



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 863 542**

⑮ Int. Cl.:

**B01J 23/46** (2006.01)  
**C07C 29/145** (2006.01)  
**C07C 33/20** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2010 E 14171583 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 2805765**

⑭ Título: **Proceso para la hidrogenación de cetonas en presencia de catalizadores de Ru (II)**

⑩ Prioridad:

**17.03.2009 GB 0904553  
30.06.2009 US 221690 P  
29.07.2009 GB 0913166**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.10.2021**

⑬ Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED  
COMPANY (100.0%)  
5th Floor 25 Farringdon Street  
London EC4A 4AB, GB**

⑭ Inventor/es:

**DYKE, ALAN, MALCOLM;  
GRAINGER, DAMIAN, MARK;  
MEDLOCK, JONATHAN, ALAN;  
NEDDEN, HANS, GUENTER;  
LE PAIH, JACQUES JEAN-MARIE;  
ROSEBLADE, STEPHEN JAMES;  
SEGER, ANDREAS;  
SIVAKUMAR, VILVANATHAN y  
ZANOTTI-GEROSA ANTONIO**

⑭ Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 863 542 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la hidrogenación de cetonas en presencia de catalizadores de Ru (II)

La presente invención se refiere a un proceso para la hidrogenación catalítica de un sustrato que comprende un doble enlace carbono-heteroátomo. En particular, la presente invención se refiere a la hidrogenación catalítica de un 5 compuesto de carbonilo usando un complejo de diamina monosulfonada de arenó  $\eta^6$  rutenio.

Se han utilizado catalizadores unidos en las reacciones de hidrogenación de transferencia asimétrica (véase, por ejemplo, Hayes *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 7318, Cheung *et al.*, Organic Letters, 2007, 9(22), 4659, Morris *et al.*, J. Org. Chem., 2006, 71, 7035 y Martins *et al.*, J. Organomet. Chem., 2008, 693, 3527). Las condiciones de hidrogenación de transferencia utilizan ácido fórmico y trietilamina. Una reacción de hidrogenación difiere de una 10 reacción de hidrogenación de transferencia en que se usa gas hidrógeno y no reactivos, tales como ácido fórmico y trietilamina.

Definiciones de términos y convenciones utilizadas

El punto de unión de un resto o sustituyente está representado por "-". Por ejemplo, -OH está unido a través del átomo de oxígeno.

15 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal, ramificado o cílico. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede tener 1-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 1-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 1-10 átomos de carbono. El número de átomos de carbono es apropiado para el grupo, por ejemplo, un grupo cicloalquilo debe tener al menos 3 átomos de carbono para formar un anillo. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n- 20 butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo y ciclohexilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente.

25 "Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, ramificada o cílico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El grupo puede estar en la configuración cis o trans alrededor de cada doble enlace. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo puede tener 2-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 2-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 2-10 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquenilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos 30 alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo), 2-propenilo (alilo), 1-metiletenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, ciclobut-1,3-dienilo y similares.

"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, ramificada o cílico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo puede tener 2-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 2-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 2-8 átomos de carbono. El número de 35 átomos de carbono es apropiado para el grupo, por ejemplo, un grupo cílico que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono debe tener un número suficiente de átomos de carbono para que se forme el grupo cílico. El grupo alquinilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquinilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 1- 40 metilprop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo y similares.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático. El grupo arilo puede tener un único anillo o múltiples anillos condensados. En ciertas realizaciones, el grupo arilo puede tener 6-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 6-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 6-10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo arilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos arilo 45 incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo y similares.

"Ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente.

"Hal" se refiere a un halógeno y se puede seleccionar del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

50 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal, ramificado o cílico, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos independientemente con uno o más heteroátomos (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y/o azufre). En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo puede tener 1-20 átomos

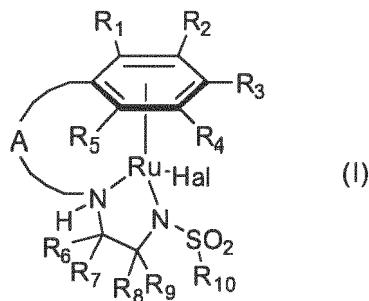
5 de carbono, en ciertas realizaciones 1-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 1-10 átomos de carbono. El número de átomos de carbono es apropiado para el grupo, por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo debe tener un número suficiente de átomos de carbono junto con el heteroátomo para formar un anillo. El grupo heteroalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilo puede estar unido a cualquier átomo adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero sin limitación, éteres, aminas, tioéteres, epóxido, morfolinilo, piperadínolo, piperazinilo, tiranilo y similares.

10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos independientemente con uno o más heteroátomos (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y/o azufre). En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo puede tener 3-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 3-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 3-10 átomos de carbono. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, indolilo, oxazolilo, pirrolilo, N-metil-pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, 15 piridazinilo, tiazolilo, tiofenilo y similares.

#### Descripción detallada de la invención

20 Se ha hallado que un sustrato que comprende un doble enlace carbono-oxígeno se puede reducir en presencia de gas hidrógeno y un complejo de diamina monosulfonada de arenó  $\eta^6$  rutenio unido. En algunas realizaciones, la hidrogenación es asimétrica y el sustrato reducido se puede obtener en alto exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, cuando el sustrato a hidrogenar está polifuncionalizado, se ha hallado que el catalizador unido es resistente a la presencia de los grupos polifuncionales y no se desactiva.

