



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P960253 A2

HR P960253 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁶: **C 07 C 209/52**
C 07 C 213/02
C 07 C 217/08

(21) Broj prijave: P960253
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 05.06.1996.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.10.1997.

(31) Broj prve prijave: 01 685/95 (32) Datum podnošenja prve prijave: 08.06.1995. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: CH

(71) Podnositelj prijave: **Syngenta Participations AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, CH**
(72) Izumitelji: **Hans-Peter Jalett, Solothurnerstrasse 2, 4143 Dornach, CH**
Felix Spindler, Dullikerstrasse 15, 4656 Starrkirch - Wil, CH
Reinhard Georg Hanreich, Stoeberstrasse 14, 4055 Basel, CH
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPCI ZA HIDRIRANJE IMINA**

(57) Sažetak: Postupak hidriranja imina vodikom pri povišenom tlaku u nazočnosti iridijevih katalizatora i uz ili bez inertnih otapala, koji je naznačen time, da reakcijska smjesa sadrži jodovodik.

HR P960253 A2

Predloženi izum odnosi se na postupke hidriranja imina vodikom pri povišenom tlaku u nazočnosti jodovodika.

U US-A-4 994 615 opisan je postupak asimetričnog hidriranja prokiralnih N-arilketimina, prema kojemu su primjenjuju iridijevi katalizatori s kiralnim difosfinskim ligandima. U US-A-5 011 995 opisan je postupak asimetričnoga hidriranja prokiralnih N-alkilketimina uz upotrebu istih katalizatora. U US-A-5 112 999 objavljeni su višejezgreni iridijevi spojevi i jedna iridijeva kompleksna sol, koji sadže difosfinske ligande, kao katalizatori za hidriranje imina.

Ti homogeni katalitički postupci pokazali su se vrijednima, pri čemu se ipak pri većim količinama, primjerice u industrijskim mjerilima, pokazuje nedostatak u tome, što katalizatori ovisno o katalizatorskom prethodniku, substratu ili difosfinskom ligandu, često naginju manje ili više izraženom deaktiviranju. Posebice pri povišenim temperaturama - primjerice $>25^{\circ}\text{C}$, koje su potrebne za postizanje kratkoga reakcijskoga vremena - višestruko se ne mogu više postići potpune pretvorbe. Katalizatorska produktivnost je stoga premalena za industrijsku primjenu postupaka hidriranja, glede zadovoljavanja gospodarskih zahtjeva.

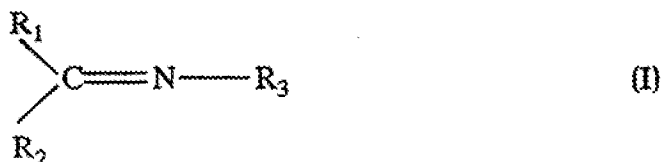
Sada je iznenađujuće pronađeno, da se aktivnost katalizatora može povećati za faktor 10 ili više, kada reakcijska smjesa sadrži jodovodik. Nadalje, neočekivano je pronađeno da se istovremeno može znatno smanjiti ili čak potpuno ukloniti deaktiviranje katalizatora. Nadalje je iznenađujuće pronađeno, da je enantio-selektivnost visoka uz primjenu asimetričnih katalizatora, te se mogu postići visoka optička iskorištenja do 80 %, čak i pri temperaturama iznad 50°C .

Predmet izuma je postupak hidriranja imina vodikom uz povišeni tlak, u nazočnosti iridijevih katalizatora, uz ili bez inertnih otapala, naznačen time, da reakcijska smjesa sadrži jodovodik.

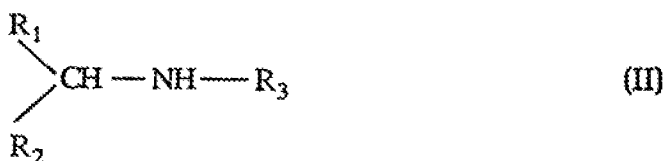
Kao imini ponajprije dolaze u obzir oni, koji sadrže najmanje jednu skupinu >C=N- . Kada su skupine nesimetrično supstituirane i time tvore prokiralne ketiminske skupine, mogu se prema ovdje pronađenom postupku stvarati smjese optičkih izomera ili čisti optički izomeri, kada se upotrijebe enantio-selektivni, odnosno diastereo-selektivni iridijevi katalizatori. Imini mogu sadržavati daljnje kiralne C-atome. Slobodne veze u gornjim formulama mogu se zasititi s H ili organskim ostatcima koji sadrže 1 do 22 C-atoma ili organskim hetero-ostacima koji sadrže 1 do 20 C-atoma i najmanje jedan heteroatom iz skupine O, S, N ili P. N-atom iz skupine >C=N- može biti zasićen i s NH_2 ili primarnom amino skupinom koja sadrži 2 do 20 C-atoma. Organski ostatci mogu biti supstituirani primjerice s F, Cl, Br, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilom pri čemu je halogen ponajprije F ili Cl, potom s -CN , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{H}$, -CONH_2 , $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-PO}_3\text{H}_2$, ili $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alkilesterima ili -amidima, fenilesterima ili benzilesterima skupine $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-SO}_3\text{H}$ ili $\text{-PO}_3\text{H}_2$. Aldiminska i ketiminska skupina posebice su reaktivne, stoga je postupkom prema izumu moguće selektivno hidriranje skupine >C=N- uz skupinu >C=C< i/ili >C=O . Pod aldiminskom i ketiminskom skupinom podrazumijevaju se i hidrazonske skupine >C=N-N- .

Postupak prema izumu posebice je prikladan za hidriranje aldimina, ketimina i hidrazona, uz nastajanje odgovarajućih amina, odnosno hidrazina. Ketimini su ponajprije N-supstituirani. Ponajprije se upotrebljavaju kiralni iridijevi katalizatori, i enantiomerno čisti, kiralni ili prokiralni ketimini se hidriraju za dobivanje optičkih izomera, pri čemu optička iskorištenja (enantiomeric excess, ee) iznose primjerice iznad 30 %, ponajprije iznad 50 %, a mogu se postići i iskorištenja iznad 90 %. Optičko iskorištenje očituje se odnosom oba stvorena stereoizomera, koji je primjerice veći od 2:1, a ponajprije veći od 4:1.

Imini odgovaraju ponajprije formuli I



koji se hidriraju u amine formule II



gdje R_3 ponajprije predstavlja neki supstituent i gdje je R_3 ravnolančani ili razgranati $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alkil, cikloalkil s 3 do 8 C-atoma u prstenu; preko C-atoma vezani heterocikloalkil s 3- do 8-članim prstenom i 1 ili 2 heteroatoma iz skupine O, S

ili NR₆; ili označuje preko alkilnog C-atoma vezani C₇-C₁₆-aralkil ili navedenim cikloalkilom ili heterocikloalkilom ili heteroarilom supstituirani C₁-C₁₂-alkil; ili R₃ označuje C₆-C₁₂-aril ili preko prstenskog C-atoma vezani C₄-C₁₁-heteroaril s 1 ili 2 heteroatoma u prstenu; pri čemu je R₃ nesupstituiran ili supstituiran s -CN, -NO₂, F, Cl, C₁-C₁₂-alkil, C₁-C₁₂-alkoksi, C₁-C₁₂-alkiltio, C₁-C₆- haloalkil, -OH, C₆-C₁₂-aril ili -ariloksi ili ariltio, C₇-C₁₆-aralkil ili aralkoksi ili aralkiltio, sakundarna amino skupina s 2 do 24 C-atoma, -CONR₄R₅ ili -COOR₄, i pri čemu su arilni ostatci i arilne skupine u aralkilu, aralkoksi i aralkiltio sa svoje strane nesupstituirane ili supstituirane s -CN, -NO₂, F, Cl, C₁-C₄-alkilom, -alkoksi, -alkiltio, -OH, -CONR₄R₅ ili -COOR₄;

R₄ i R₅ označuju međusobno neovisno H, C₁-C₁₂-alkil, fenil ili benzil, ili su R₄ i R₅ zajedno tetra- ili pentametilen ili 3-oksapentilen; R₆ neovisno ima značenje kao R₄;

R₁ i R₂ predstavljaju međusobno neovisno vodikov atom, nesupstituirani ili s -OH, C₁-C₁₂-alkoksi, fenoksi, benziloksi, sekundarnom amino skupinom s 2 do 24 C-atoma, -CONR₄R₅ ili

-COOR₄ supstituiran C₁-C₁₂-alkil ili cikloalkil s 3 do 8-članim prstenom C-atoma; u danom slučaju predstavljaju kao R₃ supstituirani C₆-C₁₂-aril ili C₇-C₁₆-aralkil, ili -CONR₄R₅ ili -COOR₄, gdje R₄ i R₅ imaju ranije navedena značenja; ili

R₃ ima ranije navedeno značenje, a R₁ i R₂ predstavljaju zajedno u danom slučaju s 1 ili 2 -O-, -S- ili -NR₆- prekinuti, i/ili u danom slučaju sa =O ili kao ranije za R₁ i R₂ u značenju za alkil supstituirane, i/ili s benzolom, piridinom, pirimidinom, furanom, tiofenom ili pirolom kondenzirane alkile s 2 do 5 C-atoma; ili

R₂ ima ranije navedeno značenje, a R₁ i R₃ zajedno u danom slučaju s 1 ili 2 -O-, -S- ili -NR₆- prekinuti, i/ili u danom slučaju sa =O ili kao ranije za R₁ i R₂ u značenju za alkil supstituirane, i/ili s benzolom, piridinom, pirimidinom, furanom, tiofenom ili pirolom kondenzirane alkile s 2 do 5 C-atoma.

Ostatci R₁, R₂ i R₃ mogu sadržavati jedan ili više kiralnih centara.

R₁, R₂ i R₃ mogu u bilo kojemu položaju biti supstituirani istim ili različitim ostacima, primjerice s 1 do 5, ponajprije 1 do 3 supstituenta.

