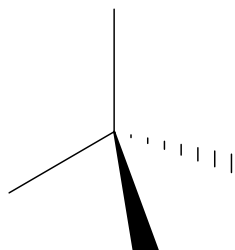


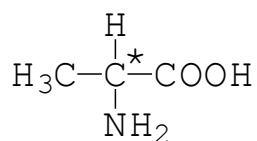
# Chirální katalýza

## Chirální molekuly

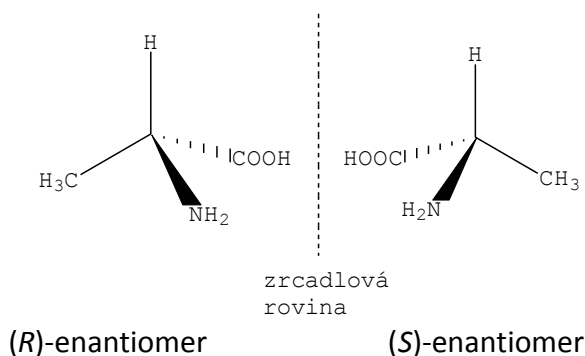
Ke znázornění třírozměrné struktury molekul na dvojrozměrný papír se používají projekční vzorce, kde nejčastěji se v současnosti používají klínkové vzorce.



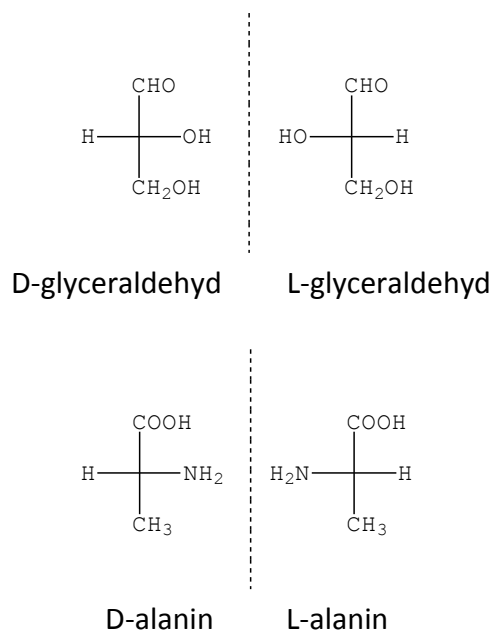
Existují molekuly, které nejsou ztotožnitelné se svým zrcadlovým obrazem. Takové molekuly se nazývají asymetrické nebo také **chirální**. Strukturálních znaků, které vedou k chiralitě je celá řada. Jedním z nich je přítomnost asymetrického uhlíku. **Asymetrický uhlík** je uhlík, který má k sobě vázané čtyři různé substituenty. Asymetrické centrum se často označuje hvězdičkou. Příkladem takové molekuly s asymetrickým uhlíkem je 2-aminopropanová kyselina (alanin):



Základem určení absolutní konfigurace je určení tzv. **priority skupin vázaných k asymetrickému centru**. Prioritu určuje atomové číslo atomu bezprostředně vázaného k asymetrickému centru, čím vyšší tím je vyšší i priorita. Pokud jsou dvě skupiny takto vázané stejným atomem pak se pokračuje ve skupině po atomech dále tak dlouho až se narazí na rozdíl. Porovnání těchto rozdílů pak určí skupinu s vyšší prioritou.



Závěrem o absolutní konfiguraci je třeba se zmínit ještě o starší konvenci jejího označování, tzv. **L/D konvenci**. Tato konvence se dnes používá prakticky výhradně jen u aminokyselin a sacharidů v biochemii. Základní sloučeninou je glyceraldehyd, který se může vyskytovat ve formě dvou enantiomerů, které byly označeny L a D. Následující obrázky jsou ve Fischerově projekci.



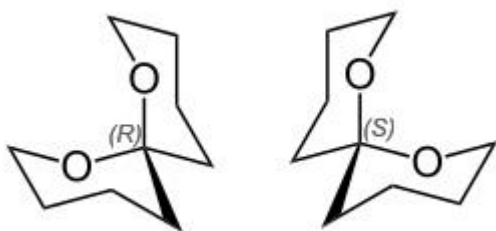
Významnou fyzikální vlastností, kterou se enantiomery od sebe odlišují je jejich **optická otáčivost** což je schopnost otáčet rovinu polarizovaného světla doleva nebo doprava. Pokud jeden z enantiomerů stáčí rovinu polarizovaného světla doleva pak druhý enantiomer bude tuto rovinu stáčet o stejný úhel doprava. Takovéto sloučeniny se nazývají **opticky aktivní**. Enantiomery se také nazývají **optické izomery**. Směs enantiomerů v poměru 1:1 má nulovou optickou otáčivost a nazývá se **racemát**. Hodnota této otáčivosti se stanovuje v přístroji zvaném **polarimetr**. Sloučeniny stáčeující rovinu polarizovaného světla doprava se označují (+) a doleva (-).

Mnoho chemických sloučenin spojených s žijícími organismy jsou chirální. Například DNA, enzymy, protilátky a hormony (je jistě zajímavé, že aminokyseliny vyskytující se v organismech jsou výhradně levotočivé, cukry naopak pravotočivé). Z tohoto důvodu enantiomery chemických sloučenin mohou mít výrazně jiné biologické účinky. Například (S)-limonen voní jako citron, (R)-limonen voní jako pomeranč.



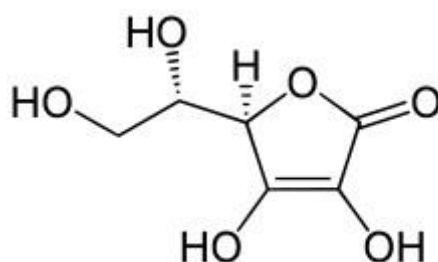
Tyto enantiomery dokážeme odlišit, protože naše nosní receptory jsou tvořeny rovněž chirálními molekulami, které rozpoznají rozdíl.

Dalším příkladem je hmyz, který používá feromony jako sexuální chirální chemické posly. Bylo zjištěno, že jeden z enantiomerů feromonu hmyzu, Olean (racionální název: 1,7-ioxaspiro[5.5]undekan), přitahuje mužské octomilky, zatímco jeho zrcadlový obraz přitahuje samice tohoto druhu.



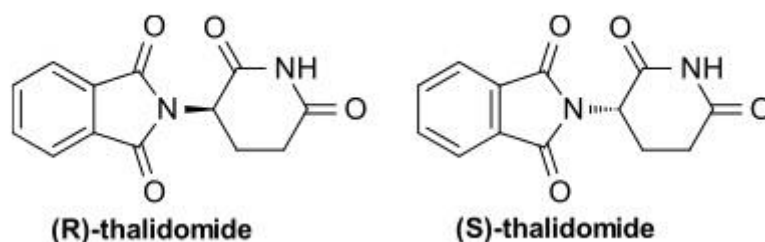
(R)-Olean a (S)-Olean

**Vitamín C** (řidčeji **kyselina askorbová**) je ve vodě rozpustná živná látka (živina) a vitamín nezbytný k životu a udržení tělesného zdraví, v lidském těle plní vitamín C mnoho důležitých funkcí. Je citlivý na teplo a vysoce citlivý na oxidaci. Jeho přesný chemický název je **kyselina L-askorbová** neboli L-enantiomer (optický izomer, optický antipod) kyseliny askorbové, její sumární vzorec je  $C_6H_8O_6$  a chemická struktura následující:



Kyselina D-askorbová je biologicky neúčinná.

Je jasné, že rovněž aktivita léčiv závisí také na chiralitě. Většina léků se tak skládá z chirálních molekul. A protože léčivo musí mít odpovídající receptor v buňce, je často pouze jeden z enantiomerů "léčivě" účinný, druhý méně, nebo neúčinný, v horším případě škodlivý. V šedesátých letech minulého století existovalo léčivo thalidomid, který byl předepisován těhotným ženám proti ranním nevolnostem. Bohužel jeden z enantiomerů způsoboval těžké deformace narozených dětí. Vzhledem k tomu, že není jisté jestli „ten správný“ enantiomer není v těle konvertován rovněž na druhý enantiomer, byl tento lék zakázán.



Racionální název (RS)-2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Z tohoto důvodu v dnešní době farmaceutické společnosti musí testovat oba enantiomery (biologická aktivita, toxikologie, atd.) před jejich uvedením na trh. Je zřejmé, že je silná poptávka po čistých enantiomerech (ale nesmí se zapomenout na výše uvedenou „interkonverzi“ na druhý enantiomer v organismu).

## Separace enantiomerů

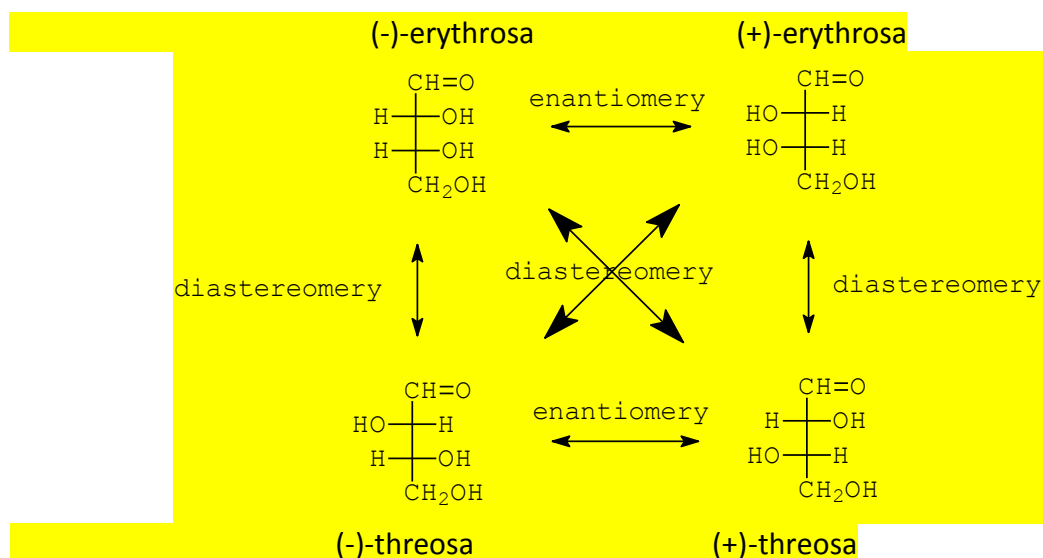
Louis Pasteur byl první na světě, který od sebe oddělil stereoizomery. Učinil tak u kyseliny vinné, kde pomocí mikroskopu a pinzety oddělil levotočivé a pravotočivé krystaly. Jeho objev byl umožněn faktem, že kyselina vinná jako jedna z mála chirálních sloučenin tvoří při krystalizaci samostatné krystaly stereoizomerů.