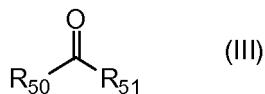
25 Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la hidrogenación de un sustrato que comprende un doble enlace carbono-oxígeno, comprendiendo el proceso la etapa de hacer reaccionar el sustrato con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en el que el catalizador de hidrogenación es un complejo de fórmula (I):



en la que,

30  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  son, cada uno, hidrógeno,  
 uno de  $R_6$  y  $R_7$  es fenilo y el otro de  $R_6$  y  $R_7$  es hidrógeno,  
 uno de  $R_5$  y  $R_9$  es fenilo y el otro de  $R_5$  y  $R_9$  es hidrógeno,  
 $R_{10}$  es un grupo metilo, 2,4,6-trimetilfenilo o 2,4,6-trisopropilfenilo, A es  $-(CH_2)_3-$  o  $-(CH_2)_4-$ , y  
 Hal es un halógeno,

en el que el sustrato a hidrogenar es un carbonilo de fórmula (III):



35 en la que,

$R_{50}$  y  $R_{51}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un alquenilo C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un alquinilo C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-20</sub> opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C<sub>1-20</sub>

- 5 opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un heteroarilo C<sub>3-20</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>60</sub>R<sub>61</sub>, -COR<sub>60</sub>, -COOR<sub>60</sub>, -CONR<sub>60</sub>R<sub>61</sub>, un -alquil C<sub>1-20</sub>-COOR<sub>60</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil C<sub>1-20</sub>-COR<sub>60</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil C<sub>1-20</sub>-CONR<sub>60</sub>R<sub>61</sub> opcionalmente sustituido, -alquinil C<sub>2-20</sub>-arilo C<sub>6-20</sub> opcionalmente sustituido y -alquinil C<sub>2-20</sub>-alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido; o R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> están unidos por un alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido o un alquenilo C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido; o

10 R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros por una cadena -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(orto-aril C<sub>5-6</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- opcionalmente sustituida, una cadena -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(orto-aril C<sub>5-6</sub>)-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- opcionalmente sustituida o una cadena -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(orto-heteroaril C<sub>5-6</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- opcionalmente sustituida, en la que t es un número entero seleccionado de 0 o 1, u es un número entero seleccionado de 2, 3 o 4, Q se selecciona del grupo que consiste en -O-, -N- y -SO<sub>2</sub>-, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más de alquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, arilo C<sub>6-20</sub>, ariloxi C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, heteroarilo C<sub>6-20</sub>, tri-alquilsilil C<sub>1-20</sub>- lineal o ramificado, -Hal, -OH, -CN, -NR<sub>60</sub>R<sub>61</sub>, -COR<sub>60</sub>, -COOR<sub>60</sub>, -CONR<sub>60</sub>R<sub>61</sub> y -CF<sub>3</sub>, en la que R<sub>60</sub> y R<sub>61</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, arilo C<sub>6-20</sub>, ariloxi C<sub>6-20</sub> y -OH.

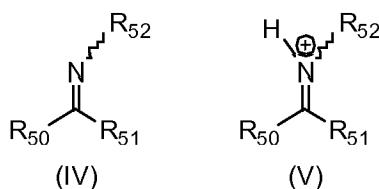
20 Los átomos de carbono a los que unen R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son asimétricos. El complejo de fórmula (I) puede ser, por lo tanto, quiral y el proceso de hidrogenación de la invención un proceso de hidrogenación asimétrica. Se prevé que los catalizadores quirales y los procesos de hidrogenación asimétrica se encuentren dentro del alcance de la invención.

25 En una realización, el proceso es adecuado para la hidrogenación selectiva de un grupo carbonilo para proporcionar el alcohol correspondiente.

30 En una realización, cuando R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros, Q es preferiblemente -O- o -SO<sub>2</sub>-. En otra realización, el sustrato a hidrogenar puede seleccionarse de una 1-indanona opcionalmente sustituida, una 2-indanona opcionalmente sustituida, una  $\alpha$ -tetralona opcionalmente sustituida, una  $\beta$ -tetralona opcionalmente sustituida, una 6,7,8,9-tetrahidro-5-benzocicloheptenona opcionalmente sustituida, una 5,7,8,9-tetrahidro-6H-benzo[A]ciclohepten-6-ona opcionalmente sustituida, una benzofuran-3(2H)-ona opcionalmente sustituida, una 4-cromanona opcionalmente sustituida y una 3,4-dihidro-1-benzoxepin-5(2H)-ona opcionalmente sustituida. En una realización, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más de alquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico y -Hal. En otra realización, los sustituyentes se seleccionan de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

35 En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un proceso que es adecuado para la hidrogenación selectiva de un grupo iminilo para proporcionar la amina correspondiente.

40 En el presente documento, se describe un sustrato adecuado para ser hidrogenado que incluye, pero sin limitación, un compuesto de fórmula (IV) o (V):



- 40 R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> son como se ha descrito anteriormente con respecto al carbonilo de fórmula (III); R<sub>52</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, un alquenilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un arilo C<sub>6-20</sub> opcionalmente sustituido, un ariloxi C<sub>6-20</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil C<sub>1-20</sub>-arilo C<sub>6-20</sub> opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un heteroarilo C<sub>3-20</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub>, -COR<sub>70</sub>, -COOR<sub>70</sub>, -CONR<sub>70</sub>R<sub>71</sub>, un -alquil C<sub>1-20</sub>-COOR<sub>70</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil C<sub>1-20</sub>-COR<sub>70</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil C<sub>1-20</sub>-CONR<sub>70</sub>R<sub>71</sub> opcionalmente sustituido, -SOR<sub>70</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>70</sub>, -P(O)(R<sub>70</sub>)<sub>2</sub>, o

45 R<sub>52</sub> y uno de R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> están unidos para formar un grupo heteroalquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más de alquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, arilo C<sub>6-20</sub>, ariloxi C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, heteroarilo C<sub>6-20</sub>, -Hal, -OH, -CN, -NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub>, -COOR<sub>70</sub>, -CONR<sub>70</sub>R<sub>71</sub> o -CF<sub>3</sub> y

50 en la que R<sub>70</sub> y R<sub>71</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-20</sub> lineal,

ramificado o cíclico, alcoxi C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, arilo C<sub>6-20</sub>, ariloxi C<sub>6-20</sub>, -OH, -C(O)-(alquilo C<sub>1-20</sub>) y -C(O)O-(alquilo C<sub>1-20</sub>).

