

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291375** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.07.04

(51) Int. Cl. *C07F 15/00* (2006.01)
B01J 31/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.02

(54) **НОВЫЙ КАТАЛИЗАТОР НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

(31) 19207604.0

(72) Изобретатель:

(32) 2019.11.07

Бонрат Вернер, Буржуа Фредерик,

(33) EP

Медлок Джонатан Алан, Шпарт

(86) PCT/EP2020/080685

Христоф (CH)

(87) WO 2021/089482 2021.05.14

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Фелицына С.Б. (RU)

ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)

(57) Настоящее изобретение относится к особым катализаторам на основе переходных металлов и их применению в химических реакциях.

A1

202291375

202291375

A1

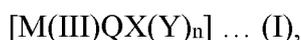
НОВЫЙ КАТАЛИЗАТОР НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Настоящее изобретение относится к особым катализаторам на основе переходных металлов и их применению в химических реакциях.

В области химических реакций и способах химического производства катализаторы используют для ускорения реакций и повышения селективности реакций за счет ускорения определенных превращений. Это позволяет проводить реакции в более мягких условиях, достигая более высокого выхода и меньшего количества побочных продуктов. В области гомогенного катализа комбинации переходного металла и органических лигандов можно применять для осуществления многих превращений с хорошей селективностью.

Несмотря на целесообразность применения, гомогенные катализаторы способны быстро деактивироваться, что означает необходимость в сравнительно высоких загрузках катализатора. Поэтому постоянно существует потребность в новых катализаторах, функционирующих с более высокими селективностью и активностью при более низких загрузках.

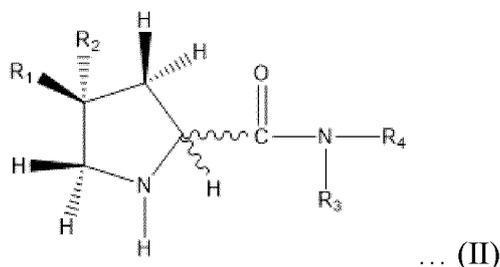
Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (С) на основе переходных металлов, представляющим металлоорганические катализаторы следующей формулы:



в которой

M представляет переходный металл, выбранный из числа Ru, Rh и Ir, предпочтительно Ir,

Q представляет лиганд L или анион лиганда L, где лиганд L имеет формулу (II)



в которой

R₁ представляет H, CH₃ или OH,

R₂ представляет H, CH₃ или OH,

R₃ представляет H или CH₃,

R₄ представляет C₂-C₄ алкильную группу, которая замещена по меньшей мере

одной OH группой, и которая необязательно имеет еще заместители,

при условии, что

если R_1 представляет OH или CH_3 , то R_2 представляет H и

если R_2 представляет OH или CH_3 , то R_1 представляет H, а

X представляет циклопентадиенильную или замещенную циклопентадиенильную группу, предпочтительно инденильную или пентаметилциклопентадиенильную, и

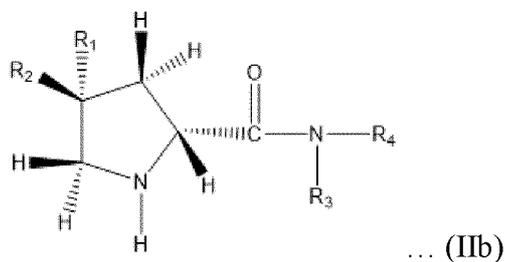
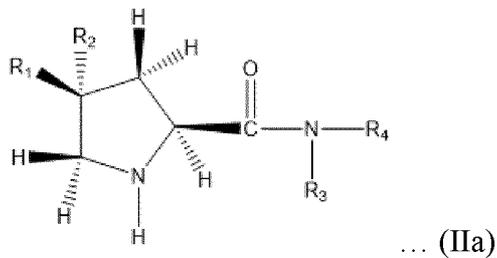
Y представляет анион, а n равен 1 или 2, при условии, что значение n выбирают так, чтобы комплекс металла в целом являлся нейтральной молекулой.