Pogodni supstituenti za R₁, kao i za R₂ i R₃, su:

C₁-C₁₂-, ponajprije C₁-C₆-, a posebice C₁-C₄-alkil, -alkoksi ili -alkiltio, primjerice metil, etil, propil, n-, i- i t-butil, izomeri pentila, heksila, oktala, nonila, decila, undecila i dodecila, kao i odgovarajući alkoksi- i alkiltio-ostaci;

C₁-C₆-, ponajprije C₁-C₄-haloalkil s ponajprije F i Cl kao halogenima, primjerice trifluor- ili triklormetil, difluorklormetil, fluordiklormetil, 1,1-difluoret-1-il, 1,1-dikloret-1-il, 1,1,1-triklor- ili trifluoet-2-il, pentakloretil, pentafluoret-1-il, 1,1,1-trifluor-2,2-dikloret-1-il, n-perfluorpropil, i-perfluorpropil, n-perfluorbutil, fluor- ili klormetil, difluor- ili diklormetil, 1-fluor- ili klor-et-2-il ili -et-1-il, 1-, 2- ili 3-fluor- ili -klor-prop-1-il ili -prop-2-il ili -prop-3-il, 1-fluor- ili -klor-but-1-il, -but-2-il, -but-3-il ili -but-4-il, 2,3-diklor-prop-1-il, 1-klor-2-fluor-prop-3-il, 2,3-diklorbut-1-il;

C₆-C₁₂-aril, -ariloksi ili -ariltio, u kojima aril ponajprije označuje naftil i posebice fenil, C₇-C₁₆-aralkil, -araloksi i -aralkiltio, u kojima je arilni ostatak ponajprije naftil i posebice fenil, a alkilni ostatak ravan ili razgranat i sadrži 1 do 10, ponajprije 1 do 6, a posebice 1 do 3 C-atoma, primjerice benzil, naftilmetil, 1- ili 2-fenilet-1-il ili -et-2-il, 1-, 2- ili 3-fenil-prop-1-il, -prop-2-il ili -prop-3-il, a posebice u prednosti je benzil;

ranije navedeni ostatci arilnih skupina mogu s njihove strane biti jednostruko ili višestruko supstituirani, primjerice s C₁-C₄-alkil, -alkoksi ili -alkiltio, halogen, -OH, -CONR₄R₅ ili -COOR₅, pri čemu R₄ i R₅ imaju navedeno značenje; primjeri su metil, etil, n- i i-propil, butil, odgovarajući alkoksi- i alkiltio-ostaci, F, Cl, Br, dimetil-, metiletil-, dietilkarbamoil, metoksi-, etoksi-, fenoksi- i benziloksikarbonil; halogeni, ponajprije F i Cl;

sekundarne amino skupine s 2 do 24, ponajprije 2 do 12, a posebice 2 do 6 C-atoma, pri čemu sekundarna amino skupina sadrži ponajprije 2 alkilne skupine, primjerice dimetil-, metiletil-, dietil-, metilpropil-, metil-n-butil-, di-n-propil-, di-n-butil-, di-n-heksilamino;

-CONR₄R₅, gdje su R₄ i R₅ neovisno jedan o drugome C₁-C₁₂-, ponajprije C₁-C₆- i posebice C₁-C₄-alkil ili R₄ i R₅ zajedno tetra- ili pentametilen ili 3-oksapentilen, pri čemu alkil može biti ravan ili razgranat, primjerice dimetil-, metiletil-, dietil-, metil-n-propil-, etil-n-propil-, di-n-propil-, metil-n-butil-, etil-n-butil-, n-propil-n-butil- i di-n-butilkarbamoil;

-COOR₄, gdje R₄ označuje C₁-C₁₂-, ponajprije C₁-C₆-alkil, koji može biti ravan ili razgranat, primjerice metil, etil, n- i i-propil, n-, i- i t-butil, i izomeri pentila, heksila, heptila, oktala, nonila, decila, undecila i dodecila.

R₁, R₂ i R₃ mogu sadržavati posebice skupine kao što su keto-skupine, -CN, -NO₂, ugljikove dvostruke veze, N-O-, aromatske halogenske skupine, kao i amidne skupine.

R_1 i R_2 kao heteroaril je ponajprije 5- ili 6-člani prsten s 1 ili 2 ista ili različita heteroatoma, ponajprije O, S ili N, koji ponajprije sadrži 4 ili 5 C-atoma i koji može biti kondenziran s benzolom. Primjeri heteroatoma, od kojih se može izvesti R_1 je furan, pirol, tiofen, piridin, pirimidin, indol i kinolin.

- 5 R_1 i R_2 kao alkil supstituiran heteroarilom izvodi se ponajprije od 5- ili 6-članog prstena s 1 ili 2 ista ili različita heteroatoma, ponajprije O, S ili N, koji ponajprije sadrži 4 ili 5 C-atoma i koji može biti kondenziran s benzolom. Primjeri za heteroatome su furan, pirol, tiofen, piridin, pirimidin, indol i kinolin.

- 10 R_1 i R_2 kao heterocikloalkil ili kao alkil supstituiran heterociklo-alkilom sadrži ponajprije 4 do 6 prstenska atoma i 1 do 2 ista ili različita heteroatoma iz skupine O, S i NR_6 . Može se kondenzirati s benzolom. Može se primjerice izvesti od pirolidina, tetra-hidrofurana, tetrahidrotiofena, indana, pirazolidina, oksazoli-dina, piperidina, piperazina ili morfolina.

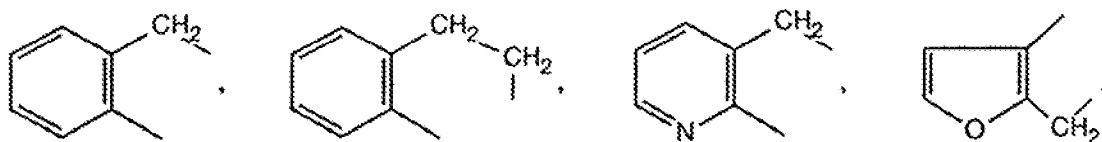
- 15 R_1 , R_2 i R_3 kao alkil su ponajprije nesupstituiran ili supstituiran C_1 - C_6 -, ponajprije C_1 - C_4 -alkil, koji može biti ravan ili razgranat. Primjeri su metil, etil, i- i n-propil, i-, n- i t-butil, izomeri pentila, heksila, heptila, oktala, nonila, decila, undecila i dodecila.

R_1 , R_2 i R_3 kao nesupstituirani ili supstituirani cikloalkil sadrže ponajprije 3- do 6-, posebice 5- ili 6-člane prstenske C-atome. Primjeri su ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, ciklopentil i ciklooktil.

- 20 R_1 , R_2 i R_3 kao aril ponajprije su nesupstituiran ili supstituiran naftil, a posebice fenil. R_1 , R_2 i R_3 kao aralkil su ponajprije nesupstituiran ili supstituiran fenilalkil s 1-10, ponajprije 1 do 4 C-atoma u alkilu, pri čemu alkil može biti ravnolančan ili razgranat. Primjeri su posebice benzil, kao i 1-fenilet-1-il, 2-fenilet-1-il, 1-fenilprop-1-il, 1-fenilprop-2-il, 1-fenilprop-3-il, 2-fenilprop-1-il, 2-fenilprop-2-il i 1-fenilbut-4-il.

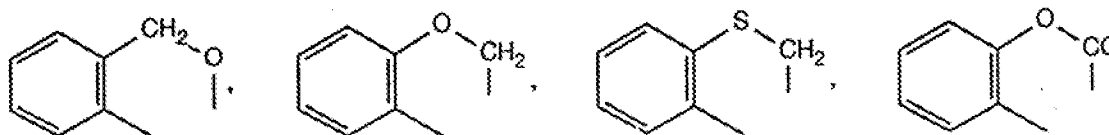
- 25 U R_2 i R_3 kao $-CONR_4R_5$ i $-COOR_4$ predstavljaju R_4 i R_5 ponajprije C_1 - C_6 -, posebice C_1 - C_4 -alkil ili R_4 i R_5 zajedno tetrametilen, pentametilen ili 3-oksapentilen. Primjeri za alkil ranije su navedeni.

- 30 R_1 i R_2 zajedno ili R_1 i R_3 zajedno kao alkili ponajprije su prekinuti s -O-, -S- ili $-NR_6$ -, posebice s -O-. R_1 i R_2 zajedno, odnosno R_1 i R_3 zajedno, tvore s C-atomom odnosno $-N=C-$ skupinom na koju su povezani, ponajprije 5- ili 6-člani prsten. Za supstituente vrijede ranije spomenute prednosti. Kao kondenzirani alkili su R_1 i R_2 zajedno, odnosno R_1 i R_3 zajedno, ponajprije alkili kondenzirani s benzolom ili piridinom. Primjeri za alkile su: etilen, 1,2- ili 1,3-propilen, 1,2-1,3- ili 1,4-butilen, 1,5-pentilen i 1,6-heksilen. Primjeri za neprekinute ili sa $=O$ supstituirane alkile su 2-oksa-1,3-propilen, 2-oksa-1,4-butilen, 2-oksa- ili 3-oksa-1,5-pentilen, 3-tia-1,5-pentilen, 2-tia-1,4-butilen, 2-tia-1,3-propilen, 2-metilimino-1,3-propilen, 2-etilimino-1,4-butilen, 2- ili 3-metilimino-1,5-pentilen, 1-okso-2-oksa-1,3-propilen, 1-okso-2-oksa-1,4-butilen, 2-okso-3-oksa-1,4-butilen, 1-oksa-2-okso-1,5-pentilen. Primjeri za kondenzirane alkile su:



Primjeri za prekinute i u danom slučaju sa $=O$ supstituirane alkile su:

40

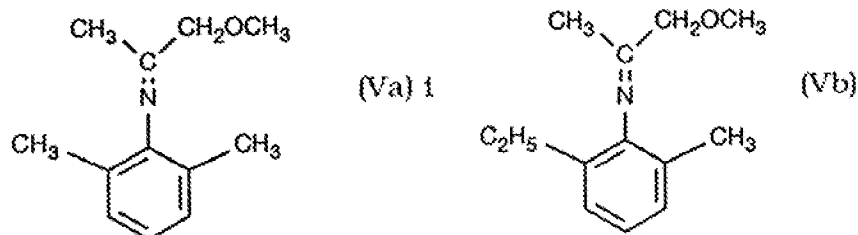


R_4 i R_5 predstavljaju međusobno neovisno H, C_1 - C_4 -alkil, fenil ili benzil. R_6 označuje ponajprije H ili C_1 - C_4 -alkil.