Cuando el sustrato a hidrogenar es un compuesto de fórmula (V), cualquier anión adecuado puede estar presente.

5 Cuando  $R_{50}$ ,  $R_{51}$  y/o  $R_{52}$  son diferentes, los compuestos de las fórmulas (III), (IV) o (V) son proquirales y la hidrogenación catalizada por el complejo metálico de fórmula (I) es enantioselectivo. El exceso enantiomérico es preferiblemente mayor del 80 % de ee. En ciertas realizaciones, el exceso enantiomérico es preferiblemente mayor del 85 % de ee, en ciertas realizaciones, mayor del 90 % de ee, en ciertas realizaciones, mayor del 93 % de ee.

10 El proceso de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo ya sea en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente. Por lo tanto, en una realización, el proceso comprende, además, un disolvente. Preferiblemente, el disolvente comprende agua, un alcohol, un disolvente aromático (tal como benceno o tolueno), un éter (cadena cíclica o abierta, tal como tetrahidrofurano (THF) o metil terc-butiléter (MTBE)), un éster (tal como acetato de etilo) o una combinación de los mismos. Cuando el disolvente comprende un alcohol, los alcoholes preferidos tienen puntos de ebullición a presión atmosférica (es decir  $1,0135 \times 10^5$  Pa) por debajo de 160 °C, más preferiblemente por debajo de 120 °C e incluso más preferiblemente por debajo de 100 °C. Los ejemplos preferidos son metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el alcohol es metanol, isopropanol o una combinación de los mismos. Se da preferencia particular al metanol.

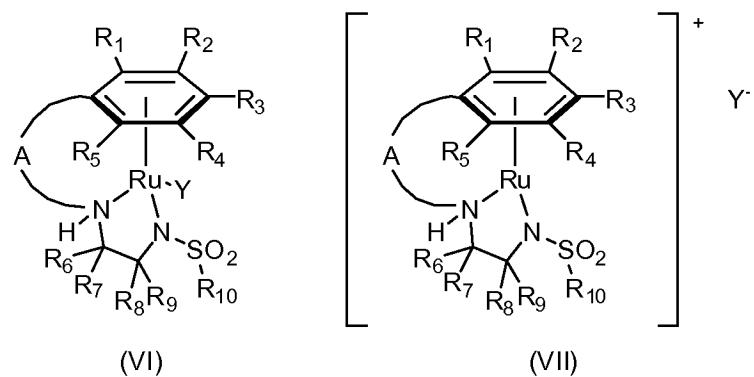
15

20 El intervalo de concentración del complejo de fórmula (I) puede variar ampliamente. En general, se puede conseguir una relación de sustrato/complejo de aproximadamente 50.000:1 a aproximadamente 25:1, preferiblemente de aproximadamente 2000:1 a aproximadamente 50:1, más preferiblemente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 100:1.

El proceso de hidrogenación puede llevarse a cabo a presiones típicas de aproximadamente 100 kPa (1 bar) a aproximadamente 10.000 kPa (100 bar). Ventajosamente, se pueden usar de aproximadamente 2.000 kPa (20 bar) a aproximadamente 8.500 kPa (85 bar) y, en particular, de aproximadamente 1.500 kPa (15 bar) a aproximadamente 3.500 kPa (35 bar).

25 El proceso de hidrogenación puede llevarse a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C. el proceso puede llevarse a cabo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C y, de forma mucho más adecuada, de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C.

30 El proceso de la presente invención puede comprender, además, una sal de plata. Sin desear quedar ligado por la teoría, se cree que la sal de plata elimina el halógeno del complejo de fórmula (I) para formar un complejo de rutenio de fórmula (VI) y/o fórmula (VII). Se cree, además, que las sales de plata adecuadas son aquellas que son más solubles que el AqHal formado.



35 Y es un anión de la sal de plata. Preferiblemente, el ácido conjugado del anión Y tiene una  $pK_a$  en agua por debajo de aproximadamente 4, más preferiblemente por debajo de aproximadamente 2 y mucho más preferiblemente por debajo de aproximadamente 0.

Las sales de plata adecuadas incluyen alcanosulfonatos perfluorados de plata (tales como triflato de plata) o (alcanosulfonato perfluorado)amidas de plata. Como alternativa, se puede usar hexafluorofosfato de plata, tetrafluoroborato de plata o perclorato de plata. La sal de plata puede estar presente en cualquier % molar adecuado, por ejemplo, de aproximadamente el 0,2 al 500 % en moles con respecto a la cantidad de complejo de rutenio usado.

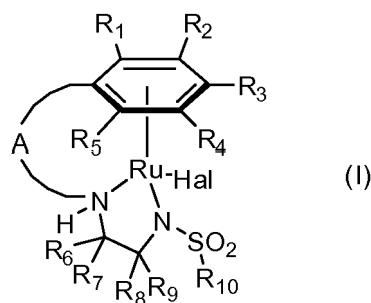
En otra realización, el proceso de la presente invención puede comprender, además, un ácido sulfónico fluorado, preferiblemente ácido trifluorometanosulfónico. El ácido sulfónico fluorado puede utilizarse en cualquier % molar adecuado, por ejemplo, el 2 % en moles.