Новый катализатор, согласно настоящему изобретению, можно использовать в различных химических реакциях.

Как указано выше, Q представляет либо нейтральный лиганд L, либо анион лиганда L. Анион лиганда L можно получить депротонированием лиганда L до комплексообразования с атомом переходного металла M с получением комплекса C; или же анион лиганда L можно получить в процессе комплексообразования с атомом переходного металла M с получением комплекса C.

Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C1) на основе переходных металлов, представляющие катализатор (C), в котором M представляет Ir.

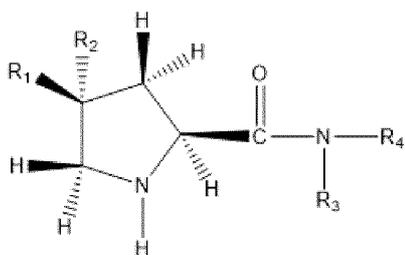
Лиганд формулы (II) существует в виде двух энантиомерных форм. Ниже представлены следующие лиганды формулы (IIa) и (IIb):



в которых

заместители имеют те же значения, что и в соединении формулы (I).

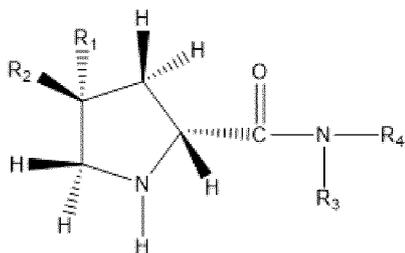
Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C2), представляющим катализаторы (C) или (C1) на основе переходных металлов, в которых L представляет лиганд формулы (IIa)



... (IIa),

и в которых заместители имеют те же значения, что и в соединении формулы (I).

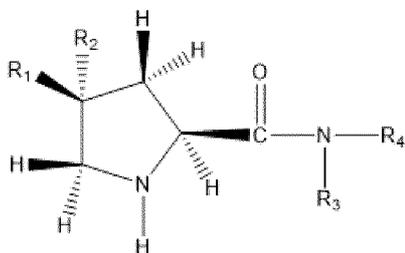
Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C2'), представляющим катализаторы (C) или (C1) на основе переходных металлов, в которых L представляет лиганд формулы (IIb)



... (IIb),

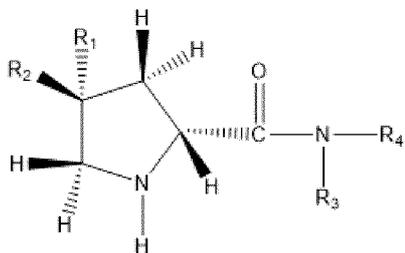
и в которых заместители имеют те же значения, что и в соединении формулы (I).

Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C2''), представляющим катализаторы (C) или (C1) на основе переходных металлов, в которых L представляет смесь лигандов формулы (IIa)



... (IIa)

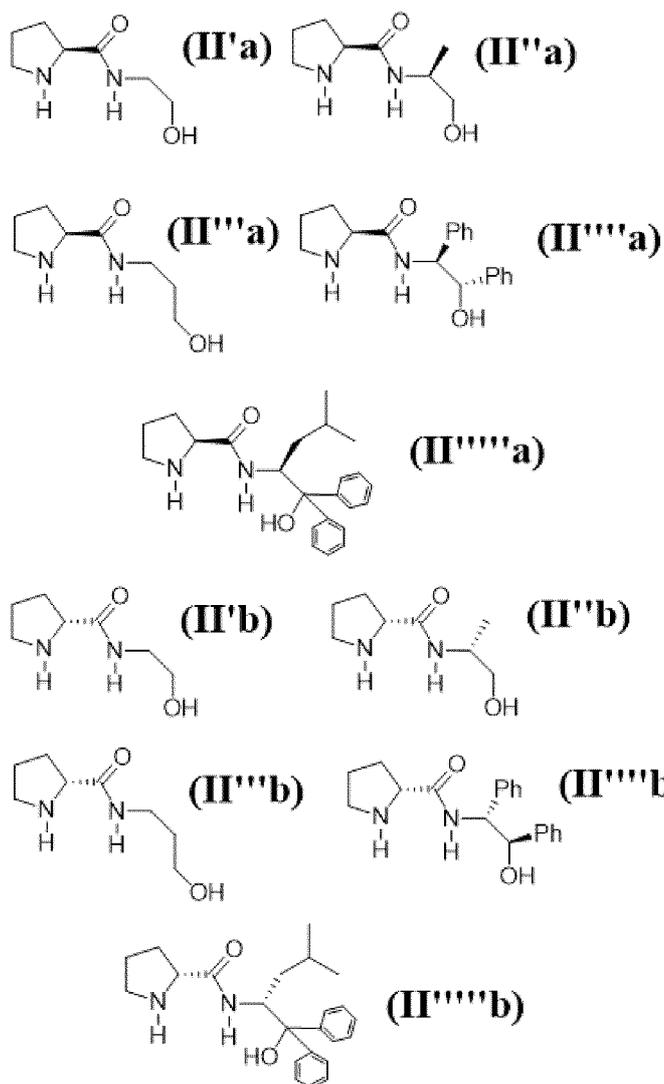
и формулы (IIb)



