKAO (JP); OOKA HIROHITO (JP); SEIDO N) 26. Juni 1996 (1996-06-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 50 - Zeile 52 Seite 4, Zeile 3 - Zeile 53 Seite 6, Zeile 56 -Seite 7, Zeile 2 Ansprüche 1-5,8-10; Beispiel 45; Tabellen</p> <p>----</p> <p>-/-</p>	1-6

X Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 3. Juli 2002	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 22/07/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Seelmann, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int.	enzeichen
PCT/EP 02/00808	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TER HALLE R ET AL: "'Diam-BINAP'; a highly efficient monomer for the synthesis of heterogeneous enantioselective catalysts" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 41, Nr. 5, Januar 2000 (2000-01), Seiten 643-646, XP004187745 ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt Seite 643, Absatz 1 Seite 644, Absatz 4 Seite 645, letzter Absatz Seite 646, Absatz 1 ---	1-6
Y	US 6 162 951 A (ASHTON MARK RICHARD ET AL) 19. Dezember 2000 (2000-12-19) Spalte 1, Zeile 3 -Spalte 3, Zeile 3 Spalte 5, Zeile 1 -Spalte 6, Zeile 64 Spalte 7, Zeile 6 -Spalte 7, Zeile 25 Spalte 13, Zeile 52 -Spalte 14, Zeile 15; Ansprüche 1,4; Beispiele 42,44,45 ---	1-6
X, P	ABDUR-RASHID K ET AL: "RUHCL(DIPHOSPHINE)(DIAMINE): CATALYST PRECURSORS FOR THE STEREOSELECTIVE HYDROGENATION OF KETONES AND IMINES" ORGANOMETALLICS, ACS, COLUMBUS, OH, US, Bd. 20, Nr. 6, 19. März 2001 (2001-03-19), Seiten 1047-1049, XP001033320 ISSN: 0276-7333 Abbildung 1 Seite 1047, rechte Spalte Seite 1048, rechte Spalte; Tabelle 1 ---	1-6
Y	DOUCET H ET AL: "TRANS-ÄRUCI2(PHOSPHANE)2(1,2-DIAMINE)Ü AND CHIRAL TRANS-ÄRUCL2(DIPHOSPHANE)(1,2-DIAMINE): SHELF-STABLE PRECATALYSTS FOR THE RAPID, PRODUCTIVE, AND STEREOSELECTIVE HYDROGENATION OF KETONES" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, Bd. 37, Nr. 12, 1998, Seiten 1703-1707, XP002938991 ISSN: 0570-0833 das ganze Dokument ---	1-6
A	US 5 457 219 A (FORICHER JOSEPH ET AL) 10. Oktober 1995 (1995-10-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 8,9 -----	7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte	Aktenzeichen
PCT/EP 02/00808	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0718265	A	26-06-1996	CA 2164685 A1 DE 69518497 D1 DE 69518497 T2 EP 0718265 A2 JP 2731377 B2 JP 8225466 A US 5763688 A JP 2935453 B2 JP 8225467 A		08-06-1996 28-09-2000 19-04-2001 26-06-1996 25-03-1998 03-09-1996 09-06-1998 16-08-1999 03-09-1996
US 6162951	A	19-12-2000	DE 69709897 D1 DE 69709897 T2 EP 0938488 A1 WO 9812202 A1 JP 2000507604 T		28-02-2002 20-06-2002 01-09-1999 26-03-1998 20-06-2000
US 5457219	A	10-10-1995	AT 210655 T AT 179981 T AT 179176 T WO 9315090 A1 WO 9315091 A1 CN 1079960 A ,B DE 59309523 D1 DE 59309570 D1 DE 59310246 D1 DK 553778 T3 DK 583433 T3 DK 579797 T3 EP 0553778 A1 EP 0583433 A1 EP 0579797 A1 ES 2168262 T3 ES 2132215 T3 ES 2131575 T3 JP 6016634 A JP 6506475 T JP 6506485 T US 5430191 A US 5514805 A AT 142191 T DE 59303616 D1 DK 565975 T3 EP 0565975 A2 ES 2091509 T3 JP 6025035 A US 5600015 A AT 203242 T DE 59310189 D1 DK 570764 T3 EP 0570764 A2 ES 2164056 T3 JP 6032780 A US 5750690 A AT 185346 T DE 59309812 D1 DK 574783 T3 EP 0574783 A2 ES 2138605 T3		15-12-2001 15-05-1999 15-05-1999 05-08-1993 05-08-1993 29-12-1993 27-05-1999 17-06-1999 24-01-2002 08-04-2002 01-11-1999 25-10-1999 04-08-1993 23-02-1994 26-01-1994 16-06-2002 16-08-1999 01-08-1999 25-01-1994 21-07-1994 21-07-1994 04-07-1995 07-05-1996 15-09-1996 10-10-1996 14-10-1996 20-10-1993 01-11-1996 01-02-1994 04-02-1997 15-08-2001 23-08-2001 05-11-2001 24-11-1993 16-02-2002 08-02-1994 12-05-1998 15-10-1999 11-11-1999 13-03-2000 22-12-1993 16-01-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intel
PCT/EP 02/00808

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5457219	A	JP 2788841 B2 JP 6065240 A US 5374727 A	20-08-1998 08-03-1994 20-12-1994