Por lo tanto, los ejemplos de anión Y pueden incluir, pero sin limitación, trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y perchlorato.

El catalizador de rutenio y el sustrato, así como el disolvente y/o el aditivo si están presentes, se pueden mezclar en cualquier orden adecuado antes de que se aplique el gas hidrógeno a la mezcla de reacción.

El proceso de hidrogenación puede llevarse a cabo durante cualquier periodo de tiempo adecuado y este periodo de tiempo dependerá de las condiciones de reacción bajo las cuales se realiza la hidrogenación, por ejemplo, la concentración del sustrato, la concentración del catalizador, la presión, la temperatura y similares. Una vez que se ha determinado que el proceso de hidrogenación está completo, el producto puede aislarse y purificarse usando técnicas convencionales.

El catalizador de hidrogenación es un complejo metálico de fórmula (I):



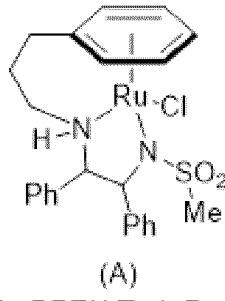
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno, hidrógeno.

En los complejos metálicos de fórmula (I), uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es fenilo y el otro de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es hidrógeno. En los complejos metálicos de fórmula (I), uno de R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> es fenilo y el otro de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es hidrógeno.

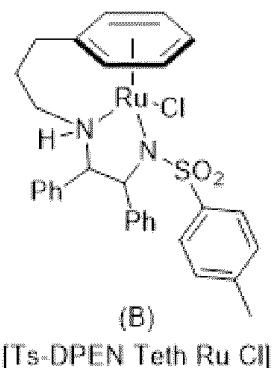
R<sub>10</sub> se define en la reivindicación 1. Preferiblemente, R<sub>10</sub> es metilo.

En los complejos metálicos de fórmula (I), A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

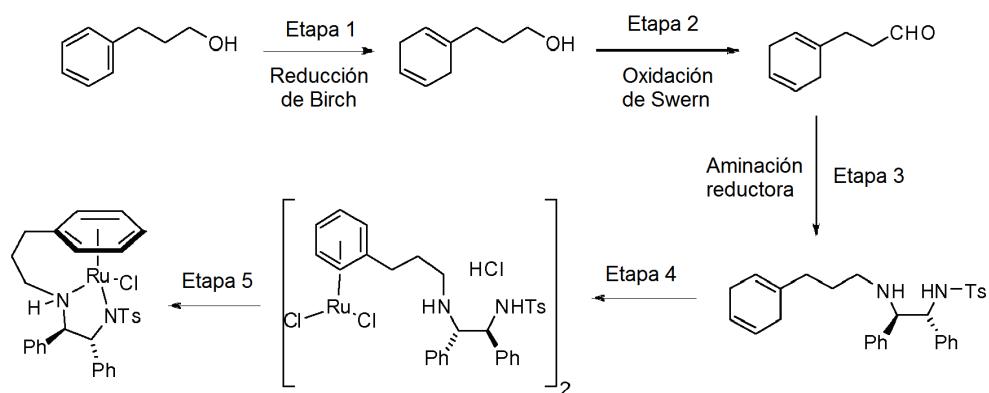
Un complejo metálico de fórmula (I) preferido se muestra a continuación:



En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe que el complejo (B) se puede preparar de acuerdo con Wills *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127(20), 7318.



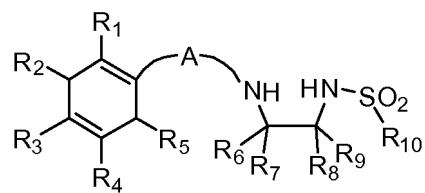
El método de Wills implica cinco etapas:



- 5 La etapa 1 es una reducción de Birch de 3-fenil-propanol en 3-ciclohexa-1,4-dienil-propan-1-ol. La etapa 2 implica una oxidación de Swern de 3-ciclohexa-1,4-dienil-propan-1-ol para producir 3-ciclohexa-1,4-dienil-propionaldehído. Esta etapa es desventajosa a medida que se produce un cambio en el estado de oxidación y, para la reducción posterior, se utiliza el reactivo de hidruro de litio y aluminio que no es adecuado para reacciones a gran escala. La etapa 3 es una reacción de aminación reductora para formar el (R,R)-TsDPEN deseado. Sin embargo, también se forma un subproducto durante el transcurso de la aminación reductora, lo que complica la posterior purificación de (R,R)-TsDPEN. Las etapas 4 y 5 se refieren a la síntesis del dímero y monómero de rutenio, respectivamente.
- 10

Los inventores del presente caso han superado las desventajas anteriores para proporcionar un proceso mejorado para la preparación de los complejos de fórmula (I).

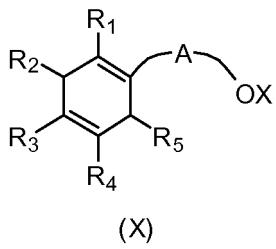
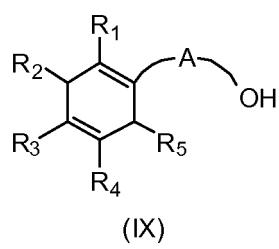
En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII):



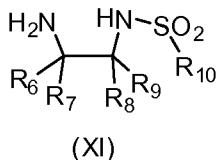
15

que comprende las etapas de:

- (a) convertir un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (X):



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) en un disolvente para formar el compuesto de fórmula (VIII):



- 5 en la que  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$  y  $A$  son como se ha definido anteriormente y  $X$  es un grupo electrófilo.