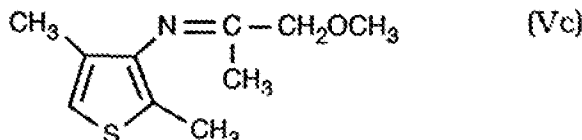
- 45 Daljnja skupina u prednosti su prokiralni imini, u kojima su u formuli I, R_1 , R_2 i R_3 međusobno različiti i ne označuju vodik.

- 50 U skupini koja je posebice u prednosti označuje R_3 u formuli I 2,6-di- C_1 - C_4 -alkilfen-1-il, a posebice 2,6-dimetilfen-1-il ili 2-metil-6-etilfen-1-il, R_1 označuje C_1 - C_4 -alkil a ponajprije etil ili metil, a R_2 označuje C_1 - C_4 -alkil, C_1 - C_4 -alkoksimetil ili C_1 - C_4 -alkoksietil, a ponajprije metoksimetil.

Stoga se iminima formula



pripisuje posebno značenje, kao i iminu formule (Vc)



Imini formule I poznati su, ili se mogu pripremiti prema poznatim postupcima iz aldehida ili iz ketona s primarnim aminima.

U iridijevih katalizatora radi se ponajprije o homogenima, u reakcijskoj sredini uglavnom topljivim katalizatorima. Pojam katalizator obuhvaća i katalizatorske predstupnjeve, koji se u početku hidriranja pretvaraju u aktivne katalizatorske specije. Katalizatori odgovaraju ponajprije formulama III, IIIa, IIIb, IIIc i IIId,



gdje X označuje dva olefinska liganda ili jedan dienski ligand, Y ditercijarni difosfin, (a) čije su fosfinske skupine vezane na različite C-atome ugljikovodičnog lanca od 2-4 C-atoma, ili (b) čije su fosfinske skupine vezane bilo izravno ili premostnom skupinom $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ u orto položaju ciklopentadienilnog prstena ili na ciklopentadienilni prsten nekog ferocena, ili (c) čija je jedna fosfinska skupina vezana na ugljikovodični lanac s 2-3 C-atoma, a druga na krajnja kisikov ili dušikov atom vezan na taj ugljikovodični lanac, ili (d) čije su fosfinske skupine vezane na dva krajnja kisikova ili dušikova atoma povezana na ugljikovodični lanac s 2 C-atoma. Time se u slučajevima (a), (b), (c) i (d) tvori zajedno s Ir-atomom 5-, 6- ili 7-člani prsten, Z označuju međusobno neovisno Cl, Br ili I, A⁻ označuje anion kisikove ili kompleksne kiseline, M⁺ označuje kation alkalijskog metala ili kvarterni amonijum, a R_a i R_b međusobno neovisno označuju H, C₁-C₈-alkil, C₁-C₄-fluoralkil, fenil ili benzil, ili fenil ili benzil supstituiran s 1 do 3 C₁-C₄-alkilom ili C₁-C₄-alkoksi. R_b označuje ponajprije H. R_a ponajprije označuje C₁-C₄-alkil, posebice metil.

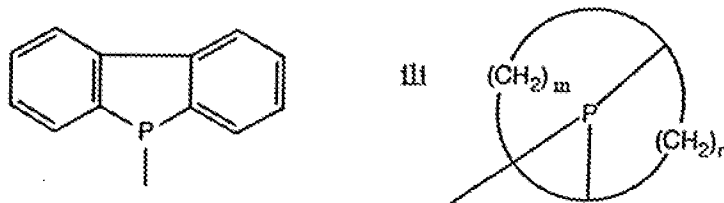
Difosfin Y sadrži ponajprije najmanje jednu kiralnu skupinu, a posebice je u prednosti difosfin kao optički čisti stereoisomer, odnosno diastereomerni par, budući da se s katalizatorima koji sadrže kiralne ligande postižu optičke indukcije u asimetričnim hidriranjima.

Kod X kao olefinskim ligandima može se raditi o razgranatim ili ponajprije ravnolančanim C₂-C₁₂-alkilima, ponajprije C₂-C₆-alkilima. Neki primjeri su dodecilen, decilen, oktilen, 1-, 2- ili 3-heksen, 1-, 2- ili 3-penten, 1- ili 2-buten, propen i eten. Kod X kao dienskog liganda može se raditi o otvorenolančanim ili cikličkim dienima s 4 do 12, ponajprije 5 do 8 C-atoma, pri čemu su dienske skupine ponajprije odijeljene s jednim ili dva zasićena C-atoma. Nekoliko primjera su butadien, pentadien, heksadien, heptadien, oktadien, dekadien, dedekadien, ciklopentadien, cikloheptadien, ciklooktadien i premošteni ciklodieni kao norbornadien i biciklo-2,2,2-oktadien. U prednosti su heksadien, ciklooktadien i norbornadien.

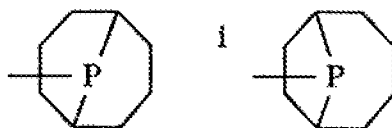
Fosfinske skupine sadrže ponajprije dva ista ili različita, posebice ista nesupstituirana ili supstituirana ugljikovodična ostatka s 1 do 20, ponajprije 1 do 12 C-atoma. U prednosti su takovi difosfini, u kojima sekundarne fosfinske skupine sadrže dva ista ili različita ostatka iz skupine ravnolančanih ili razgranatih C₁-C₁₂-alkil; nesupstituiranih ili s C₁-C₆-alkil ili C₁-C₆-alkoksi supstituiranim C₅-C₁₂-cikloalkil, C₅-C₁₂-cikloalkil-CH₂-, fenil ili benzil; fenil ili benzil supstituirani halogenom (na pr. F, Cl ili Br), C₁-C₆-halogenalkil, (C₁-C₁₂-alkil)₃Si, (C₆H₅)₃Si, C₁-C₆-halogen-alkoksi (na pr. trifluorometoksi), -NH₂, fenil₂N-, benzil₂N- morfolinil, piperidinil, pirolidinil, (C₁-C₁₂-alkil)₂N-, -amonijum-X₁⁻,

$-\text{SO}_3\text{M}_1$, $-\text{CO}_2\text{M}_1$, $-\text{PO}_3\text{M}_1$ ili $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkil (na pr. $-\text{COOCH}_3$); gdje M_1 označuje alkalijski metal ili H, a X_1^- anion jednobazične kiseline. M_1 ponajprije označuje H, Li, Na ili K. A_1^- predstavlja anion jednobazične kiseline, ponajprije Cl^- , Br^- ili anion karboksilne kiseline, primjerice formijat, acetat, trikloracetat ili trifluoracetat.

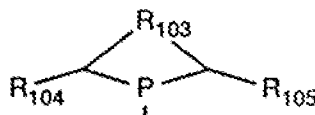
- 5 U sekundarnih fosfinskih skupina može se raditi i o ostatku formule



gdje m i n međusobno neovisno označuju cijeli broj od 2 do 10, a zbroj $m+n$ iznosi 4 do 12, ponajprije 5 do 8. Primjeri za to su [3.3.1]- i [4.2.1]-fobil formula



- 10 U sekundarnih fosfinskih skupina može se nadalje raditi o ostatku formule



gdje R_{103} označuje C_1-C_4 -alkile, ponajprije C_2 - ili C_3 -alkile, a R_{104} i R_{105} označuju međusobno neovisno H, C_1-C_6 -alkil, C_1-C_6 -alkoksi, C_1-C_6 -halogenalkil, C_5 - ili C_6 -cikloalkil, nesupstituiran ili s C_1-C_4 -alkil, C_1-C_4 -alkoksi, C_1-C_4 -halogenalkil ili halogenom supstituiran fenil, ili nesupstituiran ili s C_1-C_4 -alkil, C_1-C_4 -alkoksi, C_1-C_4 -halogenalkil ili halogenom supstituiran benzil. R_{104} i R_{105} mogu primjerice biti metil, etil, n- ili i-propil, n-, i- ili t-butil, cikloheksil, fenil ili benzil. Halogen ponajprije označuje F ili Cl. Te fosfinske skupine posjeduju daljnje kiralne atome i mogu se dodati kao racemati ili diastereomeri. Među tim fosfinskim ligandima posebice su u prednosti oni formule



gdje R_{103} i R_{104} označuju C_1-C_4 -alkil ili fenil.

Primjeri za alkil, koji ponajprije sadrži 1 do 6 C-atoma, su metil, etil, n-propil, i-propil, n-, i- i t-butil i izomeri pentila i heksila. Primjeri za u danom slučaju alkilom supstituiran cikloalkil su ciklopentil, cikloheksil, metil- ili etilcikloheksil i dimetilcikloheksil. Primjeri za fenil i benzil supstituirane alkilom, alkoksi ili halogenalkoksi su metilfenil, dimetilfenil, trimetilfenil, etilfenil, metilbenzil, metoksifenil, dimetoksifenil, trifluormetilfenil, bis-trifluormetilfenil, tris-trifluormetilfenil, trifluormetoksifenil i bis-trifluormetoksifenil. U prednosti su takove fosfinske skupine, koje imaju iste ili različite, ponajprije iste ostatke iz skupine C_1-C_6 -alkil, nesupstituiran ili s 1 do 3 C_1-C_4 -alkil ili C_1-C_4 -alkoksi supstituiran ciklopentil i cikloheksil, ili nesupstituiran ili s 1 do 3 C_1-C_4 -alkil, C_1-C_4 -alkoksi, F, Cl, C_1-C_4 -fluoralkil ili C_1-C_4 -fluoralkoksi supstituiran benzil, a ponajprije fenil.