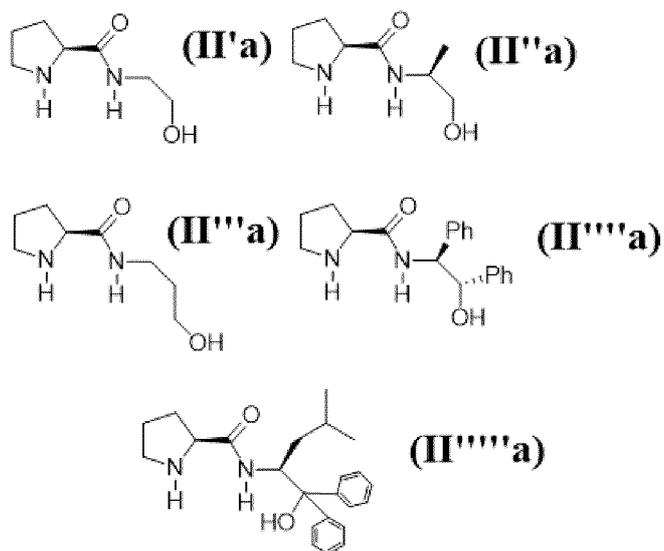
... (IIb),

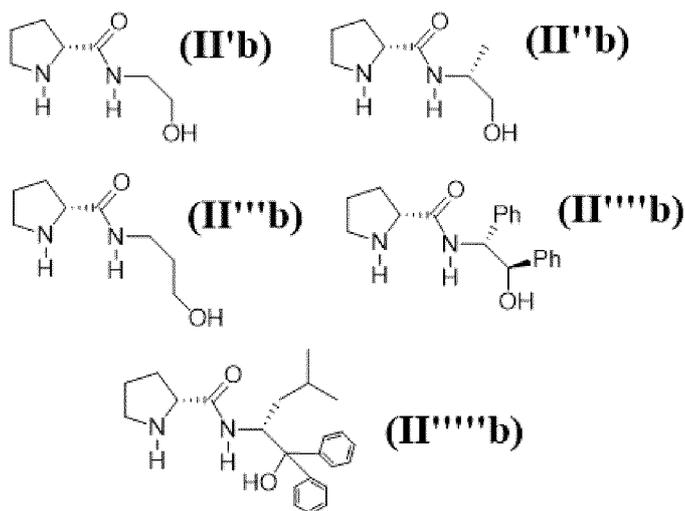
и в которых заместители имеют те же значения, что и в соединении формулы (I).