En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (VIII) que no implica un cambio en el estado de oxidación. Además, no se requiere una etapa de aminación reductora y, como tal, se evita el uso de hidruro de litio y aluminio. Esto significa que el proceso es adecuado para procedimientos de fabricación a gran escala.

La etapa (a) comprende preferiblemente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con una base y un compuesto de fórmula (XII):

X-LG (XII)

en la que LG es un grupo saliente.

- 15 La base es preferiblemente una amina, por ejemplo, lutidina o trietilamina. De forma deseable, la reacción se realiza en una atmósfera inerte (tal como nitrógeno o argón). De manera adecuada, puede usarse un disolvente, por ejemplo, cualquier disolvente polar aprótico adecuado (tal como, diclorometano). El disolvente puede ser anhídrico, aunque esto no es esencial.

- 20 El compuesto de fórmula (IX), la base, el disolvente y el compuesto de fórmula (XII) se pueden añadir en cualquier orden adecuado. En un proceso preferido, sin embargo, el compuesto de fórmula (IX) y la base se colocan en un recipiente de reacción, junto con el disolvente y después se añade el compuesto de fórmula (XII).

- El compuesto de fórmula (XII) también puede estar presente como una solución en un disolvente. En este caso, el disolvente puede ser cualquier disolvente aprótico polar adecuado (tal como diclorometano). El disolvente puede ser igual o diferente al disolvente usado para preparar la mezcla de reacción del compuesto de fórmula (XII) y la base, aunque, en una realización preferida, los disolventes son iguales. El compuesto de fórmula (XII) se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en anhídrido trifluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo. Por lo tanto, X puede ser  $-SO_2CF_3$  (para anhídrido trifluorometanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico),  $-SO_2Me$  (para cloruro de metanosulfonilo) o  $-SO_2-C_6H_4-p-CH_3$  (para cloruro de p-toluenosulfonilo). En estos casos, LG puede ser  $-O-SO_2CF_3$  (para anhídrido trifluorometanosulfónico),  $-OH$  (para ácido trifluorometanosulfónico) o  $-Cl$  (para cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo).

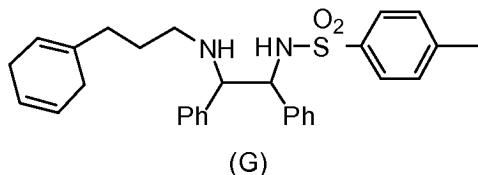
- Aunque el compuesto de fórmula (XII) se añade a la mezcla de reacción, se prefiere que el intervalo de temperaturas de la reacción se mantenga a una o más temperaturas entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 35 °C. En una realización preferida, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de menos de aproximadamente 5 °C. Con el fin de mantener la temperatura de la mezcla de reacción dentro de estos intervalos, el compuesto de fórmula (XII) junto con el disolvente (si se usa), se puede añadir lentamente durante un periodo de tiempo.

La reacción puede continuar durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, preferiblemente de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Durante este tiempo, la temperatura de reacción se puede variar una o más veces entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 25 °C. Si se desea, al término de

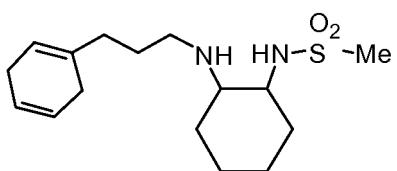
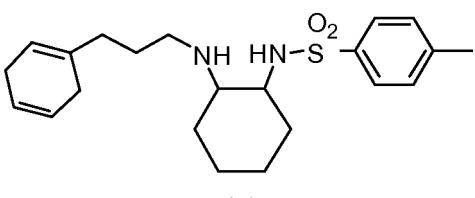
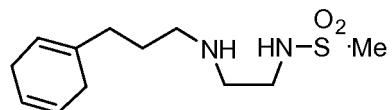
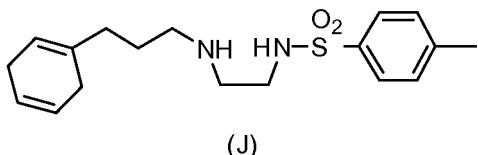
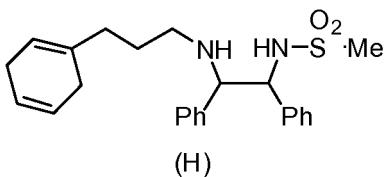
la reacción, el compuesto de fórmula (X) se puede separar de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado. Como alternativa, la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (X) se puede usar directamente sin aislamiento en la etapa (b) del proceso de la invención.

- 5 En la etapa (b), el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) en un disolvente para formar el compuesto de fórmula (VIII).

En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un proceso en el que el compuesto de fórmula (VIII) es el compuesto de fórmula (G):



- 10 En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un proceso en el que el compuesto de fórmula (VIII) se selecciona del grupo que consiste en:



Los compuestos de las fórmulas (G), (H), (L) y (M) pueden estar presentes como enantiómeros o diastereoisómeros. Se prevé que los enantiómeros y diastereoisómeros se encuentren dentro del alcance de la divulgación.

- 15 De forma deseable, la reacción se realiza en una atmósfera inerte (tal como nitrógeno o argón). De forma deseable, se usa un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o 1,2-dimetoxietano). El disolvente puede ser anhídrico, aunque esto no es esencial. La reacción se realiza preferiblemente a una o más temperaturas en el intervalo entre aproximadamente -10 °C a aproximadamente 65 °C.

La etapa (b) comprende preferiblemente, además, una base. Más preferiblemente, la base es una amina, por ejemplo, trietilamina.