- 30 Y odgovara kao difosfin ponajprije formulama IV, IVa, IVb, IVc ili IVd,

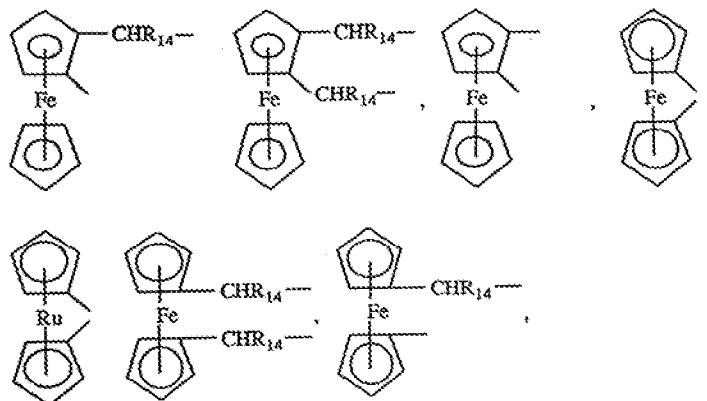


gdje

- 40 R_7 , R_8 , R_{10} i R_{11} međusobno neovisno predstavljaju ugljikovodični ostatak s 1 do 20 C-atoma, koji je nesupstituiran ili supstituiran s C_1-C_6 -alkil, C_1-C_6 -alkoksi, halogen, C_1-C_6 -halogenalkil, $(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{-alkil})_3\text{Si}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$, C_1-C_6 -

halogenalkoksi, $-\text{NH}_2$, fenil $_2\text{N}-$, benzil $_2\text{N}-$, morfolinil, piperidinil, pirolidinil, $(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkil})_2\text{N}-$, -amonijum- X_1^- , $-\text{SO}_3\text{M}_1$, $-\text{CO}_2\text{M}_1$, $-\text{PO}_3\text{M}_1$ ili $-\text{COO-C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, gdje M_1 predstavlja alkalijski metal ili H, a X_1^- anion jednobazične kiseline;

R_9 je nesupstituiran ili s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, $\text{C}_5\text{-}$ ili $\text{C}_6\text{-cikloalkil}$, fenil, naftil ili benzil supstituirani ravnolančani $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkilen}$; 1,2- ili 1,3-cikloalkilen ili -cikloalkenen, -bicikloalkilen ili -biciklo-alkenen s 4 do 10 C-atoma, koji su nesupstituirani ili s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, fenil ili benzil supstituirani; ili 1,2- ili 1,3-cikloalkilen ili -cikloalkenen, -bicikloalkilen ili -bicikloalkenen s 4 do 10 C-atoma, koji su nesupstituirani ili supstituirani s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, fenil ili benzil, i na njihove položaje 1 i/ili 2 ili na položaj 3 je vezan metilen ili $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkiliden}$; u 2,3-položajima s $\text{O-R}_{21}\text{R}_{22}\text{C}$ supstituiran 1,4-butilen, koji je u 1,4-položajima O-nesupstituiran ili supstituiran s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, fenil ili benzil, pri čemu su R_{21} i R_{22} međusobno neovisno H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, fenil ili benzil; 3,4- ili 2,4-pirolidinil ili 2-metilen-pirolidin-4-il, čiji N-atom je supstituiran s H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkil}$, fenil, benzil, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkoksikarbonil}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-acil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkilaminokarbonil}$; 1,2-fenilen, 2-benzilen, 1,2-ksilen, 1,8-naftilen, 2,2'-difenilen, koji su nesupstituirani ili supstituirani s $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$; ili ostaci formula



gdje R_{14} označuje H, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkil}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-fluoralkil}$, fenil ili fenil supstituiran s 3 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$;

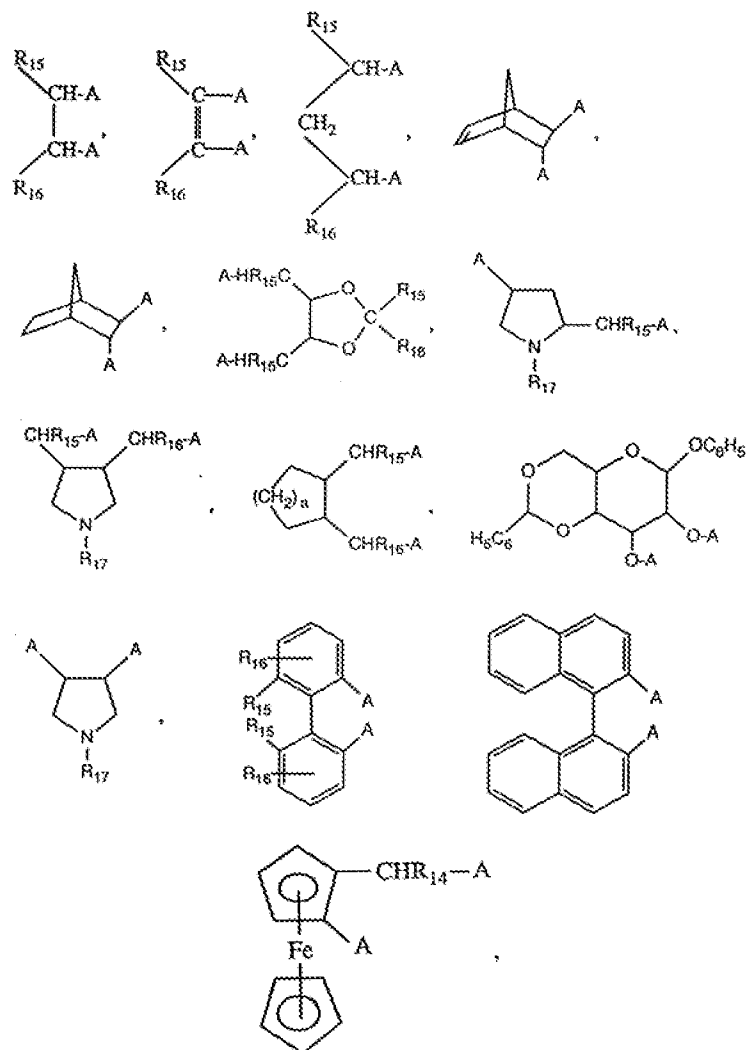
R_{12} je nesupstituiran ili s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, $\text{C}_5\text{-}$ ili $\text{C}_6\text{-cikloalkil}$, fenil, naftil ili benzil supstituiran ravnolančani $\text{C}_2\text{-}$ ili $\text{C}_3\text{-alkilen}$; 1,2- ili 1,3-cikloalkilen ili -cikloalkenen, -bicikloalkilen ili -biciklo-alkenen s 4 do 10 C-atoma, koji su nesupstituirani ili supstituirani s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, fenil ili benzil; ili 1,2- ili 1,3-cikloalkilen ili -cikloalkenen, -bicikloalkilen ili -bicikloalkenen s 4 do 10 C-atoma, koji su nesupstituirani ili supstituirani s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, fenil ili benzil, i na kojima je u položajima 1 i/ili 2 ili na položaju 3 metilen ili $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkiliden}$; 3,4- ili 2,4-pirolidinilen ili 3-metilen-pirolidin-4-il, čiji N-atom je supstituiran s H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkil}$, fenil, benzil, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkoksikarbonil}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-acil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkilaminokarbonil}$; 1,2-fenilen, 2-benzilen, 1,2-, 2,3- ili 1,8-naftilen, koji su nesupstituirani ili supstituirani s $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$; i

R_{13} je nesupstituiran ili s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, $\text{C}_5\text{-}$ ili $\text{C}_6\text{-cikloalkil}$, fenil, naftil ili benzil supstituiran ravnolančani $\text{C}_2\text{-alkilen}$; 1,2-cikloalkilen ili -cikloalkenen, -bicikloalkilen ili -bicikloalkenen s 4 do 10 C-atoma, koji su nesupstituirani ili supstituirani s $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, fenil ili benzil; 3,4-pirolidinilen, čiji je N-atom supstituiran s H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkil}$, fenil, benzil, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkoksikarbonil}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-acil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkilaminokarbonil}$; ili 1,2-fenilen koji je nesupstituiran ili supstituiran s $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, ili neki u orto položajima za dvije hidroksilne skupine smanjeni ostatak nekog mono- ili disaharida;

R_c predstavlja H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, fenil ili benzil.

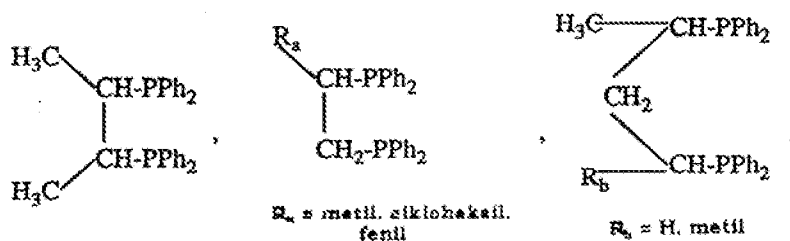
U R_7 , R_8 , R_{10} i R_{11} se ponajprije radi o istim ili različitim, ponajprije istim ostacima iz skupine $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkil}$, nesupstituirani ili s jednim do tri $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$ supstituiranom ciklopentilu i cikloheksilu, ili nesupstituiranim ili s jedan do tri $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$, F, Cl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-fluoralkil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-fluoralkoksi}$ supstituiranom benzilu a ponajprije fenilu.