Sloučeniny, které jsou navzájem enantiomery, mají stejné teploty varu, index lomu, reaktivitu, teplotu tání a rozpustnost. Takže pokud se získá z reakce směs enantiomerů, tak nemohou být rekrystalizovány, nemohou být destilovány, nemohou být odděleny na achirálních (klasických) chromatografických kolonách.

V současnosti však existují techniky, jak od sebe oddělit enantiomery.

První z nich (a asi nejpoužívanější) je **přeměna na diastereomery**. Zde se vychází z faktu, že diastereomery mají zcela odlišné fyzikální vlastnosti - teplotu varu, teplotu tání, NMR posuny, rozpustnost - a mohou být odděleny běžnými prostředky, jako je chromatografie nebo rekrystalizace.

Sloučenina se dvěma asymetrickými uhlíky může existovat ve čtyřech opticky izomerních formách. Příkladem takovéto sloučeniny je sacharid aldotetrosa jejíž čtyři opticky izomerní formy jsou uvedeny níže spolu s vyznačením vztahů mezi nimi (převzato ze skript Organická chemie 1, Ing. Petr Šimůnek, Ph. D., Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická).

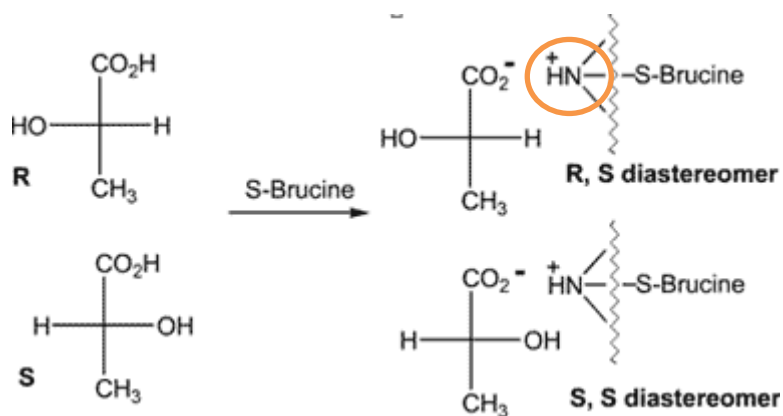
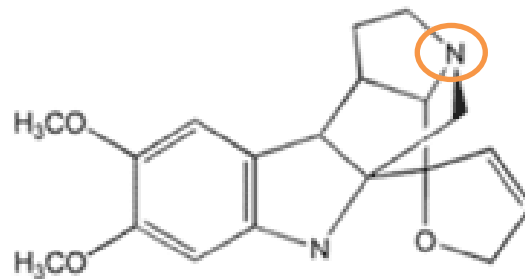


Obě erythrosy jsou navzájem enantiomery a liší se v absolutní konfiguraci na **obou** asymetrických uhlících, zatímco erythrosa s threosou se od sebe liší absolutní konfigurací pouze na **jednom** asymetrickém uhlíku a navzájem jsou **diastereomery**. Diastereomery se navzájem liší fyzikálními i chemickými vlastnostmi i v achirálním prostředí.

Například, je-li žádoucí oddělit ze směsi (*R*) a (*S*) karboxylové kyseliny, tak se tato směs (racemát) nechá reagovat s jedním enantiomerem chirálního aminu za vzniku diastereomerních ammoniových solí, které se pak oddělí (chromatografie, rekrystalizace).

Jakmile jsou diastereomerní soli odděleny, pomocí silnější minerální kyseliny se provede „reprotonace“ karboxylové kyseliny a získají se oddělené enantiomery.

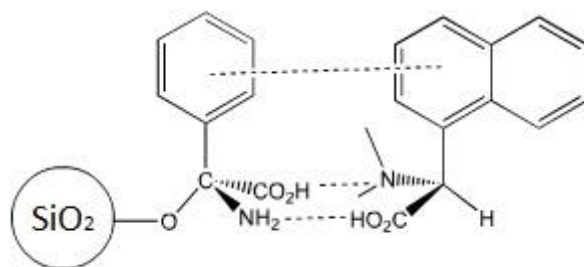
Příkladem je například separace enantiomerů chirální karboxylové kyseliny pomocí (*S*)-brucinu. Brucin je alkaloid (podobný strychninu), který se v přírodě nalézá pouze v (*S*) formě:



Vzhledem ke své jedovatosti se v technologii léčiv nedoporučuje používat. Samozřejmě, že k separaci lze použít i jakýkoliv jiný enantiomer aminu (viz text dále).

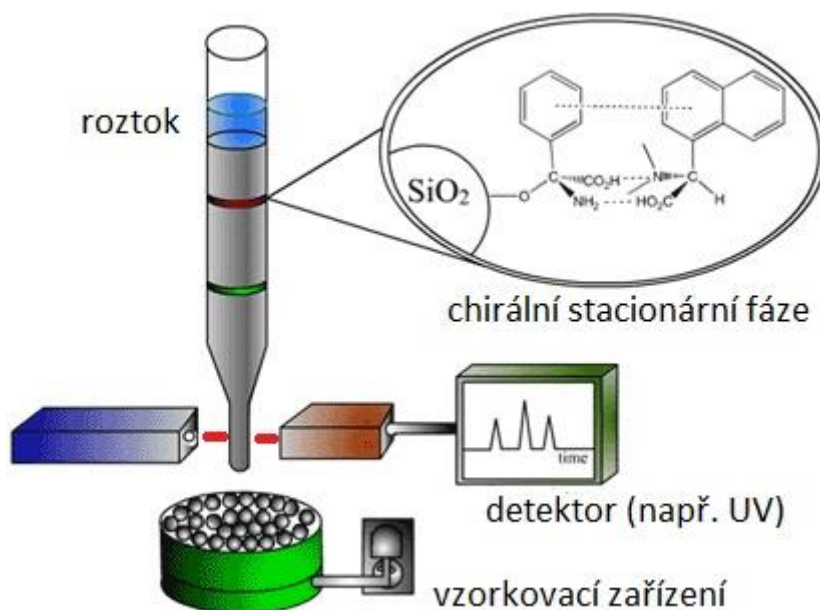
Výhoda tohoto procesu je, že tvorba ammoniové soli je rychlá (iontová) reakce a jedná se o tzv. nekovalentní modifikaci. Výtěžek celého procesu izolace jednotlivých enantiomerů je vysoký.

Další metoda pro separaci enantiomerů je **chirální chromatografie**. I když enantiomery nelze rozlišit v achirálním prostředí, jako je systém rozpouštědel, nebo normální chromatografie na silikagelu, mohou být rozlišeny v chirálních prostředích, jako je například aktivní místo enzymu. Lze rovněž využít chirální stacionární fáze chromatografické kolony, kde achirální silikagel ( $\text{SiO}_2$ ) se převede na chirální stacionární fázi reakcí s chirální molekulou. Racemická směs se rozpustí v mobilní fázi (systém rozpouštědel) a jakmile tento roztok protéká kolonou, jeden enantiomer má vyšší afinitu ke stacionární fázi než druhý a mají tak velmi odlišné retenční časy. Nevýhodou je, že chirální silikagel je mnohem dražší než standardní silikagel.



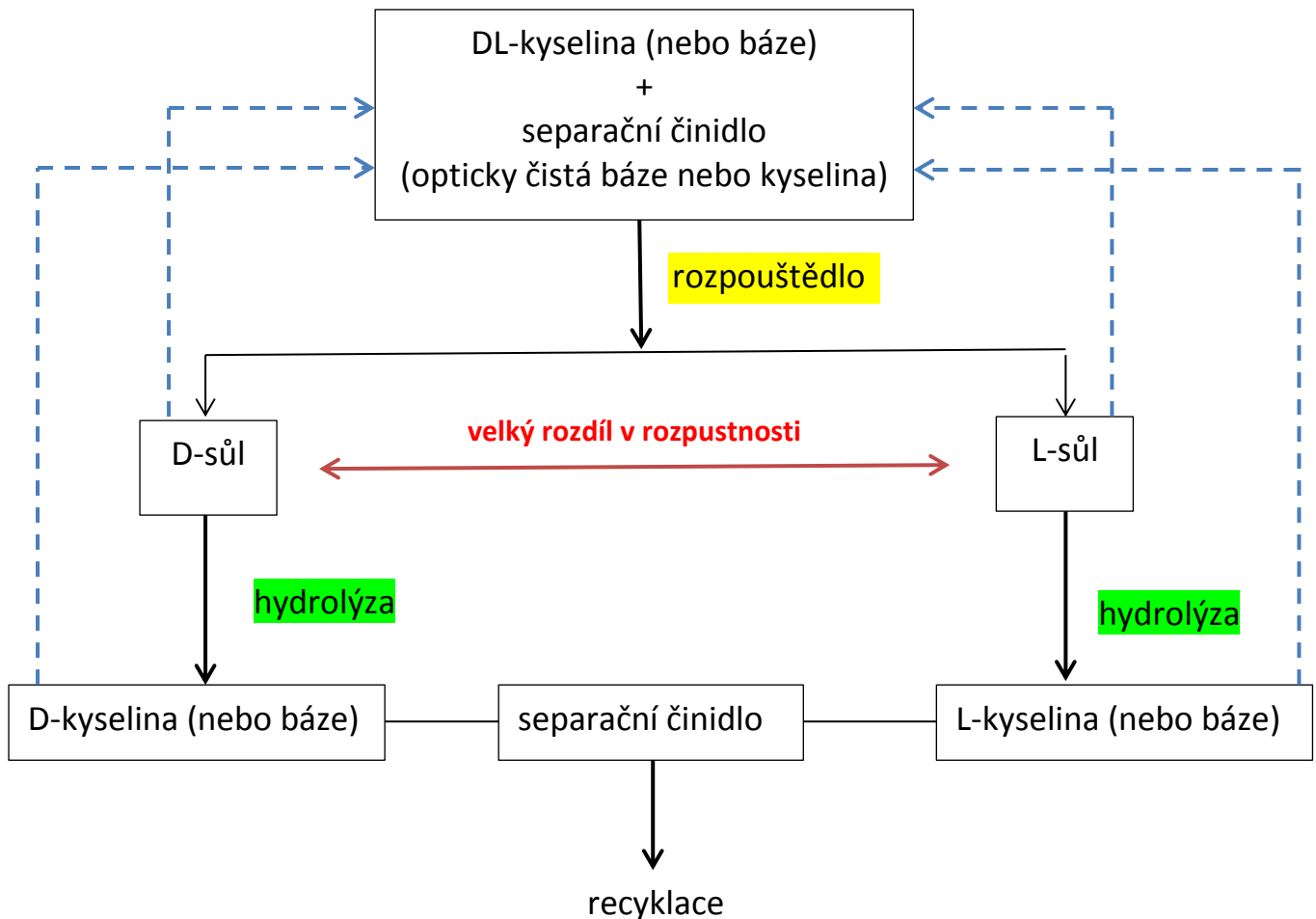
Povšimněme si, že ve výše uvedeném příkladu jsou nejenom protonové interakce, ale rovněž interakce mezi aromatickými jádry, která se nazývá „ $\pi - \pi$  stacking“.