Наиболее предпочтителен катализатор формулы (I), в которой лиганд L представляет лиганд одной из следующих формул (II'a) – (II''''a) или (II'b) – (II''''b):

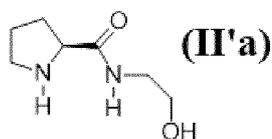


Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C2''), представляющим катализаторы (C) или (C1) на основе переходных металлов, в которых L представляет лиганд формулы (II'a) – (II''''a) или (II'b) – (II''''b):

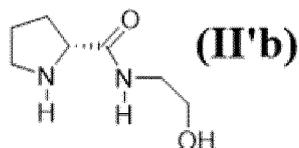




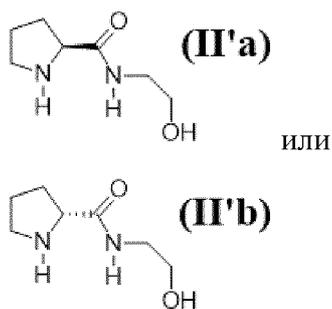
Наиболее предпочтительны лиганды формулы (II'a) и (II'b)



и



Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C2''''), представляющим катализаторы (C) или (C1) на основе переходных металлов, в которых L представляет лиганд формулы (II'a) или (II'b)



Противоион Y в соединении формулы (I) может представлять любой обычно используемый анион.

Подходящие анионы включают галогениды, карбоксилаты, формиат (HCOO^-), гидрид (H^-), боргидрид (BH_4^-), бораты (BR_4^-) и фторсодержащие анионы (такие как, но не ограниченные ими: BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- , $\text{BAr}^{\text{F}}_4^-$ (представляющий тетраakis[3,5-бис(триформетил)фенил]борат)). Предпочтительные анионы Y представляют гидрид или галогенид, особенно предпочтителен Cl^- .

Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C3),

представляющим катализаторы (C1), (C2), (C2'), (C2''), (C2''') или (C2''''') на основе переходных металлов, в которых Y выбран из группы, включающей галогенид, карбоксилат, формиат, гидрид, боргидрид, борат, BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- и BArF_4^- .

Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C3'), представляющим катализаторы (C1), (C2), (C2'), (C2''), (C2''') или (C2''''') на основе переходных металлов, в которых Y выбирают из группы, включающей гидрид и галогенид.

Таким образом, настоящее изобретение относится к новым катализаторам (C'3'), представляющим катализаторы (C1), (C2), (C2'), (C2''), (C2''') или (C2''''') на основе переходных металлов, в которых Y является Cl^- .

Катализатор ($[\text{M}(\text{III})\text{QX}(\text{Y})_n]$), согласно настоящему изобретению, можно получить, соединяя соответствующие компоненты, например, вводя во взаимодействие Q с предшественником металла в подходящем растворителе. Q может представлять нейтральный лиганд L или анион лиганда L. В случае, когда Q представляет анион лиганда L, анион можно получить до добавления предшественника металла или в процессе комплексообразования с предшественником металла. Анион обычно получают при добавлении основания.

Раствор катализатора можно использовать в том виде, в котором он был получен, или катализатор можно выделить и использовать позднее. Катализатор, согласно настоящему изобретению, можно использовать в различных химических процессах, например, таких как реакции восстановления и изомеризации, в частности, реакции гидрирования с переносом водорода и рацемизации. Весьма предпочтительными реакциями, которые катализирует катализатор согласно настоящему изобретению, является гидрирование с переносом водорода.

Можно прибавлять катализатор как таковой в реакционную смесь (порядок прибавления всех используемых реагентов может изменяться). Возможно также, чтобы катализатор образовывался *in situ* в реакционной смеси. Это означает, что катализатор как таковой не прибавляют, а он образуется в реакционной смеси.

Следующие примеры служат для иллюстрации изобретения. Если не указано иначе, температура приведена в °C.

Примеры

Используемые лиганды либо коммерчески доступны, либо могут быть получены известными способами. Один из способов получения ряда лигандов описан ниже.