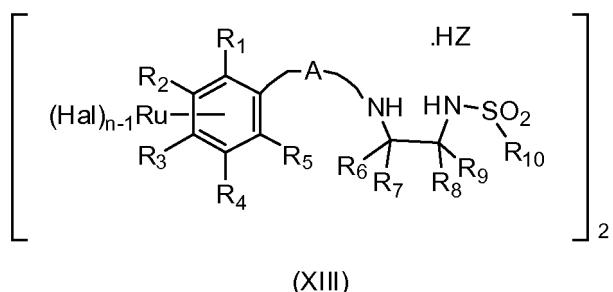
- 20 El compuesto de fórmula (X), el compuesto de fórmula (XI), la base (si se utiliza) y el disolvente se pueden añadir en cualquier orden adecuado. En una realización, el compuesto de fórmula (XI) se coloca en un recipiente de reacción, junto con el disolvente y la base (si se usa), se calienta si es necesario y se añade el compuesto de fórmula (X), solo o como una solución en disolvente. Como alternativa, el compuesto de fórmula (X) y el disolvente pueden estar presentes en un recipiente de reacción, se enfrián o se calientan si es necesario y, luego, se puede añadir el compuesto de fórmula (XI), la base (si se usa) y el disolvente.

25

La reacción puede continuar durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Durante este tiempo, la temperatura de reacción se puede variar una o más veces entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 100 °C, preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 85 °C. Una vez completada la reacción, el compuesto de fórmula (VIII) puede separarse de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado y, si es necesario, se purifica.

5 Preferiblemente, el proceso comprende, además, las etapas de:

- c) tratar el compuesto de fórmula (VIII) con un ácido HZ, en el que Z es un anión; y  
 d) hacer reaccionar la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) con un complejo  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ , en el que Hal es un halógeno y n es un número igual a o menor del número de coordinación de Ru, para formar un complejo de fórmula (XIII):



10 La etapa c) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente prótico polar (tal como agua, metanol, etanol, n-propanol o isopropanol), un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o dicloroetano) o un hidrocarburo aromático (tal como tolueno). Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en al menos uno de agua, etanol, isopropanol, dicloroetano y tolueno. Preferiblemente, el ácido HZ se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. Más preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico. Por lo tanto, Z puede ser un anión cloruro, bromuro o yoduro, preferiblemente un anión cloruro. En una realización preferida, el ácido HZ es un ácido acuoso concentrado.

15 20 El halógeno Hal se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. En una realización preferida,  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$  es  $\text{RuCl}_3$ , por ejemplo,  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  o una solución acuosa de  $\text{RuCl}_3$ , incluyendo complejos de coordinación de  $\text{RuCl}_3$ , tales como  $[\text{RuCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$ ,  $[\text{RuCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}$ , etc. Por lo tanto, n es 3. Existe una ventaja comercial en el uso de una solución acuosa de  $\text{RuCl}_3$  ya que es mucho más barato que el complejo aislado  $\text{RuCl}_3$ .

25 30 La sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) se puede aislar antes de la reacción con el complejo  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ .

35 40 La sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) se puede preparar *in situ* antes de la reacción con el complejo  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ . En este caso, es deseable que la solución de la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) se caliente a una o más temperaturas en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C y más preferiblemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 75 °C antes de la adición del complejo  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ .

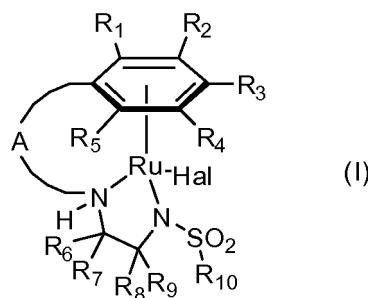
45 El complejo  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$  se puede añadir como una solución o una suspensión en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente prótico polar (tal como agua, metanol, etanol, n-propanol o isopropanol), un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o dicloroetano) o un hidrocarburo aromático (tal como tolueno). Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en al menos uno de agua, etanol, isopropanol, dicloroetano y tolueno. El disolvente o mezcla de disolventes puede ser igual o diferente al disolvente usado en la etapa c). La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C y más preferiblemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 85 °C. Se prefiere que la temperatura de reacción se mantenga por debajo de las temperaturas de descomposición del  $\text{RuL}_n$  y el complejo de fórmula (XIII). Como tal, cuando se sabe que  $\text{RuL}_n$  o el complejo de fórmula (XIII) se descomponen dentro de los intervalos de temperatura dados anteriormente, la temperatura de reacción debe mantenerse por debajo de las temperaturas de descomposición.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIII) está presente en la mezcla de reacción en exceso estequiométrico. Preferiblemente, la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) en la mezcla de reacción se calcula para proporcionar un exceso molar de al menos el 5 % sobre la cantidad requerida para la reacción estequiométrica, más preferiblemente un exceso de al menos el 9 %.

Los reactivos se pueden añadir en cualquier orden adecuado, pero en un proceso preferido de la invención, la solución acuosa diluida del complejo  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$  se añade a la solución de la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII). Es deseable que la solución acuosa diluida del complejo  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$  se añada lentamente a la solución de la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) para evitar una exotermia incontrolable.

- 5 La reacción puede realizarse durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Una vez completada, el complejo de fórmula (XIII) puede aislarse de la mezcla de reacción. En este caso, el complejo se separa por cualquier método apropiado que depende de la forma física del producto. Normalmente no se requiere la purificación del complejo de fórmula (XIII), aunque si es necesario, es posible purificar el complejo usando procedimientos convencionales.
- 10 Como alternativa, puede ser deseable preparar *in situ* el complejo de fórmula (XIII).