Schéma chirální chromatografie je na následujícím obrázku.



## Rozdělení (separace) enantiomerů technikou krystalizace diastereoizomerních solí

(převzato z knihy: Chirality in Industry II, John Willey & Sons, Chichester, 1997).

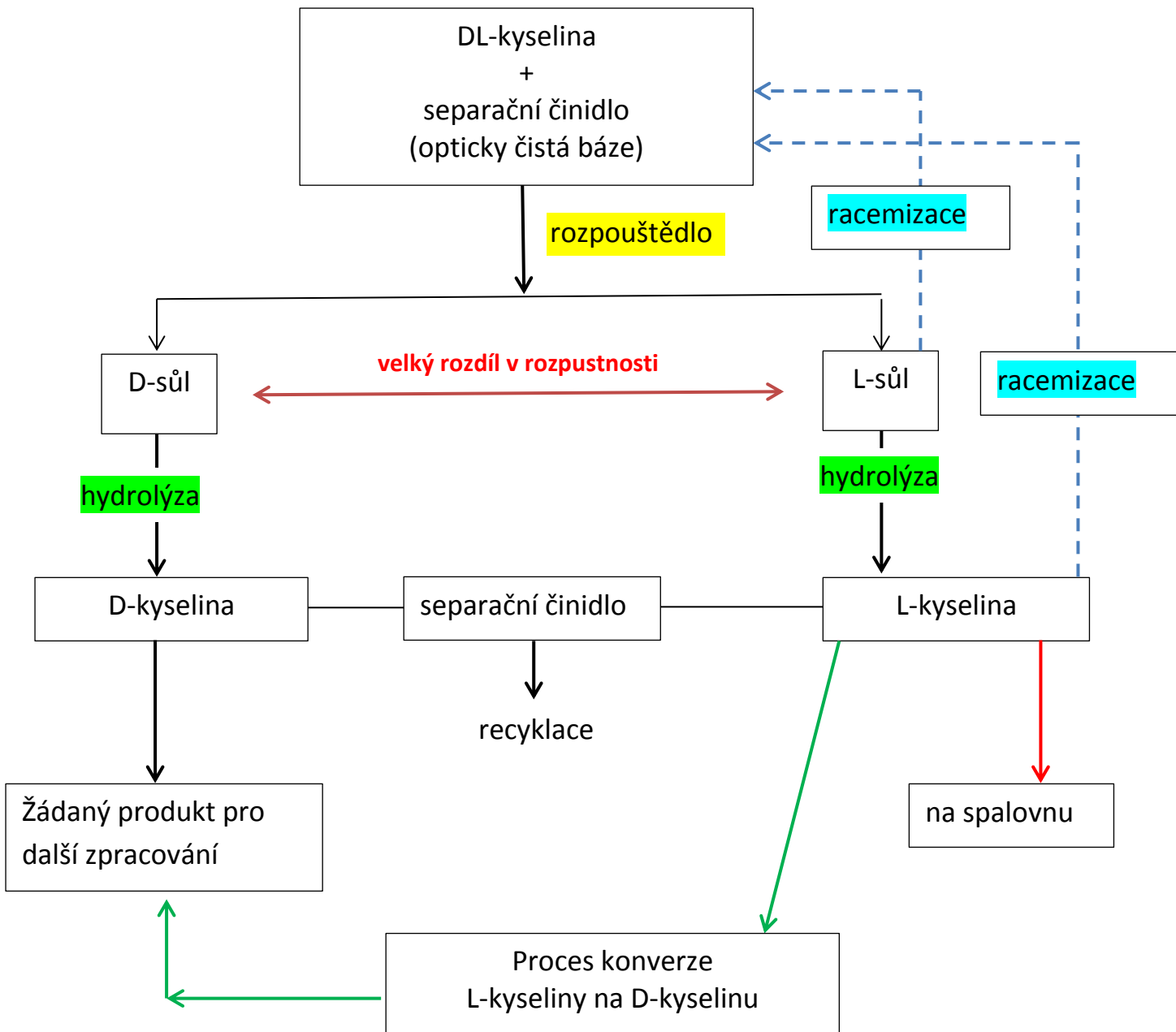


V technologickém schématu modré čárkované čáry vyznačují možné materiálové toky pro případ, že chceme pouze jeden z enantiomerů jako koncový produkt. DL-kyselina znamená, že na počátku máme nějakou směs (racemát) D a L optických izomerů (enantiomerů).

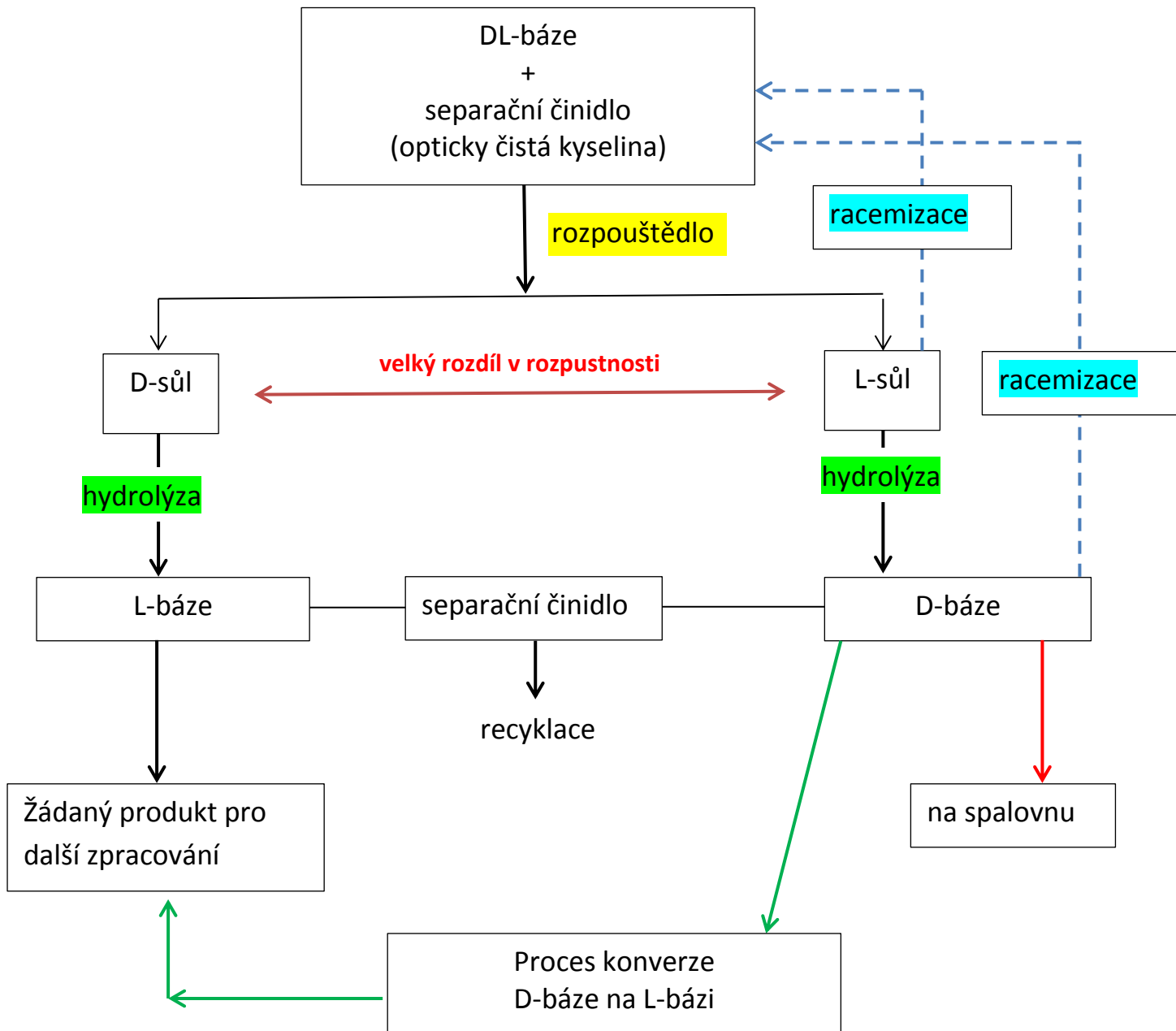
Otázka zpětných toků, nebo-li vracení „nechtěného“ optického izomeru do výchozí směsi, není tak jednoduchá, jak je nakresleno na výše uvedeném obrázku. Prosté mechanické vracení nežádoucího izomeru do výchozí směsi by totiž vedlo pouze ke zvýšení jeho obsahu ve výchozí směsi, což by zvýšilo nároky na separační krok a ve svém důsledku by vedlo ke snížení výtěžku žádaného izomeru a neřeší otázku, co s nežádoucím izomerem.



Představme si, že D-kyselina je žádaný produkt, a L-kyselina nežádoucí (nepotřebný). Výše uvedený obrázek pak překreslíme do obrázku nového.