Общая методика получения лигандов

В высушенную в сушильном шкафу колбу помещали Cbz-D-пролин или Cbz-L-

пролин (1,00 экв.) или производное пролина и сухой дихлорометан (0,20 моль/л). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (1,00 экв.) и изобутилхлорформиат (1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, и добавляли соответствующий амин (1,00 экв.). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до достижения полной конверсии (ТСХ-мониторинг). Смесь промывали водным насыщенным раствором NH_4Cl , водным насыщенным раствором NaHCO_3 и раствором соли. Каждый водный слой повторно экстрагировали дихлорометаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое промежуточное соединение можно подвергнуть очистке или использовать на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение (1,00 экв.) растворяли в MeOH (0,40 моль/л), колбу трижды продували аргоном и прибавляли Pd/C (10,0 мас.%, 5,00 мол.%) в виде одной порции. Смесь вакуумировали и пять раз продували водородом. Суспензию черного цвета перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода до достижения полной конверсии (ТСХ-мониторинг). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом.

Пример 1. - (R)-N-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-карбоксамид (лиганд П'б)

В соответствии с описанной выше методикой: вводили во взаимодействие Cbz-D- пролин (2,49 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (1,41 мл, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), изобутилхлорформиат (1,30 мл, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) и этаноламин (1,21 мл, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), получая промежуточное соединение (2,08 г).

Из промежуточного соединения (2,03 г, 6,94 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (10,0 мас.%, 368 мг, 347 мкмоль, 5,00 мол.%) получали лиганд (П'б) в виде бесцветной жидкости (1,10 г, колич.)

Пример 2. Получение этил(R)-2-гидрокси-3,3-диметил-4-оксобутаноат

К раствору (R)-N-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-карбоксамид (П'б, 79,1 мг, 500 мкмоль, 5,00 мол.%) в $t\text{-BuOH}$ (10,0 мл) прибавляли изобутаналь (910 мкл, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) и этилглиоксалат (50,0% в толуоле, 1,98 мл, 10,0 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией (циклогексан/этилацетат, 4:1), получая этил (R)-2-гидрокси-3,3-диметил-4-оксобутаноат (VI) (1,47 г, 84%, 72% ee) в виде бесцветного масла. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,57 (1H, с), 4,32 (1H, с), 4,30–4,18 (2H, м), 3,06 (1H, уш.), 1,27 (3H, т), 1,14 (3H, с), 1,05 (3H, с). Данные анализа соответствовали данным достоверного образца.

Пример 3. Получение катализатора $[\text{IrCl}(\text{Cp}^*)(\text{анион лиганда П'б})]$

К раствору $(\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*))_2$ (19,9 мг, 25,0 мкмоль, 1,00 экв.) в сухом толуоле

прибавляли (R)-N-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-карбоксамид (П'б, 7,91 мг, 50,0 мкмоль, 2,00 экв.) и триэтиламин (11,0 мкл, 75,0 мкмоль, 3,00 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель декантировали при помощи шприца, получая осадок желтого цвета. Катализатор можно перекристаллизовать из смеси гексан/хлороформ. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ = 5,63 (1H, уш.), 4,33 (1H, уш.), 3,98 (1H, м), 3,79 (2H, м), 3,64 (1H, м), 3,58 (1H, уш.), 3,44 (1H, м), 3,13 (1H, м), 2,14 (1H, м), 2,02 (1H, м), 1,85 (1H, м), 1,78 (1H, м), 1,67 (15H, с); ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ = 181,5, 85,5, 65,1, 64,0, 54,3, 52,4, 29,8, 26,7, 9,5.

Общая методика гидрирования с переносом водорода этил (R)-2-гидрокси-3,3-диметил-4-оксобутаноат с получением (R)-2-гидрокси-3,3-диметил- γ -бутиролактона

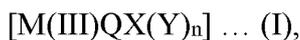
Предварительно полученный катализатор на основе переходного металла, или соль переходного металла и лиганд добавляли к раствору этил (R)-2-гидрокси-3,3-диметил-4-оксобутаноата (из примера 2) в смеси вода:трет-бутанол (2:1). Смесь дегазировали, добавляли формиат натрия (5 экв.), и перемешивали смесь при требуемой температуре в течение установленного времени. Реакционную смесь экстрагировали МТБЭ или дихлорометаном, а объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме.