En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un proceso que comprende preferiblemente, además, la etapa de tratar el complejo de fórmula (XIII) con una base para formar el complejo de fórmula (I):



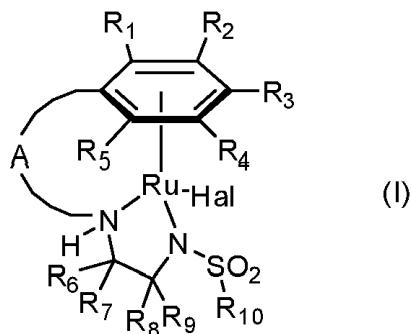
- 15 El complejo de fórmula (XIII) está preferiblemente presente en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente prótico polar (tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol), un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o dicloroetano) o un hidrocarburo aromático (tal como tolueno). Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en al menos uno de etanol, isopropanol, diclorometano, dicloroetano y tolueno. El disolvente o mezcla de disolventes puede ser igual o diferente a los disolventes usados en la etapa c) y/o la etapa d).
- 20

La base es preferiblemente una amina, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropilamina. En una realización preferida, la base es N, N-diisopropilamina.

- 25 La reacción puede continuar durante un periodo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 24 horas. Durante este tiempo, la temperatura de reacción se puede variar una o más veces entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 100 °C, preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 85 °C. Se prefiere que la temperatura de reacción se mantenga por debajo de la temperatura de descomposición del complejo de fórmula (I). Como tal, cuando se sabe que el complejo de fórmula (I) se descompone dentro de los intervalos de temperatura dados anteriormente, la temperatura de reacción debe mantenerse por debajo de la temperatura de descomposición.

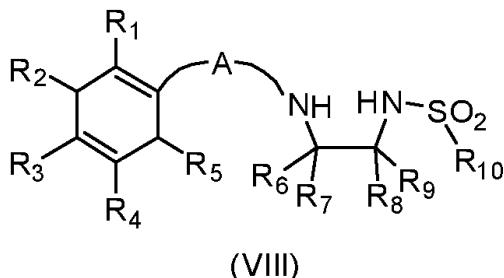
- 30 Al término de la reacción, el compuesto de fórmula (VIII) puede separarse de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado que dependa de la forma física del producto. En particular, los complejos sólidos pueden ser recuperados por filtración, decantación o centrifugación. Si es necesaria la purificación, los complejos se pueden obtener con alta pureza por métodos convencionales.

En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un proceso de una única etapa para la preparación de un complejo de fórmula (I):

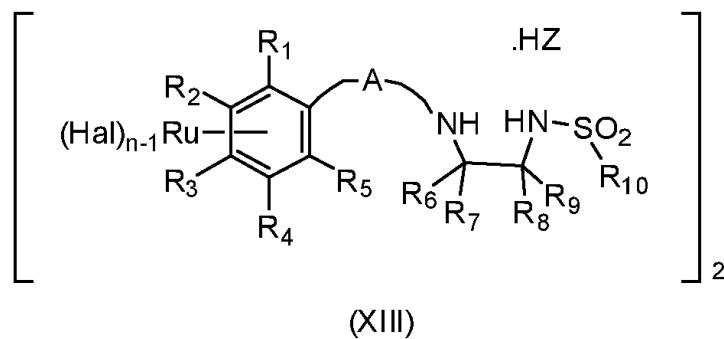


que comprende las etapas de:

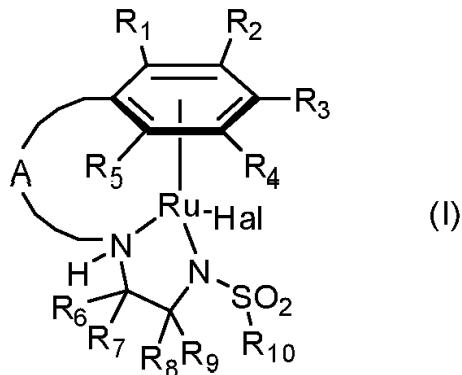
- i) tratar un compuesto de fórmula (VIII) con un ácido HZ, en el que Z es un anión



- 5 ii) hacer reaccionar la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) con un complejo de  $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ , en el que Hal es un halógeno y n es un número igual a o menor del número de coordinación de Ru, para formar un complejo de fórmula (XIII):



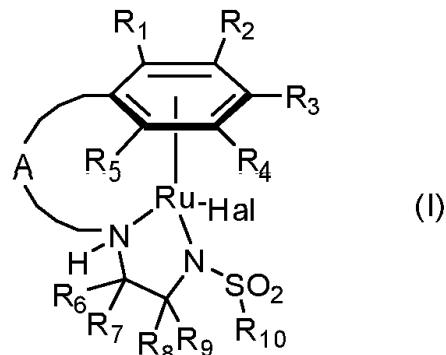
- iii) tratar el complejo de fórmula (XIII) con una base para formar el complejo de fórmula (I):



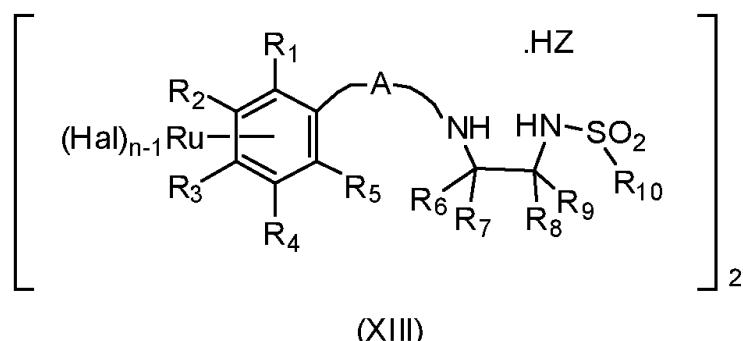
10

en la que  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$  y A son como se ha definido anteriormente y en la que la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) y el complejo de fórmula (XIII) se preparan *in situ*.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un complejo de fórmula (I):