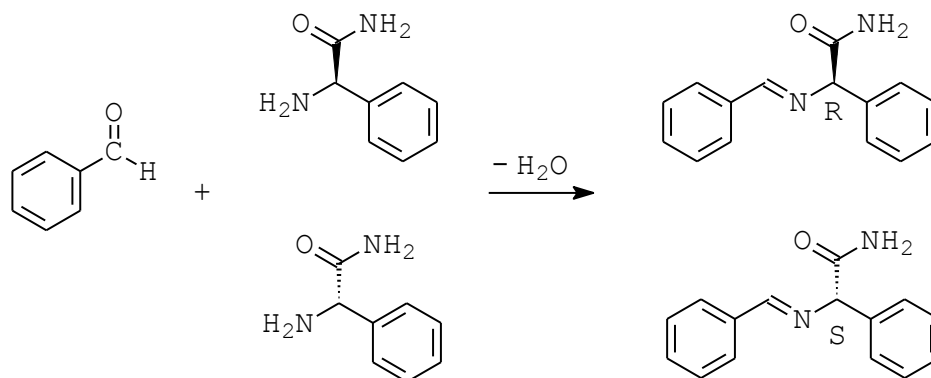


Jako příklad si uvedeme výrobu **L-fenylglycilamidu**, kde po syntéze z finální reakční směsi získáme DL-fenylglycilamid (racemát).

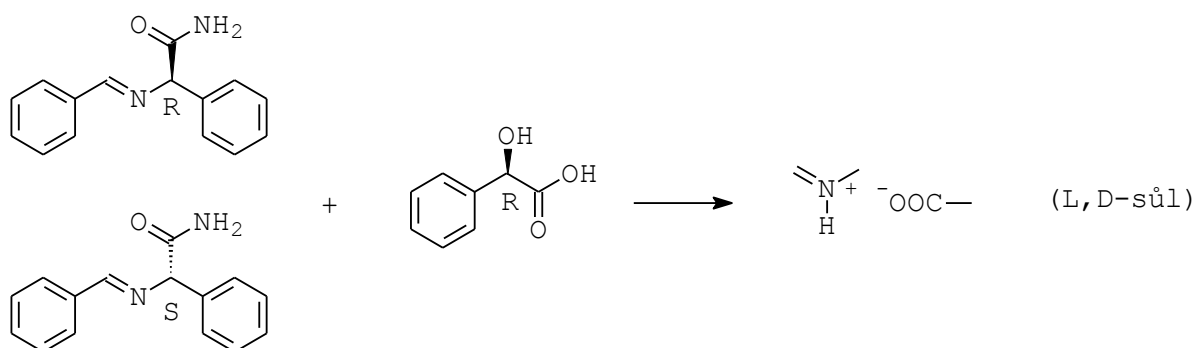


Žádaný L-izomer se získá tak, že DL-fenylglycilamid se smíchá s D-mandlovou kyselinou v toluenu a přidá se benzaldehyd a trochu vody, a směs se míchá 2 hodiny při 80 – 90 °C. Vzniklá D,L-sůl Schiffovy báze se po ochlazení odfiltruje a hydrolyzuje 6N HCl za vzniku hydrochloridu L-fenylglycilamidu.

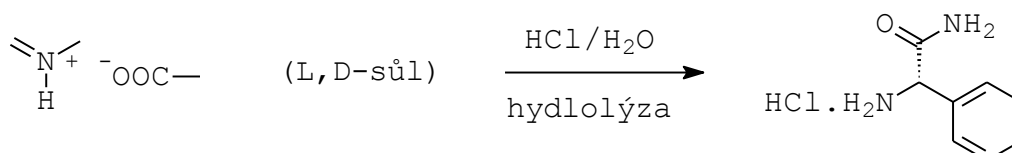
Ve výchozí reakční směsi nejprve vzniká reakcí aminu s aldehydem tzv. Schiffova báze.



Tato Schiffova báze pak s kyselinou mandlovou utvoří sůl, kde sůl vzniklá z L-báze (*S*) a D-kyseliny (*R*) je málo rozpustná v toluenu.



Jak sůl, tak Schiffovu bázi lze hydrolyzovat silnější kyselinou, než je kyselina mandlová.



Z obrázku je zřejmé, že jsou v podstatě tři možnosti, jak naložit s nežádoucím enantiomerem. Takže zcela obecně.

Za prvé, s nežádoucím enantiomerem si nevíme rady a zlikvidujeme ho ve spalovně.

Za druhé, najde se způsob racemizace a racemát se vrátí do separačního procesu.

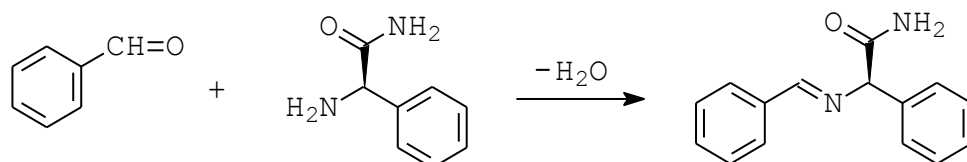
Asi ideální je možnost třetí, kdy se nalezne způsob přeměny nežádoucího enantiomeru na žádaný.

Druhou možnost, tj. racemizace a „vracení“ racemátu do procesu si ukážeme v následujícím textu.

Opticky aktivní amidy aminových kyselin jsou racemizovány procesem, kdy se nejprve utvoří Schiffova báze reakcí aminu s aldehydem a vzniklá opticky aktivní Schiffova báze se

racemizuje reakcí s racemickou karboxylovou kyselinou za tvorby dvou diastereoizomerů, které se pak zpětně hydrolyzují na racemický amid aminové kyseliny.

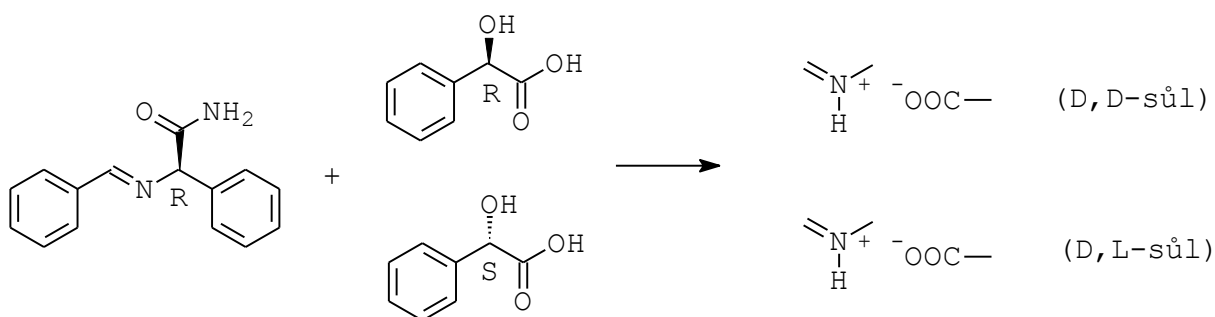
Například **D-fenylglycinamid** (který nám zbyl jako nežádoucí z výroby L-fenylglycinamidu) se nejprve reakcí s benzaldehydem v toluenu za malého přídavku vody přemění na Schiffovu bázi (D-N-benzyliden fenylglycilamid).



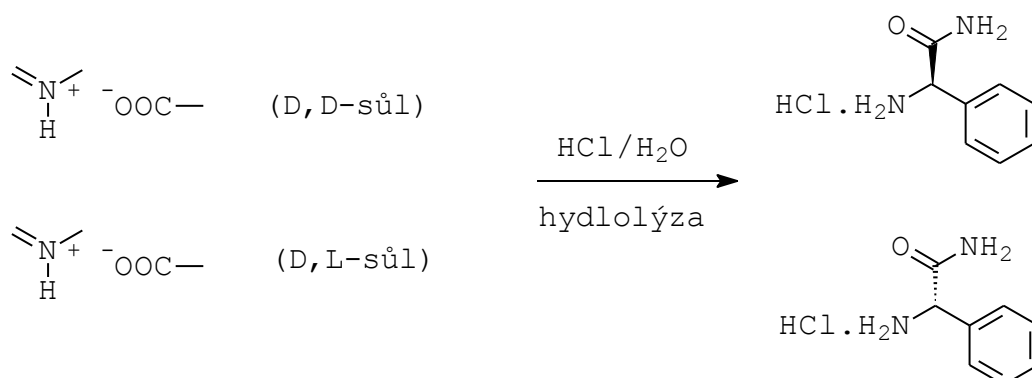
Reakci lze provádět například v toluenu za zvýšené teploty.

**Je jasné, že pokud Schiffovu bázi máme již vyrobenou (tak jak je to uvedeno ve výše uvedeném příkladu), tak tuto reakci nemusíme provádět.**

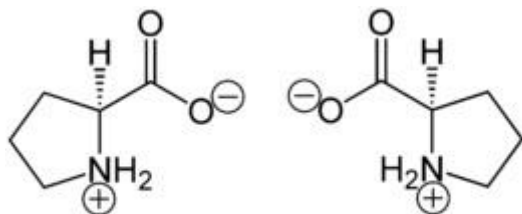
Potom se D-N-benzyliden fenylglycilamid smíchá s DL-mandlovou kyselinou (v podstatě racemát) ve směsi rozpouštědel (toluen, octan ethylnatý a trochu vody) a směs se míchá 4 hodiny při 85 °C. Vzniklé soli (DL-diastereoizomery) jsou v této směsi rozpouštědel málo rozpustné, takže se samovolně vysráží a po ochlazení se odfiltrují.



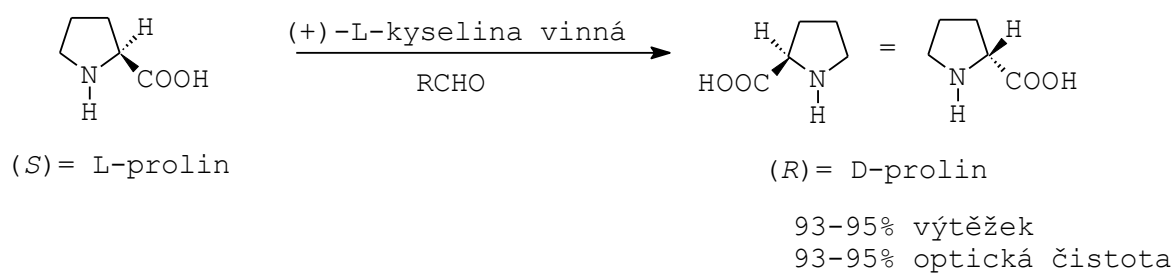
Vzniklé soli Schiffových bází se potom hydrolyzují 6N HCl za vzniku hydrochloridu DL-fenylglycinamidu. Jedná se v podstatě o racemát, který se vrací do procesu výroby L-fenylglycinamidu.