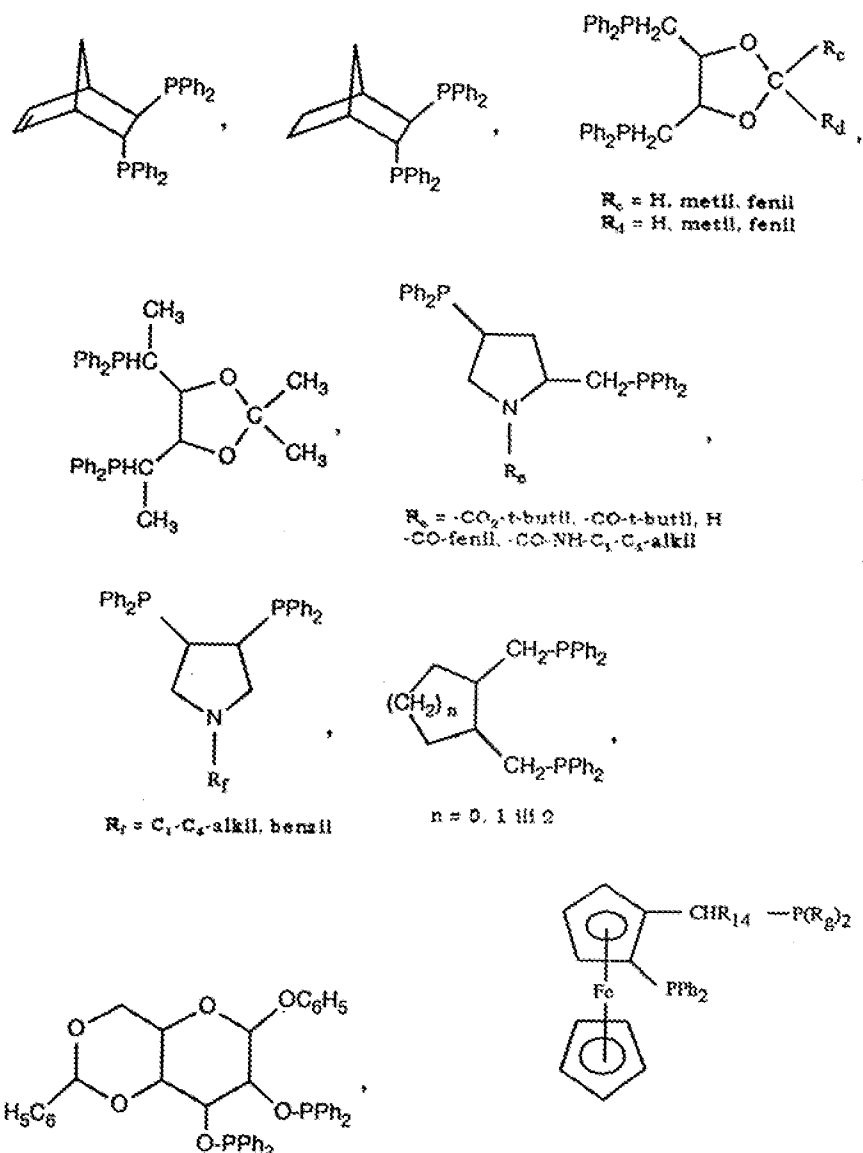
Podskupina difosfina Y, koja je u prednosti, je ona prema formulama



gdje R₁₅ i R₁₆ međusobno neovisno predstavljaju H, C₁-C₄-alkil, fenil, benzil ili s jednim do tri C₁-C₄-alkil ili C₁-C₄-alkoksi supstituiran fenil ili benzil, R₁₄ označuje H, C₁-C₄-alkil, fenil, benzil ili s jednim do tri C₁-C₄-alkil ili C₁-C₄-alkoksi supstituiran fenil ili benzil, R₁₇ predstavlja H, C₁-C₄-alkil, fenil, benzil, C₁-C₆-alkoksi-CO-, C₁-C₆-alkil-CO-, fenil-CO-, naftil-CO- ili C₁-C₄-alkilNH-CO-, A označuje iste ili različite skupine -P(R)₂, gdje R označuje C₁-C₆-alkil, cikloheksil, fenil, benzil ili s jednim do tri C₁-C₄-alkil, disupstituiranim amino, C₁-C₄-alkoksi, -CF₃, ili djelomice ili potpuno fluoriranim C₁-C₄-alkoksi supstituiran fenil ili benzil, a n znači 0, 1 ili 2. U tim fosfinima posebice u prednosti kiralno supstituirani spojevi.

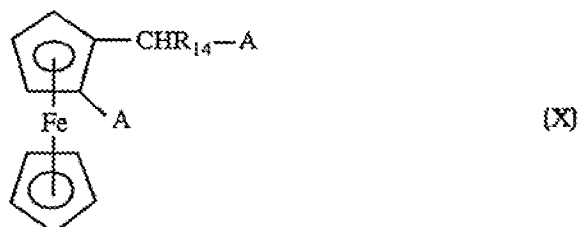
Nekoliko primjera difosfina Y koji su u prednosti (Ph znači fenil) su sljedeći:





Pri tome R_{14} označuje $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, posebice metil, a R_g u danom slučaju s 1 do 3 metil supstituiran amino, $-\text{CF}_3$ ili metoksi supstituiran fenil ili cikloheksil.

Posebice pogodni difosfinski ligandi Y su takovi, gdje su sekundarne fosfinske skupine vezane bilo izravno ili preko premostne skupine $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ u orto položaju ciklopentadienilnog prstena ili na neki ciklopentadienilni prsten nekog ferocenila, a sasvim posebice takovi formule X



gdje R_{14} označuje H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, fenil, benzil ili s jednim do tri $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$ supstituiran fenil ili benzil, A označuje iste ili različite skupine $-\text{P}(\text{R})_2$, gdje R predstavlja $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, cikloheksil, fenil, benzil ili s jednim do tri $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, disupstituiranim amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$, $-\text{CF}_3$, djelomice ili potpuno fluoriranim $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$ supstituiran fenil ili benzil.

Podskupina u prednosti označena je time da je difosfin formule X kiralan i da R_{14} predstavlja $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$, ili s jednim ili tri $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkil}$ ili $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$ supstituiran fenil ili benzil, A označuje iste ili različite skupine $-\text{P}(\text{R})_2$, gdje je R $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$

alkil, cikloheksil, fenil, benzil ili s jednim do tri C₁-C₄-alkil, disupstituiranim amino, C₁-C₄-alkoksi, -CF₃, djelomice ili potpuno fluoriranim C₁-C₄-alkoksi supstituiran fenil ili benzil.

Među njima su posebice u prednosti sljedeći difosfinski ligandi, koji ponajprije mogu biti upotrijebljeni u katalizatorima formule III:

{(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-dipropil-aminofenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-di-izo-propil-4-N,N-dimetil-aminofenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-di-izo-propil-4-N,N-dibenzilil-aminofenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-dibenzilil-aminofenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-4-(1'-pirolo)-fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-dipentil-aminofenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-dimetil-aminofenil)fosfin
 1,4-bis(difenilfosfino)butan
 {(R)-1-[(S)-2-di(4-metoksifenil)fosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-dimetil-aminofenil)fosfin
 a posebice
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocenil}}etil-di(3,5-dimetil-fenil)fosfin.

Pogodne difosfine i difosfinite opisao je primjerice H. B. Kagan u *Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis, Asymmetric Synthesis, Volume 5, str. 13-23, Academic Press, Inc., N.Y. (1985)*. Priprava ferocenildifosfinskih liganada opisana je primjerice u EP-A-0 564 406 i u T. Hayashi et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, Str. 1136-1151.

A⁻ u formuli IIIa može se izvesti iz anorganskih ili iz organskih kisikovih kiselina. Primjeri za takove kiseline su H₂SO₄, HClO₄, HClO₃, HBrO₄, HIO₄, HNO₃, H₃PO₃, H₃PO₄, CF₃SO₃H, C₆H₅SO₃H, CF₃COOH i CCl₃COOH. Kompleksne kiseline iz kojih se može izvesti A⁻, su primjerice halogenkompleksne kiseline elemenata B, P, As, Sb i Bi. Primjeri koji su u prednosti za A⁻ u formuli IIIa su ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻, BF₄⁻, B(fenil)₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsF₆⁻ i SbF₆⁻.

U M⁺ u formuli IIIb kao kationu alkalijskoga metala može se primjerice raditi o kationima Li, Na, K, Rb ili Cs. U M⁺ kao kvarternom amonijumu može se raditi o takovome, koji sadrži 4 do 40, ponajprije 4 do 24 C-atoma. M⁺ može odgovarati formulama fenilN⁺(C₁-C₆-alkil)₃, benzilN⁺(C₁-C₆-alkil)₃ ili (C₁-C₆-alkil)₄N⁺. M⁺ ponajprije označuje Li⁺, Na⁺ ili K⁺, ili (C₁-C₆-alkil)₄N⁺.

Z u formuli III ponajprije označuje Br ili Cl, a posebice Cl. Z u formuli IIIb ponajprije označuje Br ili I, a Z u formulama IIIc i IIId ponajprije označuje I.

Priprava katalizatora je sama po sebi poznata, i opisana je primjerice u US-A-4 994 615, US-A-5 011 995, US-A5 112 999 i EP-A-0 564 406. Katalizatori formule III mogu se primjerice pripremiti pretvorbom nekog diiridijevoga kompleksa formule [IrXZ]₂ s difosfinom Y. Iridijevi katalizatori mogu se dodati reakcijskoj smjesi kao izolirani spojevi. Međutim, pokazalo se prikladnim, prije pretvorbe katalizatore u ili bez otapala pripremiti in situ, i pri tome u danom slučaju dodati dio ili ukupnu količinu kiseline kao i nekog amonijevog halogenida ili halogenida alkalijskoga metala.

Molni omjeri imina prema iridijevom katalizatoru mogu iznositi primjerice 5 000 000 prema 10, ili bolje 2 000 000 prema 200, ponajprije 1 000 000 prema 100, a posebice 1 000 000 prema 1000.

Molni omjeri imina prema jodovodiku iznose primjerice 1 000 000 prema 100, ponajprije 500 000 prema 500, a posebice 10 000 prema 1000.

U postupku koji je posebice u prednosti iznosi omjer jodovodika prema iridiju 200 prema 1.

Postupak se provodi pri temperaturi od -20 do 100 °C, ponajprije 0 do 80 °C, a posebice 10 do 70 °C, te pri vodikovom tlaku od 2x10⁵ do 1.5x10⁷ Pa (5 do 150 bara), ponajprije 10⁶ do 10⁷ Pa (10 do 100 bara).

Reakcija se može provesti bez ili uz nazočnost otapala. Prikladna otapala, koja se dodaju bilo sama ili ako smjesa otapala, su:

alifatski i aromatski ugljikovodici, kao pentan, heksan, cikloheksan, metilcikloheksan, benzol, toluol i ksilol; eteri kao dietileter, dietilenglikoldimetileter, tetrahidrofuran i dioksan; halogenougljikovodici kao metilenklorid, kloroform, 1,1,2,2-tetrakloretan i klorbenzol; esteri i laktoni kao etilacetat, butirolakton i valerolakton; kiselinski amidi i laktami

kao dimetilformamid, dimetilacetamid i N-metilpirolidon; ketoni kao aceton, dibutylketon, metilizobutylketon i metoksiaceton.

Jodovodik se može dodati plinovit ili kao vodena otopina ili kao bilo kakva otopina. U mnogim je slučajevima prikladno raditi u bezvodnim uvjetima.