| Пример | Лиганд | Предшественник металла и загрузка | T [°C] | T [ч] | Конверсия [%] |
|--------|--------|-------------------------------------------------------|--------|-------|---------------|
| 3a | П'б | (RuCl ₂ (p-цимен)) ₂ 0,50 мол.% | комн. | 26 | 98 |
| 3b | П'б | (IrCl ₂ Cp*) ₂ 0,50 мол.% | 40 | 1 | 99 |
| 3c | П'б | (IrCl ₂ Cp*) ₂ 0,50 мол.% | комн. | 4 | 99 |
| 3d | П'б | (IrCl ₂ Cp*) ₂ 0,25 мол.% | 40 | 2 | 93 |
| 3e | П'б | (IrCl ₂ Cp*) ₂ 0,10 мол.% | 40 | 5 | 99 |
| 3f | П'б | (RhCl ₂ Cp*) ₂ 0,50 мол.%% | 40 | 2,5 | 97 |

Примеры с 3b по 3f представляют примеры, заявленные в настоящей формуле изобретения, тогда как 3a является примером сравнения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

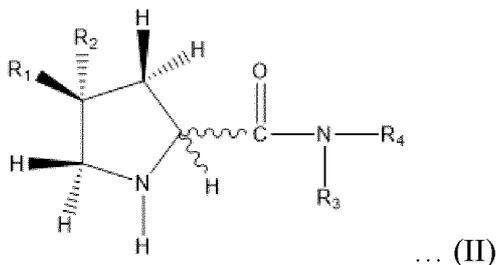
1. Катализатор на основе переходного металла формулы (I)



в которой

M представляет переходный металла, выбранный из ряда Ru, Rh и Ir, предпочтительно Ir, и

Q представляет лиганд L или анион лиганда L, где лиганд L имеет следующую формулу (II)



в которой

R₁ представляет H, CH₃ или OH,

R₂ представляет H, CH₃ или OH,

R₃ представляет H или CH₃,

R₄ представляет C₂-C₄ алкильную группу, которая замещена по меньшей мере одной OH группой и которая необязательно имеет еще заместители, при условии, что

если R₁ представляет OH или CH₃, то R₂ представляет H и

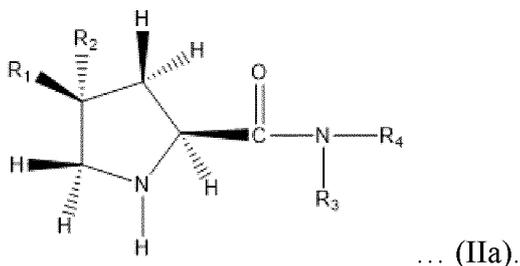
если R₂ представляет OH или CH₃, то R₁ представляет H, а

X представляет циклопентадиенильную или замещенную циклопентадиенильную группу, предпочтительно инденильную или пентаметилциклопентадиенильную, и

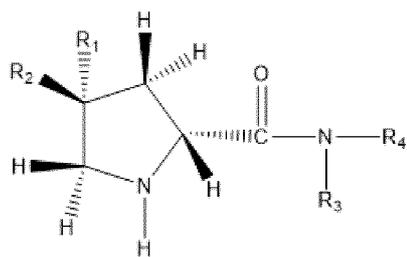
Y представляет анион, а n равен 1 или 2, при условии, что значение n выбирают так, чтобы комплекс металла в целом являлся нейтральной молекулой.

2. Катализатор на основе переходного металла по п. 1, в котором M представляет Ir.

3. Катализатор на основе переходного металла по п. 1 или 2, в котором L представляет лиганд формулы (IIa)

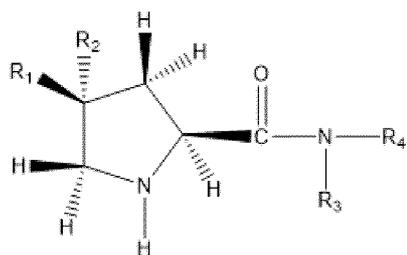


4. Катализатор на основе переходного металла по п. 1 или 2, в котором L представляет лиганд формулы (IIb)



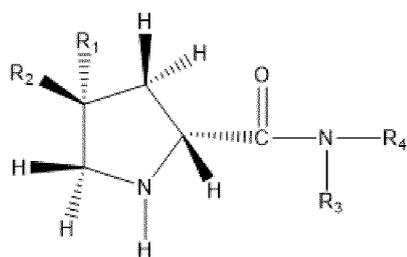
... (IIb).