Třetí možnost, tj. přeměna jednoho (nežádoucího) enantiomeru na žádoucí, si ukážeme na příkladu přeměny snadno dostupného L-prolinu na D-prolin.

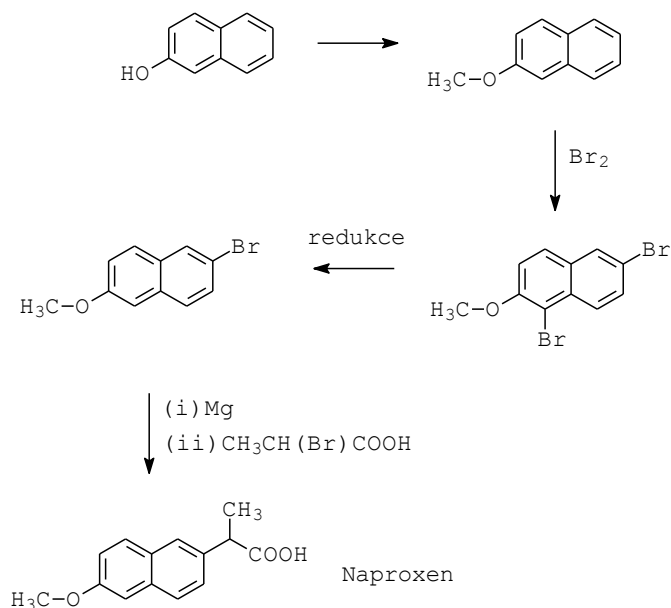


Prolinové enantiomery: (*S*)-prolin (vlevo) a (*R*)-prolin (vpravo) (zwitteriony)

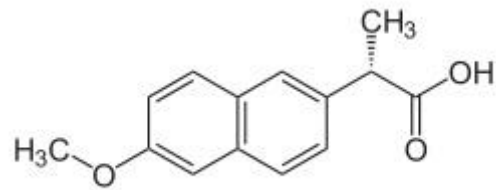


## Naproxen

Léčivo Naproxen bylo vyvinuto firmou Syntex Corporation jako silný protizánětlivý prostředek, který byl v UK uveden na trh roku 1973. Následující obrázek ukazuje syntézu racemátu Naproxenu:



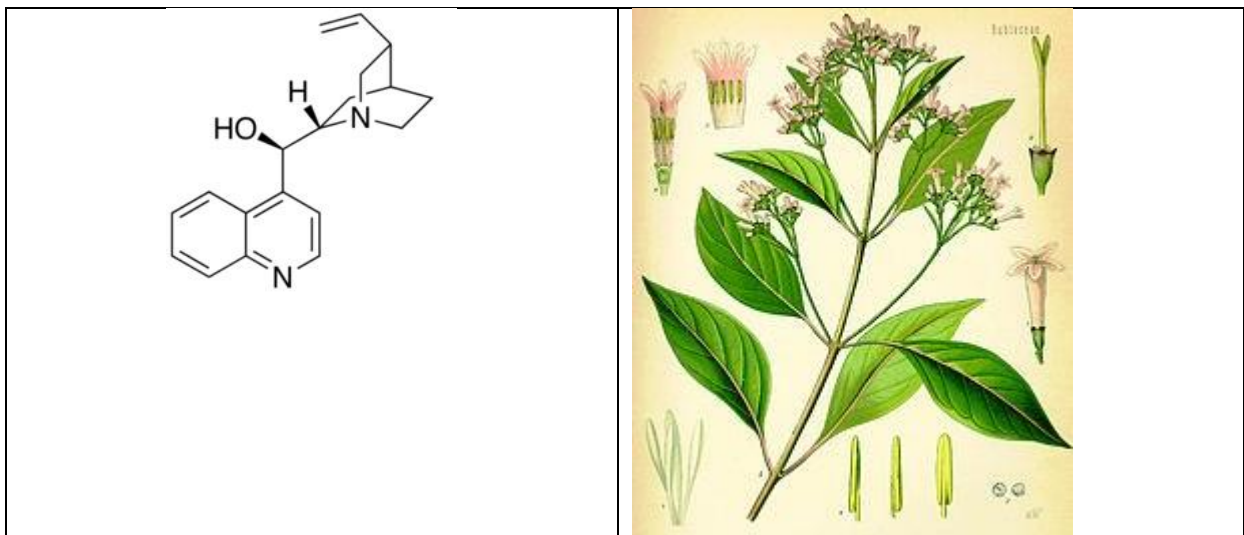
Bylo ale zjištěno, že (*S*)-(+)-Naproxen je 28-krát účinnější než (*R*)-izomer.



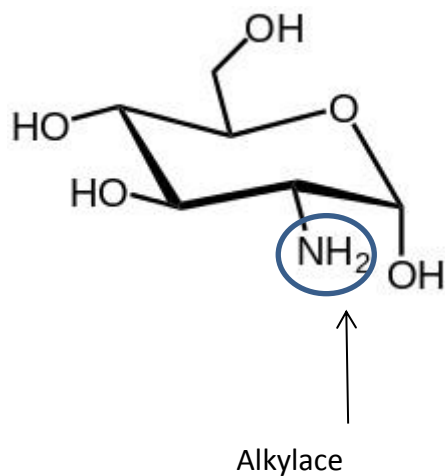
(+)-(*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid

Proto byla vyvinuta technologie separace jednotlivých enantiomerů Naproxenu a to pomocí vytvoření dvou diastereomerů pomocí levotočivé aminové sloučeniny ((-)-cinchonidin, nebo *N*-*n*-propyl-*D*-glukosamin).

Cinchonidin je alkaloid, který se nalézá v rostlině s latinským názvem *Cinchona officinalis*.

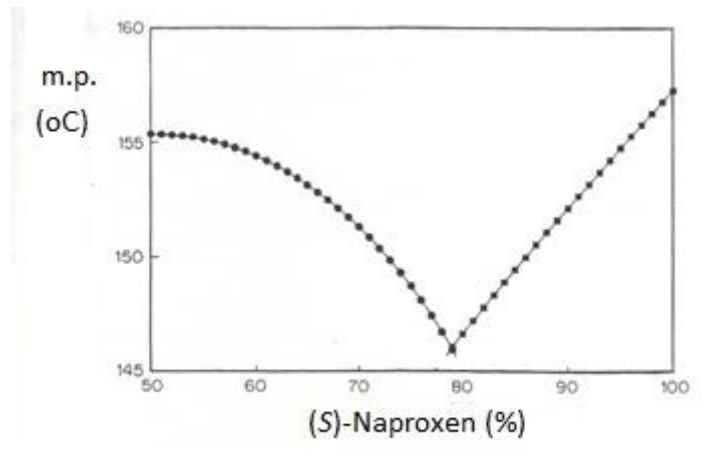


Alkylací  $\alpha$ -*D*-glukosaminu získáme žádaný *N*-alkyl-*D*-glukosamin



Naproxen je racemická sloučenina, kde krystal v eutektickém bodě této racemické sloučeniny obsahuje 80 % (*S*)-izomeru a 20 % (*R*)-izomeru/enantiomeru. Pozor, neplést s racemickou směsí, která obsahuje 50 % (*S*)-izomeru a 50 % (*R*)-izomeru.

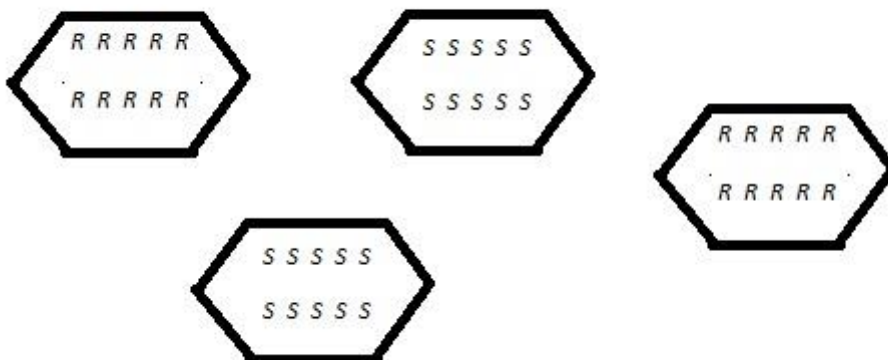
Následující obrázek ukazuje vypočtené body tání racemické sloučeniny Naproxenu, kde eutektické složení vykazuje nejnižší bod tání.



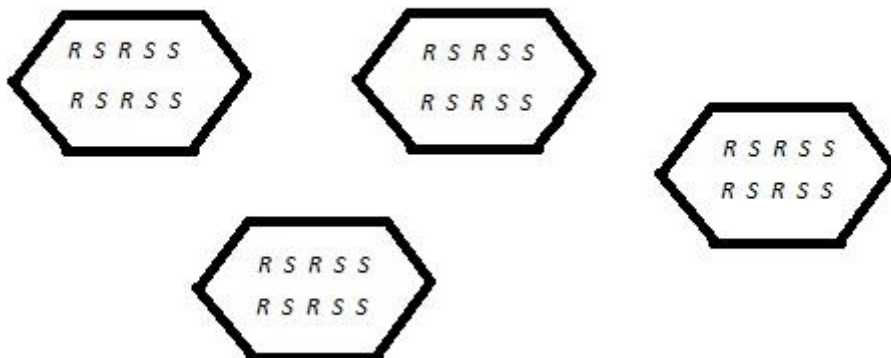
[Převzato z knihy Chirality in Industry II, A.N.Collins a spol., John Wiley and Sons, Chichester 1997.]

Tento fakt je nutné vzít v úvahu při plánování krystalizace a rekrystalizace jako čistící operace Naproxenu, protože eutektické složení kompozice (s nejnižším bodem tání) má nejvyšší rozpustnost a „eutektické složení“ tak zůstane v matečném roztoku po krystalizaci. To znamená, že pokud chceme opticky čistý 100% (*S*)-(+)-Naproxen, potom výchozí směs pro krystalizaci/rekrystalizaci musí obsahovat více než 80 % tohoto enantiomeru.