Pojedinačno se postupak prema izumu može tako provoditi, da se najprije pripravi katalizator, tako da se otope primjerice $(\text{IrDienCl})_2$ i neki difosfin u nekom otapalu ili u jednom dijelu tvari koju treba hidrirati; potom se dodaju jodovodik (plinovit ili kao vodena otopina) i imin (u danom slučaju kao otopina). Ta se smjesa hidrira u autoklavima, te se reakcijska smjesa na već poznat način izolira i čisti, primjerice taloženjem, ekstrakcijom ili destilacijom.

Prije hidriranja se svrhovito radi pod zaštitnim plinom. Prikladno je kratko vrijeme ostaviti i pripaziti otopinu katalizatora, hidriranje imina provesti što je moguće brže nakon pripreve otopine katalizatora.

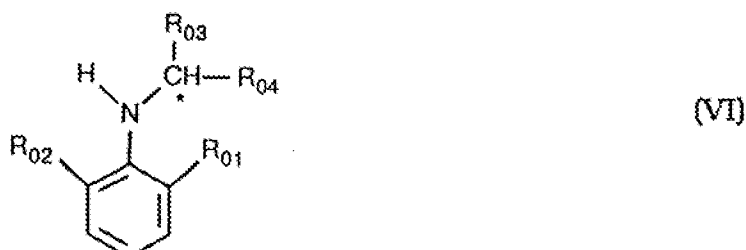
Pri hidriranju aldimina i ketimina mogu ovi nastati in situ, prije ili za vrijeme hidriranja. U provedbi koja je u prednosti, pomiješa se amin s nekim aldehidom ili s ketonom, doda otopini katalizatora i hidrira aldimin ili ketimin nastao in situ. Međutim, moguće je dovesti u reakciju zajedno neki amin, keton ili aldehid i katalizator, i dodati keton ili aldehid, odnosno amin, bilo u cijelosti ili pomalo dozirano.

Hidriranje se može provesti u različitim tipovima reaktora, kontinuirano ili korak po korak. U prednosti su reaktori koji omogućuju razmjerno prikladno miješanje i odvod topline, kao što je kružni reaktor. Taj tip reaktora dokazao se posebice pri upotrebi malih količina katalizatora.

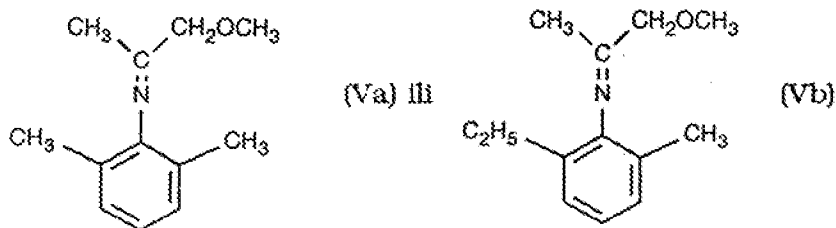
Postupak prema izumu priskrbljuje pri visokim kemijskim pretvorbama u kratkim reakcijskim vremenima odgovarajuće amine, pri čemu se i pri temperaturama višim od 50°C dobivaju iznenađujuće izvrsna optička iskorištenja (ee) od 70 % i više, čak i uz visoke molne omjere imina i katalizatora.

Hidrirani organski spojevi koji se mogu pripremiti prema izumu, primjerice amini, biološki su aktivne tvari ili međuprodukti za pripremu takovih tvari, posebice u području pripreme farmaceutskih i agro-kemikalija. Tako primjerice djeluju o,o-dialkilarilketamin derivati, ponajprije oni s alkil- i/ili alkoksialkil-skupinama kao fungicidi, posebice kao herbicidi. U derivatima se može raditi o aminskim solima, kiselinskim amidima, na pr. kloroctena kiselina, tercijarnim aminima i amonijevim solima (vidi EP-A-0 077 755 i EP-A-0 115 470).

U svezi toga od posebnog su značenja optički aktivni amini formule VI, koji se mogu pripremiti postupcima prema izumu iz imina formule V u nazočnosti asimetričnih iridijevih katalizatora



gdje R_{01} , R_{02} i R_{03} međusobno neovisno znače C_1 - C_4 -alkil, a R_{04} C_1 - C_4 -alkil ili C_1 - C_4 -alkoksimetil ili C_1 - C_4 -alkoksietil, a posebice oni amini koji se mogu dobiti iz imina formula (Va) i (Vb), formula



prema metodama uobičajenima po sebi, mogu se s kloroctenom kiselinom prevesti u željene herbicide kloracetanilidnoga tipa; među njima su sasvim posebice u prednosti spojevi s S-konfiguracijom na asimetričnom C^* -atomu.

Sljedeći primjeri pobliže objašnjavaju izum. Kemijska pretvorba određuje se plinsko-kromatografski [kolona DB 17/30 W (15 m), proizvođač: JCW Scientific Inc. USA, temperaturni program: 60 °C/1 min do 220 °C, ΔT : 10⁰.min⁻¹]. Određivanje optičkog iskorištenja (suvišak enantiomera, ee) obavlja se bilo plinsko-kromatografski [kolona Chirasil-Val, 50 m, proizvođač: Alltech, USA, T=150 °C, izotermno], pomoću HPLC (kolona Chiracell OD) ili pomoću ¹H NMR spektroskopije (s reagensima za pomak).

Primjer 1

Priprava (S)-N-(2'-metil-6'-etil-fen-1'-il)-N-(1-metoksi-metil)-etilamina

1.44 mg (0.0021 mmola) [Ir(1,5-ciklooktadien)Cl]₂ i 2.87 mg (0.0045 mmola) {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]-ferocenil}etil-di(3,5-dimetilfenil)fosfina otopi se u 12 g (58 mmola) N-(2'-metil-6'-etil-fen-1'-il)-N-(1-metoksimetil)et-1-ilidenamina. Pri tome se doda 92 mg (0.41 mmol) jodovodika kao 57 %-tne vodene otopine u 400 g (1951 mmol) N-(2'-metil-6'-etil-fen-1'-il)-N-(1-metoksimetil)et-1-ilidenamina i miješa kroz 15 minuta.

Objekte otopine premjeste se u čelični autoklav i hidriraju pri 50 °C i 80 bara vodikovoga tlaka. Nakon 6 sati reakcija se prekida, ohladi se na sobnu temperaturu i reakcijska se smjesa destilira pri 10-15 mbara.

Dobije se 397 g (iskorištenje 96 %) (S)-N-(2'-metil-6'-etil-fen-1'-il)-N-(1-metoksi-metil)-etilamina u optičkom iskorištenju od 76 % ee (odgovara enantiomernom omjeru S:R = 88:12).

Primjer 2

Priprava (S)-N-(2',6'-dimetilfen-1'-il)-N-(1-metoksi-metil)-etilamina

Postupa se kako je opisano u primjeru 1. Međutim, dodaju se sljedeći spojevi i njihove količine.
7.2 mg (0.0107 mmola) [Ir(1,5-ciklooktadien)Cl]₂,
14.4 (0.0225 mmola) {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]-ferocenil}etil-di(3,5-dimetilfen-1'-il)fosfina,
38.2 g (0.2 mola) N-(2',6'-dimetiletil-fen-1'-il)-N-(1-metoksimetil)-etilidenamina i
0.8 ml jodovodika kao 57 %-tne vodene otopine.

Reakcijsko vrijeme iznosi 3 sata, pretvorba je 100 %, a optičko iskorištenje je 68 % (S).

Primjer 3

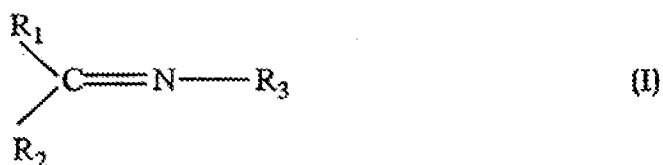
Priprava (S)-N-(2',6'-dimetiltien-1'-il)-N-(1-metoksi-metil)-etilamina

Postupa se kako je opisano u primjeru 1. Međutim, dodaju se sljedeći spojevi i njihove količine.
8.6 mg (0.0128 mmola) [Ir(1,5-ciklooktadien)Cl]₂,
17.2 (0.026 mmola) {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]-ferocenil}etil-di(3,5-dimetilfen-1'-il)fosfina,
1 g (5.07 mmola) N-(2',6'-dimetiltien-1'-il)-N-(1-metoksimetil)-etilidenamina i
0.07 ml jodovodika kao 57 %-tne vodene otopine i 7 ml toluola.

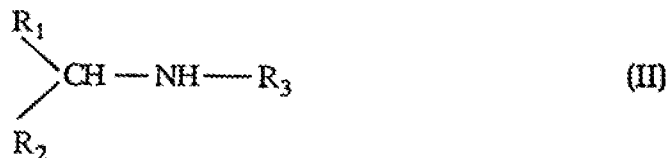
Tlak iznosi 30 bara, reakcijska temperatura iznosi 25 °C. Reakcijsko vrijeme iznosi 2 sata, pretvorba je 100 %, a optičko iskorištenje je 76.1 % (S).