5. Катализатор на основе переходного металла по п. 1 или 2, в котором L представляет смесь лигандов формулы (IIa)



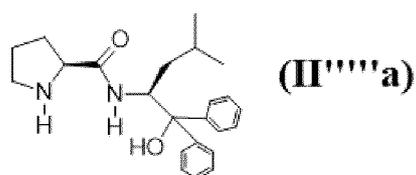
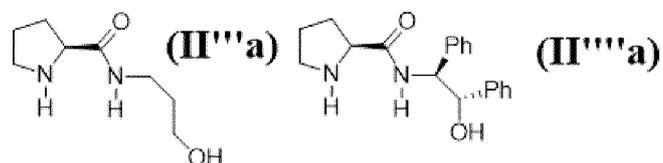
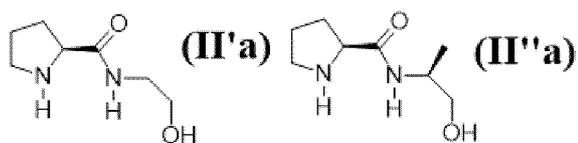
... (IIa)

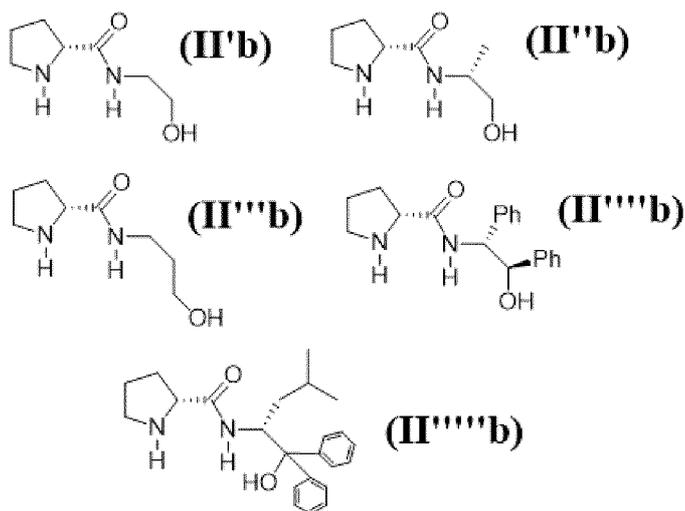
и формулы (IIb)



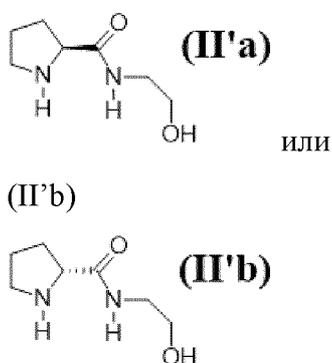
... (IIb).

6. Катализатор на основе переходного металла по п. 1 или 2, в котором L представляет лиганд формулы (II'a) – (II''''a) или (II'b) – (II''''b):





7. Катализатор на основе переходного металла по п. 1 или 2, в котором L представляет лиганд формулы (II'a)



8. Катализатор на основе переходного металла по любому из пп. 1-7, в котором Y выбран из группы, включающей галогенид, карбоксилат, формиат, гидрид, боргидрид, борат, BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- и $\text{BAr}^{\text{F}}_4^-$.

9. Катализатор на основе переходного металла по любому из пп. 1 - 7, в котором Y выбран из группы, включающей гидрид и галогенид.

10. Катализатор на основе переходного металла по любому из пп. 1 - 7, в котором Y представляет собой Cl^- .

11. Применение по меньшей мере одного катализатора на основе переходного металла по любому из пп. 1 - 10 в химическом процессе.

12. Применение по п. 11, в котором химический процесс представляет собой реакцию восстановления.