Pro vysvětlení pojmů „racemická směs“ a „racemická sloučenina“ předvedeme následující obrázky. První obrázek ukazuje **racemickou směs** (50 % (*S*)-izomeru a 50 % (*R*)-izomeru), což je směs opticky čistých krystalků:



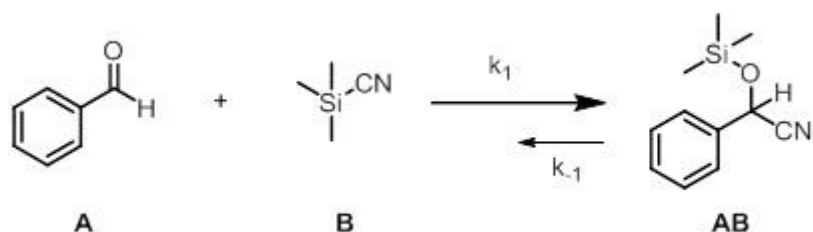
Další obrázek pak ukazuje **racemickou sloučeninu**, kde jednotlivé krystalky se skládají z obou optických izomerů:





## Základní principy chirální katalýzy

Základní principy chirální katalýzy si ukážeme na jednoduchém příkladu, kde spolu bimolekulárním mechanismem reagují dvě látky A + B za vzniku produktu AB.



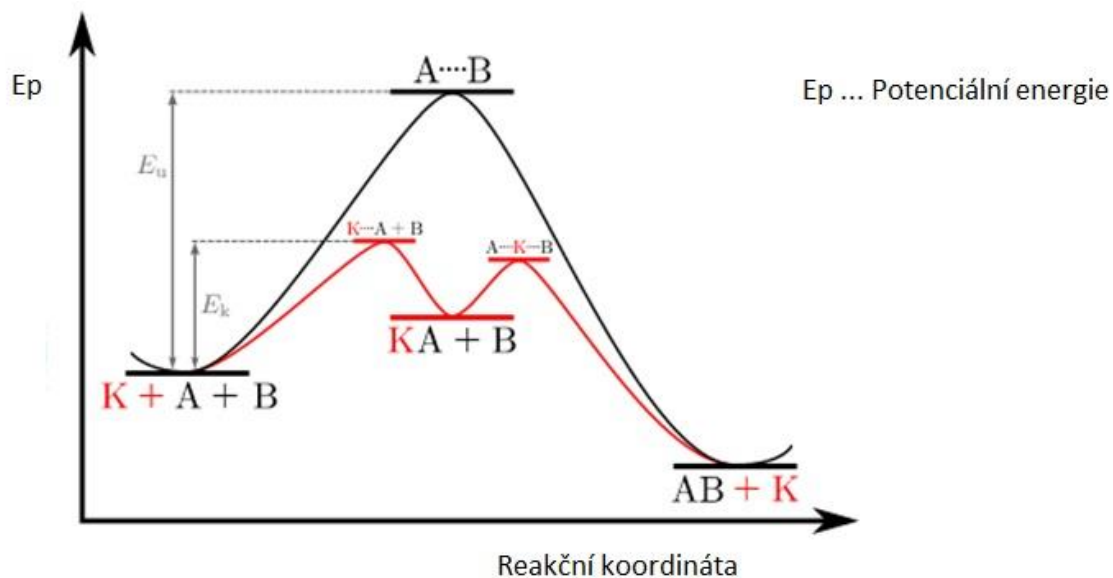
Ve výše uvedené rovnici  $k_1$  a  $k_{-1}$  jsou rychlostní konstanty, kde závislost rychlostní konstanty na teplotě ( $T$ ) je dána známým Arrheniovým vztahem, kde  $R$  je plynová konstanta,  $E_a$  je aktivační energie:

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

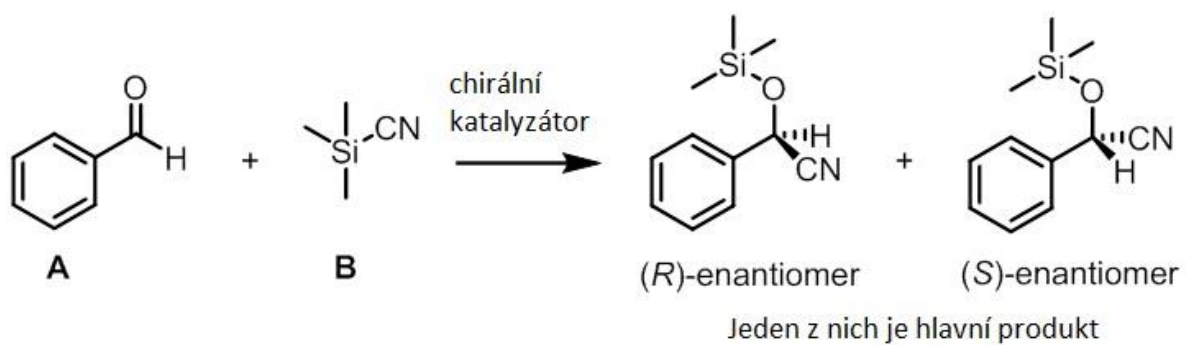
Rovněž platí, že:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S = -RT \ln K = -RT \ln(k_1/k_{-1})$$

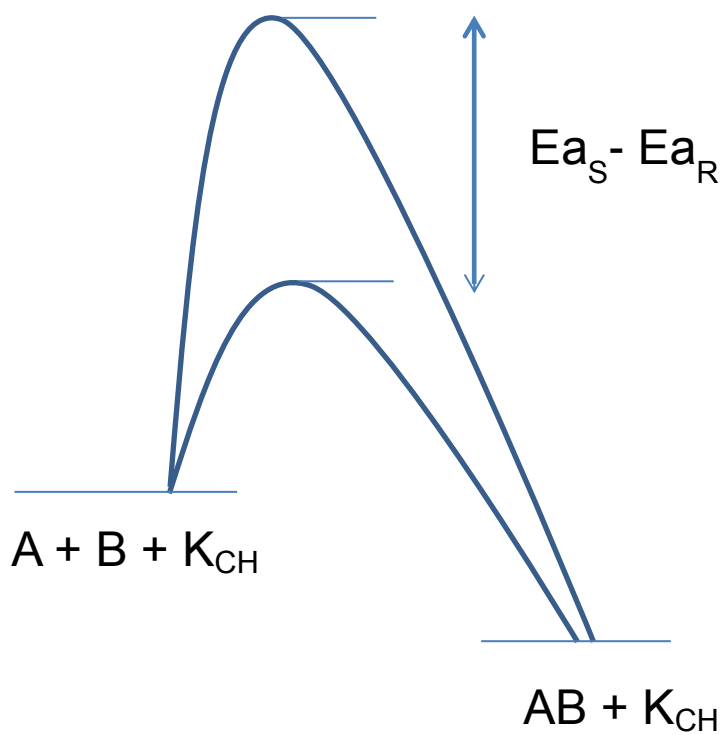
kde  $K$  je rovnovážná konstanta (při dané teplotě  $T$ ). Jelikož nekatalyzovaná reakce ( $A + B$ ) je velmi pomalá, přidáme do reakční směsi katalyzátor ( $A + B + K$ ), abychom reakci urychlili (viz následující obrázek znázorňující reakční koordinátu):



Pokud je katalyzátor chirální (označíme jako  $K_{CH}$ ), potom vznikají dva isomery (enantiomery):



Předpokládejme, že (*R*)-enantiomer je hlavní produkt, potom platí následující schéma:



Takže obecně, v případě použití chirálního katalyzátoru vzniká směs enantiomerů (index 1,2), kde ale převládá jeden z enantiomerů. Podíl jednotlivých enantiomerů je dán rozdílem aktivačních energií  $E_{a_2} - E_{a_1}$ . Pokud je například poměr enantiomerů 99,5 % : 0,5 %, potom *ee* (enantiomeric excess) je 99 %, což znamená, že  $k_1 = 199k_2$ .

Enantiomerní přebytek *ee* je definován jako absolutní rozdíl mezi molárním podílem každého enantiomeru:

$$ee = |F_+ - F_-|$$

kde

$$F_+ + F_- = 1$$

V praxi se nejčastěji vyjadřuje v procentech, a pokud známe množství jednotlivých enantiomerů v produktu (analytická technika NMR, chirální kolonová chromatografie), potom platí:

$$ee = ((R - S)/(R + S)) \times 100$$

$R$  a  $S$  jsou frakce jednotlivých enantiomerů v produktu.

$$R + S = 1$$

Například, pokud produkt obsahuje 70 %  $R$  isomeru a 30 %  $S$  isomeru, potom  $ee = 40\%$ .

Pokud naopak známe  $ee$  směsi, potom lze vypočítat obsah jednotlivých enantiomerů ( $R$  izomer převažuje):

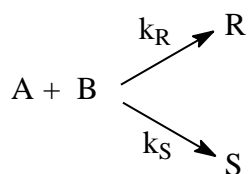
$$R = +\frac{ee}{2} + 50\%$$

$$S = -\frac{ee}{2} + 50\%$$

### Kinetika

Pravotočivý izomer označme  $R$ , levotočivý izomer  $S$ . Kinetiku popíšeme následujícím schéma, kde  $k_R$  a  $k_S$  jsou pozorované rychlostní konstanty (jednotka  $[\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{s}^{-1}]$ ), dále  $[X]$  značí aktuální koncentraci látky  $X$   $[\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}]$  v reakčním čase  $t$  [s].

Rychlostní rovnice bočné (paralelní) reakce:



jsou

$$-\frac{d[A]}{dt} = (k_R + k_S)[A][B] \quad (1)$$

$$-\frac{d[B]}{dt} = (k_R + k_S)[A][B] \quad (2)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = k_R[A][B] \quad (3)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_S [A][B] \quad (4)$$

Mezi koncentracemi  $[A]$  a  $[B]$  platí, že  $a_0 - [A] = b_0 - [B]$  a pro počáteční koncentrace  $a_0 = b_0$  je

$$-\frac{d[A]}{dt} = (k_R + k_S)[A]^2 \quad (5)$$

Po integraci vyjde závislost koncentrace výchozí látky  $[A]$  na čase

$$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{a_0} = (k_R + k_S)t \quad (6)$$

Vydělením rovnic 3 a 4 plyne, že poměr koncentrací produktů  $[R]/[S]$  v reakční směsi je roven poměru rychlostních konstant  $k_R/k_S$ .