PATENTNI ZAHTEJEVI

- Postupak hidriranja imina vodikom pri povišenom tlaku u nazočnosti iridijevih katalizatora, sa ili bez inertnih otapala, **naznačen time**, da reakcijska smjesa sadrži jodovodik.
- Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da imini sadrže najmanje jednu skupinu >C=N-.
- Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da imini sadrže najmanje jednu od skupina >C=N- ili >C=N-N- i dodatne nezasićene skupine >C=C<, >C=O.
- Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, da su slobodne veze zasićene s H ili organskim ostatcima s 1 do 22 C-atoma ili organskim hetero-ostacima s 1 do 22 C-atoma 1 najmanje jednim heteroatomom iz skupine O, S, N i P; ili N-atom skupine >C=N- zasićen s NH₂ ili jednom primarnom amino skupinom s 1 do 22 C-atoma ili jednom sekundarnom amino skupinom s 2 do 40 C-atoma.
- Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se hidriraju aldimini ketimin ili hidrazoni.
- Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da imini odgovaraju formuli 1



koji se hidriraju u amine formule II



gdje je R_3 ravnolančani ili razgranati C_1 - C_{12} -alkil, cikloalkil s 3 do 8 C-atoma u prstenu; preko C-atoma vezani heterocikloalkil s 3-do 8-članim prstenom i 1 ili 2 heteroatoma iz skupine O, S ili NR_6 ; ili označuje preko alkilnog C-atoma vezani C_7 - C_{16} -aralkil ili navedenim cikloalkilom ili heterocikloalkilom ili heteroarilom supstituirani C_1 - C_{12} -alkil; ili R_3 označuje C_6 - C_{12} -aril ili preko prstenskog C-atoma vezani C_4 - C_{11} -heteroaril s 1 ili 2 heteroatoma u prstenu; pri čemu je R_3 nesupstituiran ili supstituiran s -CN, - NO_2 , F, Cl, C_1 - C_{12} -alkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, C_1 - C_{12} -alkiltio, C_1 - C_6 -haloalkil, -OH, C_6 - C_{12} -aril ili -ariloksi ili ariltio, C_7 - C_{16} -aralkil ili aralkoksi ili aralkiltio, sekundarna amino skupina s 2 do 24 C-atoma, " $CONR_4R_5$ ili - $COOR_4$, i pri čemu su arilni ostatci i arilne skupine u aralkilu aralkoksi i aralkiltio sa svoje strane nesupstituirane ili supstituirane s -CN, - NO_2 , F, Cl, C_1 - C_{12} -alkilom, -alkoksi, -alkiltio, -OH, - $CONR_4R_5$ ili - $COOR_4$;

R_4 i R_5 označuju međusobno neovisno H, C_1 - C_{12} -alkil, fenil ili benzil, ili su R_4 i R_5 zajedno tetra- ili pentametilen ili

3-oksapentilen; R_6 neovisno ima značenje kao R_4 ;

R_1 i R_2 predstavljaju međusobno neovisno vodikov atom, nesupstituirani ili s OH, C_1 - C_{12} -alkoksi, fenoksi, benziloksi, sekundarnom amino skupinom s 2 do 24 C-atoma, - $CONR_4R_5$ ili - $COOR_4$ supstituiran C_1 - C_{12} -alkil ili cikloalkil s 3 do 8-članim prstenom C-atoma; u danom slučaju predstavljaju kao R_3 supstituirani C_6 - C_{12} -aril ili C_7 - C_{16} -aralkil, ili

- $CONR_4R_5$ ili - $COOR_4$, gdje R_4 i R_5 imaju ranije navedena značenja; ili

R_3 ima ranije navedeno značenje, a R_1 i R_2 predstavljaju zajedno u danom slučaju s 1 ili 2 -O-, -S- ili - NR_6 -prekinuti i/ili u danom slučaju sa =O ili kao ranije za R_1 i R_2 u značenju za alkil supstituirane, i/ili s benzolom, piridinom, pirimidinom, furanom, tiofenom ili pirolom kondenzirane alkile s 2 do 5 C-atoma; ili R_2 ima ranije navedeno značenje, a R_1 i R_3 zajedno u danom slučaju s 1 ili 2 -O-, -S- ili - NR_6 -prekinuti, i/ili u danom slučaju sa =O ili kao ranije za R_1 i R_2 u značenju za alkil supstituirane, i/ili s benzolom, piridinom, pirimidinom, furanom, tiofenom ili pirolom kondenzirane alkile s 2 do 5 C-atoma.

7. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da su R_1 i R_2 kao heteroaril 5- ili 6-člani prsten s 1 ili 2 ista ili različita heteroatoma.

8. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da se R_1 i R_2 kao s heteroaril supstituiran alkil može izvesti iz nekog 5- ili 6-članog prstena s 1 ili 2 ista ili različita heteroatoma.

9. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da R_1 i R_2 kao heterocikloalkil ili kao s heterocikloalkilom supstituiran alkil sadrže 4 do 6 prstenskih atoma i do 2 ista ili različita heteroatoma iz skupine O, S i NR_6 , gdje R_6 označuje H, C_1 - C_{12} alkil, fenil ili benzil.

10. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da su R_1 , R_2 i R_3 kao alkil nesupstituirani ili supstituirani C_1 - C_6 -alkil.

11. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da R_1 , R_2 i R_3 kao nesupstituirani ili supstituirani cikloalkil sadrže 3 do 6 prstenskih C-atoma.

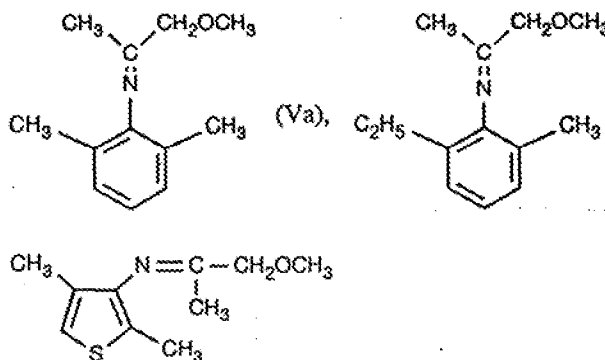
12. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da su R_1 , R_2 i R_3 kao aril nesupstituirani ili supstituirani naftil ili fenil a da su R_1 , R_2 i R_3 kao aralkil nesupstituirani ili supstituirani fenilalkil s 1 do 10 C-atoma u alkilu.

13. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da R_1 i R_2 zajedno, odnosno R_1 i R_3 zajedno s C-atomom, odnosno s -N=C-skupinom na koju su povezani tvore 5- ili 6-člani prsten.

14. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da u formuli 1 R_3 označuje 2,6-di- C_1 - C_4 -alkilfenil-il, R_1 C_1 - C_4 -alkil, a R_2 C_1 - C_4 -alkil, C_1 - C_4 -alkoksimetil ili C_1 - C_4 -alkoksietil.

15. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time**, da R_3 označuje 2,6-dimetilfenil-il ili 2-metil-6-etilfenil-il, R_1 etil ili metil, a R_2 metoksimetil.

16. Postupak prema zahtjevu 6, **naznačen time**, da imini odgovaraju formulama

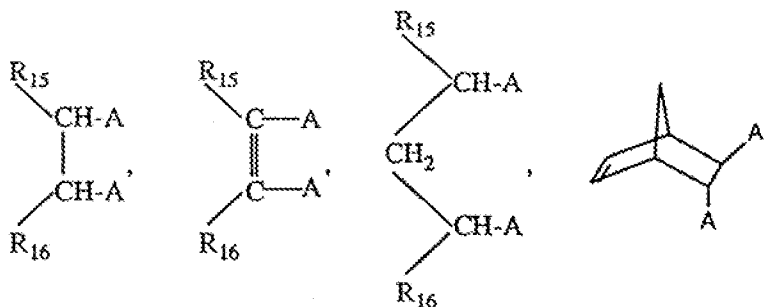


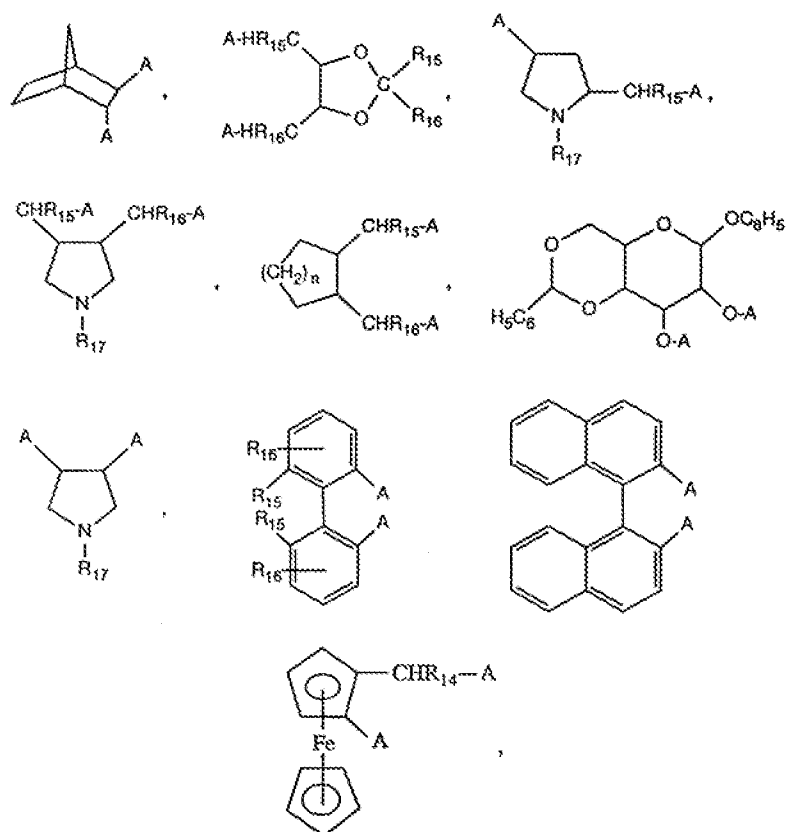
17. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se pod iridijevim katalizatorima podrazumijevaju homogeni, u reakcijskoj sredini široko topljivi katalizatori.
18. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da katalizatori odgovaraju formulama III, IIIa, IIIb, IIIc i IIId,



gdje X označuje dva olefinska liganda ili jedan dienski ligand, Y ditercijanrni difosfin, (a) čije su fosfinske skupine vezane na različite C-atome ugljikovodičnog lanca od 2-4 C-atoma, ili (b) čije su fosfinske skupine vezane bilo izravno ili premostnom skupinom $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ u orto položaju ciklopentadienilnog prstena ili na ciklopentadienilni prsten nekog ferocenila, ili (c) čija je jedna fosfinska skupina vezana na ugljikovodični lanac s 2-3 C-atoma, a druga na krajnji kisikov ili dušikov atom vezan na taj ugljikovodični lanac, ili (d) čije su fosfinske skupine vezane na dva krajnja kisikova ili dušikova atoma povezana na ugljikovodični lanac s 2 C-atoma. Time se u slučajevima (a), (b), (c) i (d) tvori zajedno s Ir-atomom 5-, 6- ili 7-člani prsten, Z označuju međusobno neovisno Cl, Br ili I, A⁻ označuje anion kisikove ili kompleksne kiseline, M⁺ označuje kation alkalijskog metala ili kvarterni amonijum, a R_a i R_b međusobno neovisno označuju H, C₁-C₈-alkil, C₁-C₄-fluoralkil, fenil ili benzil, ili fenil ili benzil supstituiran s 1 do 3 C₁-C₄-alkilom ili C₁-C₄-alkoksi.

19. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da difosfin Y sadrži najmanje jednu kiralnu skupinu.
20. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da X kao olefinski ligand znači razgranati ili ravnolančani C₂-C₁₂-alkil; a X kao dienski ligand znači otvoreno lančani ili ciklički dien s 4 do 12 C-atoma.
21. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da sekundarne fosfinske skupine sadrže dva ista ili različita ostatka iz skupine ravnolančanih ili razgranatih C₁-C₁₂-alkil; nesupstituiranih ili s C₁-C₆-alkil ili C₁-C₆ alkoksi supstituirana C₅-C₁₂ cikloalkil, C₅-C₁₂ cikloalkil-CH₂-, fenil ili benzil; fenil ili benzil supstituiranim halogenom (npr. F, Cl ili Br), C₁-C₆-halogenalkil, (C₁-C₁₂-alkil)₃Si, (C₆H₅)₃Si, C₁-C₆-halogen-alkoksi (npr. trifluorometoksi), -NH₂, fenil₂N-, benzil₂N-, morfolinil, piperidinil, piroidinil, (C₁-C₁₂-alkil)₂N-, -amonijum-X₁⁺, -SO₃M₁, -CO₂M₁ - PO₃M₁ ili -COOC₁-C₆-alkil (npr. -COOCH₃); gdje M₁ označuje alkalijski metal ili H, a X₁ anion jednobazične kiseline.
22. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da difosfini Y, odgovaraju formulama

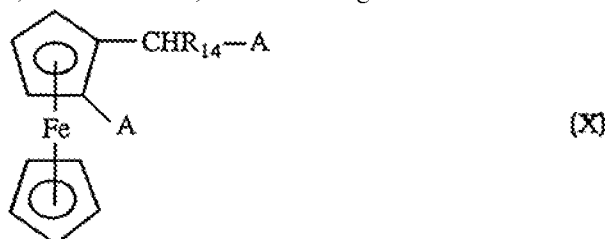




gdje R_{15} i R_{16} međusobno neovisno predstavljaju H, C_1 - C_4 -alkil, fenil, benzil ili s jednim do tri C_3 - C_4 -alkil ili C_1 - C_4 -alkoksi supstituirani fenil ili benzil, R_{14} označuje H, C_1 - C_4 -alkil, fenil, benzil ili s jednim do tri C_1 - C_4 -alkil ili C_1 - C_4 -alkoksi supstituirani fenil, benzil, R_{17} predstavlja H, C_1 - C_4 alkil, fenil, benzil, C_1 - C_6 -alkoksi-CO, C_1 - C_6 -alkil-CO- fenil-CO-, naftil-CO- ili C_1 - C_4 -alkilNH-CO- A označuje iste ili različite skupine $-P(R)_2$, gdje R označuje C_1 - C_6 -alkil, cikloheksil, fenil, benzil ili s jednim do tri C_1 - C_4 alkil, disupstituiranim amino, C_1 - C_4 -alkoksi, $-CF_3$, ili djelomice ili potpuno fluoriranim C_1 - C_4 -alkoksi supstituirani fenil ili benzil, a n znači 0, 1 ili 2.

23. Postupak prema zahtjevu 23, **naznačen time**, da su sekundarne fosfinske skupine difosfina Y vezane bilo izravno ili preko premostne skupine $-CR_aR_b-$ u orto položaj nekoga ciklopentadienilnoga prstena ili na po jedan ciklopentadienilni prsten nekog ferocena.

24. Postupak prema zahtjevu 23, **naznačen time**, da difosfin odgovara formuli X



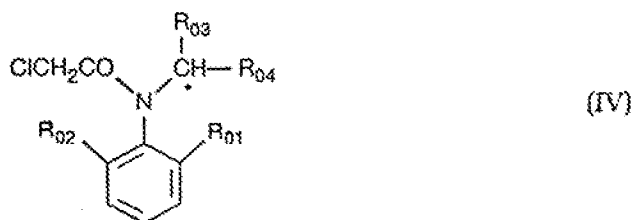
gdje R_{14} označuje H, C_1 - C_4 alkil, fenil, benzil ili s jednim do tri C_1 C_4 -alkil ili C_1 - C_4 -alkoksi supstituirani fenil ili benzil, A označuje iste ili različite skupine $-P(R)_2$ gdje R predstavlja C_1 - C_4 alkil, cikloheksil, fenil, benzil ili s jednim do tri C_1 - C_4 alkil, disupstituiranim amino, C_1 - C_4 -alkoksi, $-CF_3$ djelomice ili potpuno fluoriranim C_1 - C_4 -alkoksi supstituirani fenil ili benzil.

25. Postupak prema zahtjevu 24, **naznačen time**, da je difosfin formule X kiralni i da R_{14} predstavlja C_1 - C_4 -alkil, ili s jednim ili tri C_1 - C_4 -alkil ili C_1 - C_4 alkoksi supstituirani fenil ili benzil, A označuje iste ili različite skupine $-P(R)_2$ gdje je R C_1 - C_4 alkil, cikloheksil, fenil, benzil ili s jednim do tri C_1 - C_4 -alkil, disupstituiranim amino, C_1 - C_4 -alkoksi, $-CF_3$ djelomice ili potpuno fluoriranim C_1 - C_4 -alkoksi supstituirani fenil ili benzil.

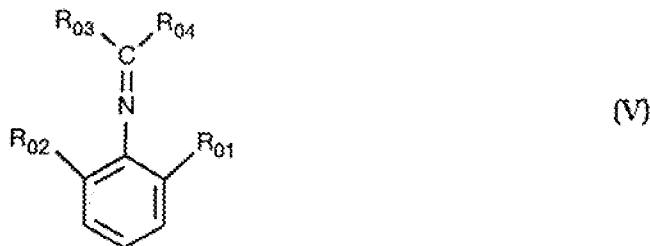
26. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da su difosfini Y

{(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-dimetil-fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-
 dipropil-amino)fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-di-izo-propil-4-N,N-
 dimetil-amino)fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-di-izo-propil-4-N,N-
 dibenzil-amino)fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-
 dibenzil-amino)fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-dimetil-4-(1'-pirolo)-
 fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-
 dipentil-amino)fenil)fosfin
 {(R)-1-[(S)-2-difenilfosfino]ferocetil}etil-di(3,5-dimetil-4-N,N-
 dimetil-amino)fenil)fosfin
 1,4-bis(difenilfosfino)butan
 {(R)-1-[(S)-2-di(4-metoksifenil)fosfino]ferocetil}etil-di(3,5-dimetil-
 4-N,N-dimetil-amino)fenil)fosfin.

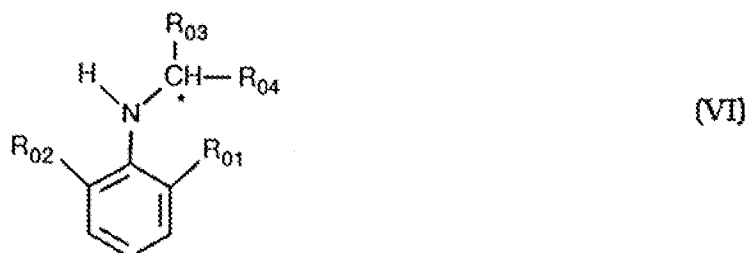
27. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se jodovodik dodaje kao vodena otopina.
28. Postupak prema zahtjevu 27, **naznačen time**, da se jodovodik dodaje u plinovitom obliku.
29. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da molni omjer imina prema iridijevom katalizatoru iznosi 1 000 000
 5 prema 100.
30. Postupak prema zahtjevu 29, **naznačen time**, da molni omjer imina prema iridijevom katalizatoru iznosi 1 000
 000 prema 1000.
31. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da molni omjer imina prema jodovodiku iznosi 1 000 000 prema 100.
32. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da molni omjer imina prema jodovodiku iznosi 10 000 prema 1000.
- 10 33. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da reakcijska temperatura iznosi -20 do 100°C..
34. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da tlak vodika iznosi 5 do 150 bara.
35. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se hidriranje provodi u kružnom reaktoru.
36. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se hidrira neki aldimin ili ketimin, koji nastaje in situ ili za
 vrijeme hidriranja.
- 15 37. Postupak pripreve spojeva formule



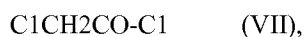
gdje R₀₁, R₀₂ i R₀₃ međusobno neovisno označuju C₁-C₄-alkil, a R₀₄ C₁-C₄-alkil ili C₁-C₄-alkoksimetil ili C₁-C₄-alkoksietil. (1) hidriranjem imina formule



vodikom u nazočnosti iridijevih katalizatora 1 uz ili bez inertnih otapala u amine formule

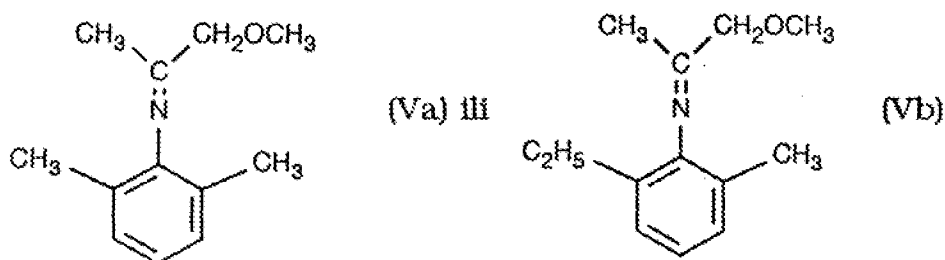


i (2) njihove pretvorbe sa spojevima formule



naznačen time, da reakcijska smjesa pri hidriranju sadrži jodovodik.

38. Postupak prema zahtjevu 37, **naznačen time**, da hidriranje u nazočnosti asimetričnih iridijevih katalizatora protječe asimetrično.
39. Postupak prema zahtjevu 37, **naznačen time**, da se kao imin hidrira spoj formule



40. Postupak prema zahtjevu 39, **naznačen time**, da se spojevi u nazočnosti asimetričnih iridijevih katalizatora asimetrično hidriraju.
41. Postupak prema zahtjevu 40, **naznačen time**, da hidrirani spojevi imaju S-konfiguraciju na asimetričnom C-atomu.

SAŽETAK

Postupak hidriranja imina vodikom pri povišenom tlaku u nazočnosti iridijevih katalizatora i uz ili bez inertnih otapala, koji je naznačen time, da reakcijska smjesa sadrži jodovodik.