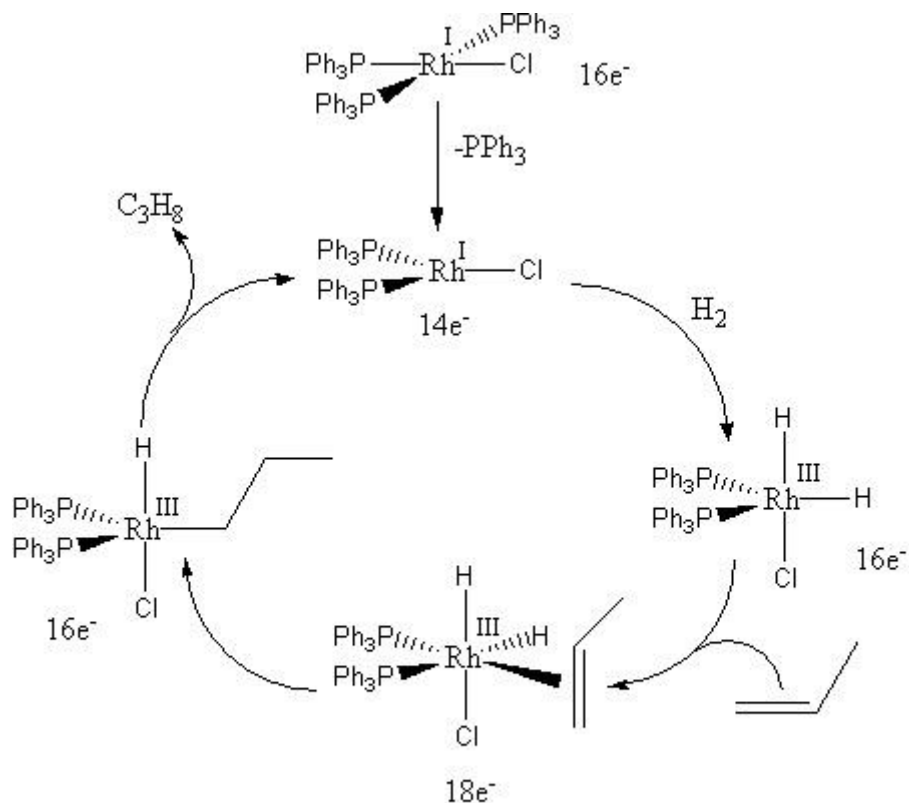
## Katalytické asymetrické syntézy

Průmyslové podniky se v současnosti velmi obávají likvidace nežádoucích látek a také nákladů spojenými s chemickými procesy. Proto hledání nových metod asymetrické syntézy se v posledních 20 nebo 30 letech stalo klíčovou aktivitou pro organické chemiky. Ideální případ je, aby se chirální sloučenina chovala jako katalyzátor s katalytickými vlastnostmi podobnými enzymu, tj. katalyzátor s vysokou stereo-selektivitou. Malé množství katalyzátoru, obsahujícího chirální informaci může tak vytvářet velké množství chirálního produktu. Jedna jediná molekula chirálního katalyzátoru může nasměrovat přípravu miliónů molekul chirálního produktu.

**Wilkinsonův katalyzátor** je po chemické stránce **chlortris(trifenylfosfin)rhodium(I)**, a jedná se o koordinační sloučeninu vzorce  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (Ph = fenyl). Jedná se o planární čtvercovou molekulu, 16-elektronový komplex. Jedná se o pevnou červeno-fialovou látku, která se získá reakcí  $\text{RhCl}_3$  s přebytkem trifenylfosfinu. Syntéza se provádí ve vroucím ethanolu pod refluxem, kde ethanol napomáhá redukci  $\text{Rh}^{3+}$  na  $\text{Rh}^{2+}$ . Trifenylfosfin je rovněž redukční činidlo, ze kterého vzniká trifenylfosfin oxid.

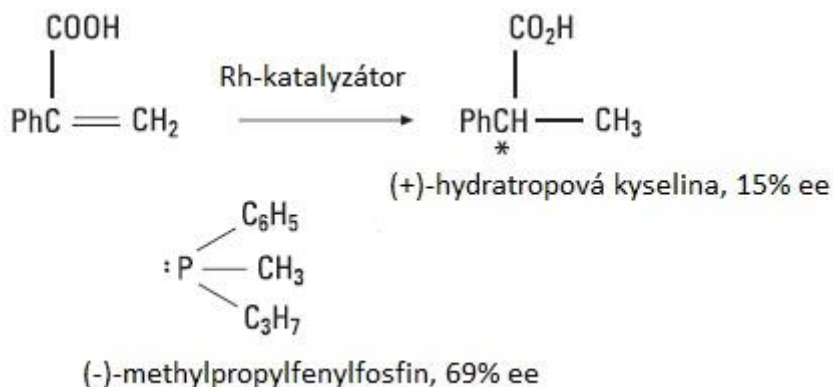


Wilkinsonův katalyzátor katalyzuje hydrogenaci alkenů (homogenní katalýza). V následujícím obrázku **katalytického cyklu** je ukázán mechanismus redukce propenu na propan, který zahrnuje počáteční disociaci jednoho nebo dvou trifenylofosfinových ligandů za vzniku 14- nebo 12-elektronových komplexů, kde následuje oxidativní adice  $H_2$  na kov. Následně dochází k  $\pi$ -komplexaci alkenu, k intramolekulárnímu přenosu hydridu ( $H^-$ ) a konečně reaktivní eliminací vzniká alkan jako produkt reakce.

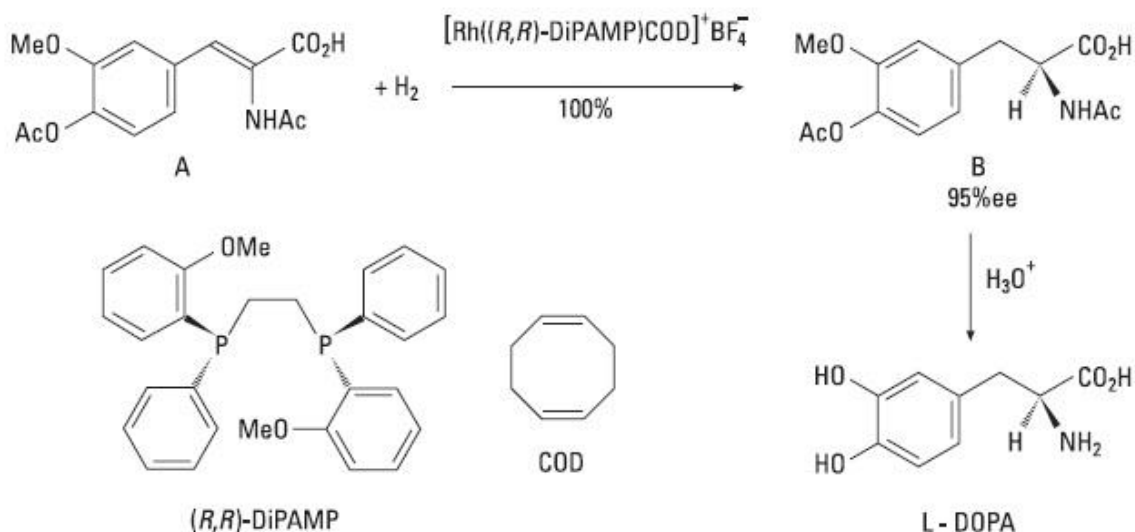


Pokud trifenylofosfinový ligand v komplexu (katalyzátoru) nahradíme chirálním fosfinem (Knowles), katalyzátor se stane chirálním a konvertuje prochirální alken na chirální alkan, za převahy jednoho enantiomeru (proces se nazývá **asymetrická hydrogenace**).

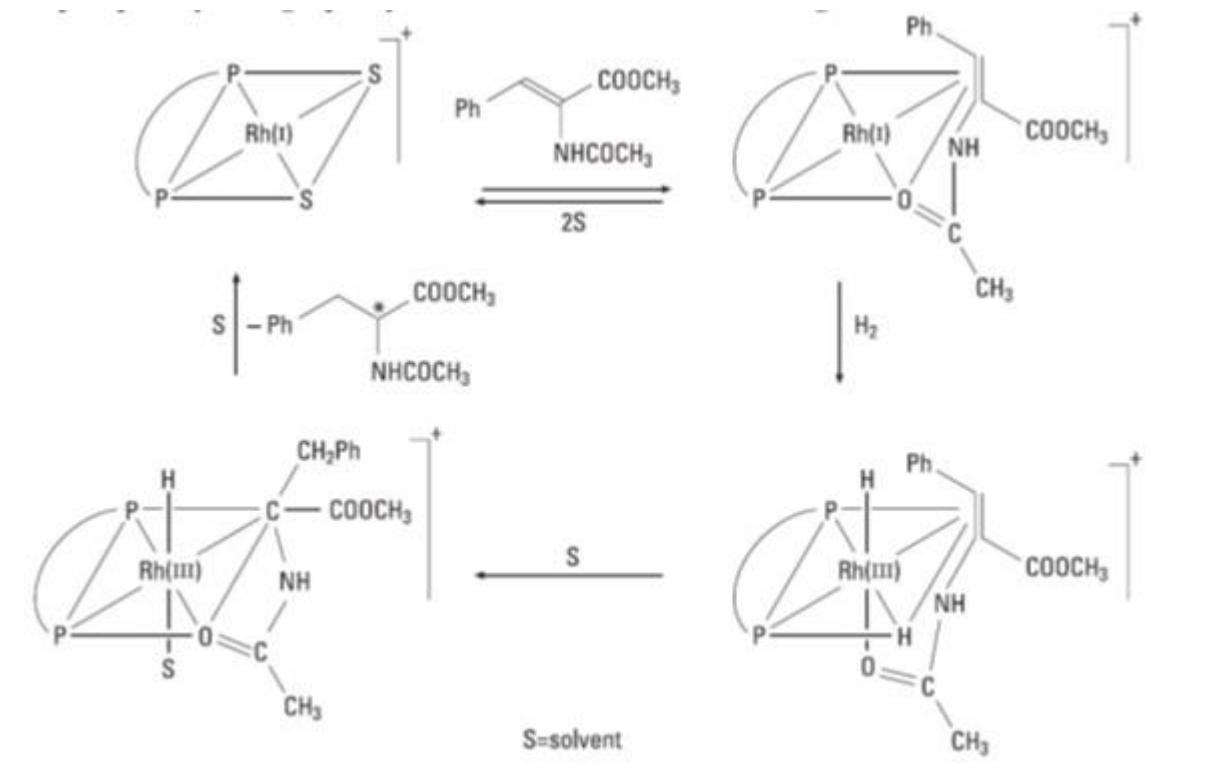
V roce 1968 přišel světoznámý chemik Knowles od firmy Monsanto s prvotní prací, která sice nenašla uplatnění ve výrobě, ale odstartovala nové pole organické syntézy, tzv. asymetrické syntézy (a asymetrické/chirální katalýzy). Jednalo se o hydrogenaci prochirálního olefinu (2-fenylakrylové kyseliny) na hydratropovou kyselinu, kde docílil měřitelné převahy (15% ee) pravotočivého enantiomeru.



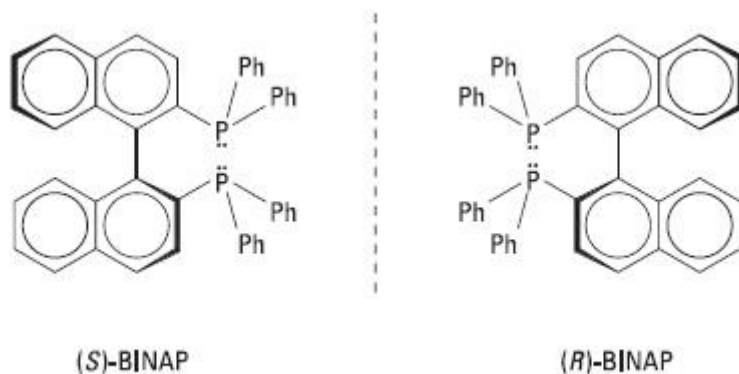
**První průmyslovou výrobou založenou na chirální katalýze** je výroba sločeniny (L-DOPA), která pomáhá pacientům s Parkinsonovou nemocí. Knowles a jeho spolupracovníci ve firmě Monsanto objevili, že rhodiový komplex obsahující chirální DiPAMP vzorce  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DiPAMP})\text{COD}]^+\text{BF}_4^-$  katalyzuje enantioselektivní hydrogenaci enamidů (sloučenina A v následujícím schéma).



Mechanismus katalytické asymetrické hydrogenace nějakého obecně enamidu je ukázán na následujícím obrázku, kde S je molekula rozpouštědla. Jedná se o homogenní katalýzu, kde chirální katalyzátor je rozpuštěný v reakčním rozpouštědle. Povšimněme si, že Rh je přechodový kov, kde  $\text{Rh}^+$  funguje jako redukční činidlo (vzniká  $\text{Rh}^{3+}$ ) vodíku  $\text{H}_2$  na dva hydridové anionty  $\text{H}^-$ . Kinetická data ukazují, že rychlost určujícím stupněm celého procesu výroby za normální teploty (22 °C) je oxidativní adice vodíku  $\text{H}_2$ . Za předpokladu, že fosfinový ligand má C2 symetrii, dochází ke vzniku většího množství jednoho z emantiomerů.

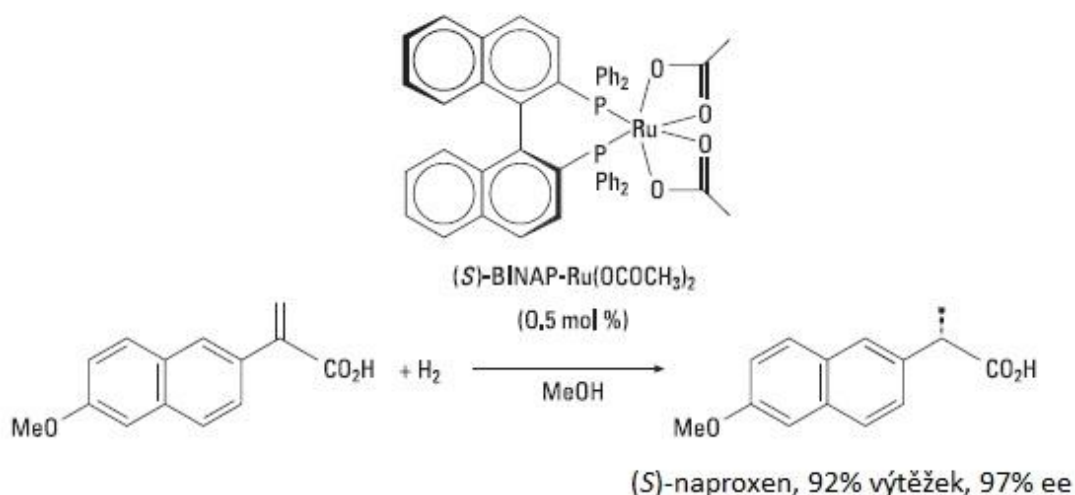


Dalším příkladem průmyslového využití chirální katalýzy je Noyoriho hydrogenační katalyzátor (autoři Noyori a Takaya), který je založen na chirálním difosfinu BINAP.

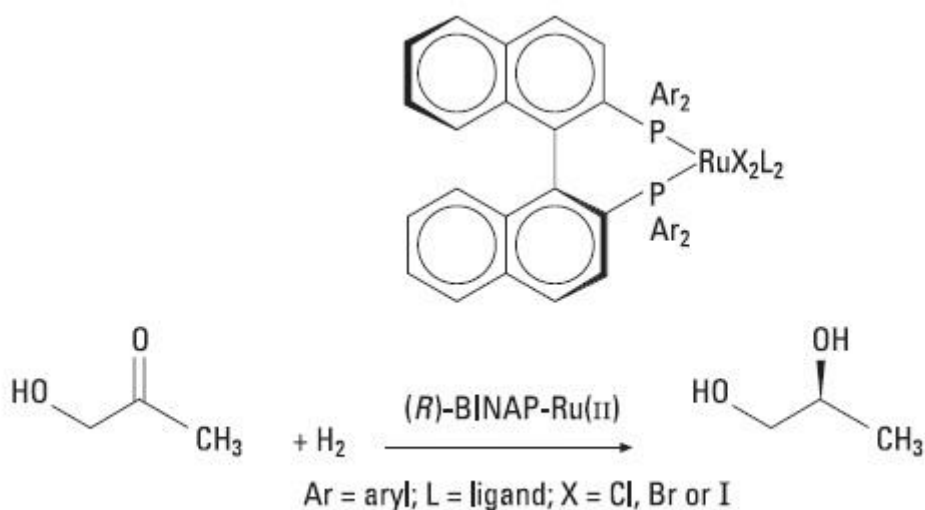


Jedná se opět o Rh(I) komplex, který je využíván například při výrobě protizánětlivého léčiva naproxen:





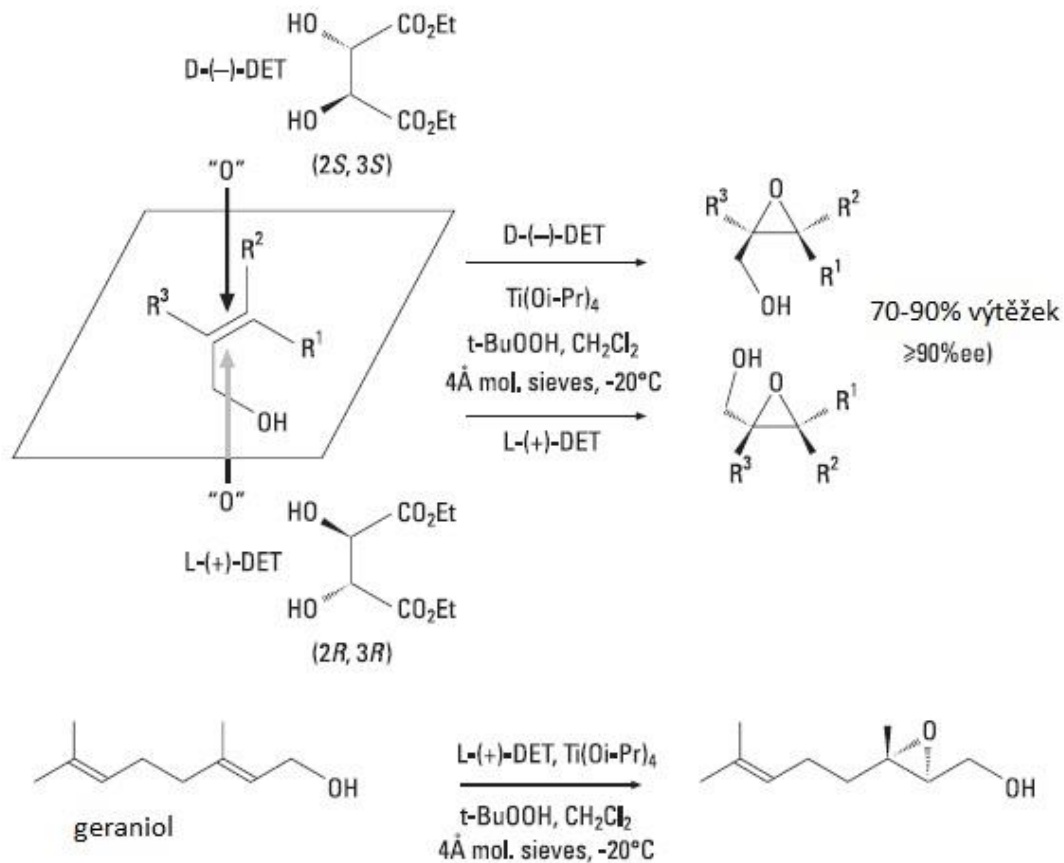
Jiným příkladem je výroba polotovaru pro syntézu antibakteriálního prostředku levofloxacin, což je *(R)*-1,2-propandiol, kde jako chirální katalyzátor se používá komplex Ru(II):



Dalším průmyslově významným příkladem použití chirálního katalyzátoru  $\text{RuCl}_2(\text{xylylbinap})(\text{diamin})$  a slabé báze  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , který umožní enantioselektivní hydrogenaci jednoduchých enonů na chirální allylické alkoholy. Poměr substrát/katalyzátor je přibližně 100 000.

## Sharplessova chirálně katalyzovaná oxidace

Souběžně s pokrokem v asymetrické hydrogenaci Barry Sharpless vyvinul chirální katalyzátory pro oxidační reakce. Průmyslově významným příkladem je stereoselektivní epoxidace dvojně vazby, kde jako oxidační činidlo slouží *tert*-butyl hydroperoxid. Za použití Ti(IV)tetraisopropoxidu a enantiomerně čistého dialkyltartrátu se docílí vynikající stereoselektivity:



Průmyslově významná je rovněž dihydroxylace olefinů, kde jako oxidační činidlo slouží oxid osmičelý a jako co-oxidační činidlo *N*-methylmorfolin *N*-oxid (NMO). Jako chirální ligand byl použit cinchona alkaloid (tvoří koordinační komplex s atomem osmia):