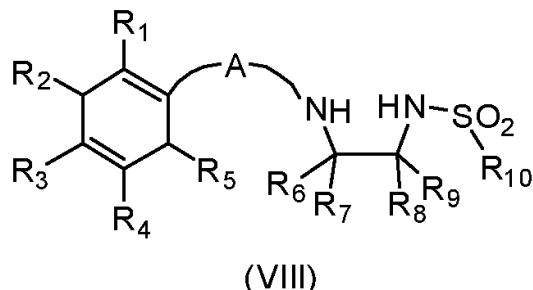
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, A y Hal son como se ha definido anteriormente. En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un complejo de fórmula (XIII):



5

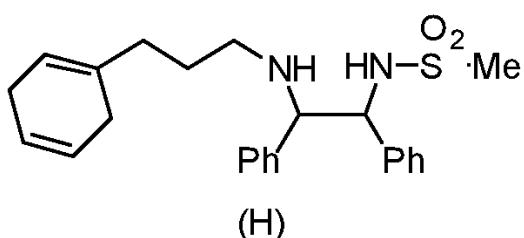
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, A, Hal y Z son como se ha definido anteriormente.

En el presente documento (pero no en el alcance de la protección), se describe un compuesto de fórmula (VIII) o una sal de adición de ácidos del mismo,



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y A como se ha definido anteriormente.

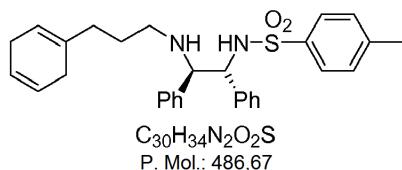
Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIII) o una sal de adición de ácidos del mismo es:



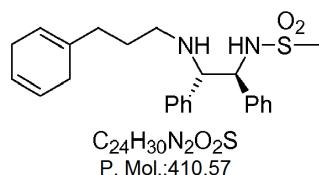
La invención se ilustra adicionalmente haciendo referencia a los siguientes Ejemplos.

**Ejemplo 1****Reducción de Birch de 3-fenil-propanol**

Se condensa amoniaco en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas (termómetro, un dedo frío conectado a una botella de lectura de amoniaco, entrada de argón con burbujeador de aceite de silicona, entrada cerrada con un tapón). El dedo frío se enfriá con hielo seco y el matraz se enfriá en un baño de hielo seco-EtOH. Cuando se han recogido entre 50 y 100 ml de amoniaco (se mantiene un flujo lento de argón durante toda la reacción), se añaden 3-fenil-propanol (5,0 g, PM 136,2, 36,7 mmol) en EtOH (20 ml). Se añaden porciones de alambre de litio (~1,0 g) de manera que la reacción se mantenga de color verde oscuro. Después de 2 horas a -78 °C, la reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y el amoniaco se evapora. Después, la reacción se interrumpe con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Las fracciones de diclorometano combinadas se lavan con 200 ml de HCl 2 N y después se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se separa en el evaporador giratorio para dar un aceite incoloro transparente (4,77 g, rendimiento del 95 %). La pureza se determina por <sup>1</sup>H RMN.

**Ejemplo 2****15 Síntesis de (R,R)-TsDPEN unido (referencia)**

Una solución de 3-(1,4-ciclohexadien-1-il)-1-propanol (PM: 138,21; 22,1 g, 0,16 mol, 1,6 equiv.) y 2,6-lutidina (PM: 107,16, d: 0,92 g/ml, 24,5 ml, 0,21 mol, 2,10 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (500 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió lentamente una solución de anhídrido trílico (PM: 281,14, d: 1,677; 29,1 ml, 0,17 mol, 1,7 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (100 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La solución de color ámbar resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, 60 min a temperatura ambiente y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de (R,R)-TsDPEN (PM: 366,48; 36,6 g, 0,10 mol) y trietilamina (PM: 101,19, d: 0,726; 33,5 ml, 0,24 mol, 2,4 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (100 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Al final de la adición, la agitación continuó durante 30 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante una noche (17,5 h). La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 500 ml, 1 x 250 ml), agua (2 x 300 ml), salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color ámbar altamente viscoso. Se añadió etanol (250 ml) y la mezcla se agitó hasta que se formó un sólido. Se añadió más cantidad de etanol (450 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C hasta que se obtuvo una solución transparente, que se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión espesa (disolvente no visible, producto voluminoso) se filtró y el precipitado de color blanquecino se lavó con etanol, hexano y se secó a alto vacío. Rendimiento: 34,10 g (70 %), Pureza por RMN >98 % (<sup>1</sup>H RMN).

**Ejemplo 3****Síntesis de (S,S)-MsDPEN unido**

35 Una solución de 3-(1,4-ciclohexadien-1-il)-1-propanol (PM: 138,21; 8,3 g, 60,0 mmol, 1,20 equiv.) y 2,6-lutidina (PM: 107,16, d: 0,92 g/ml; 8,3 ml, 70,0 mmol, 1,40 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (250 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió lentamente una solución de anhídrido trílico (PM: 281,14, d: 1,677; 10,7 ml, 62,5 mmol, 1,25 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (40 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La solución de color ámbar resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, 90 min a temperatura ambiente y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de (S,S)-MsDPEN (PM: 290,39; 14,52 g, 50,0 mmol) y trietilamina (PM: 101,19, d: 0,726; 11,2 ml, 80,0 mmol, 1,6 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (90 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Al final de la adición, la agitación continuó durante 30 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante una noche (20,5 h). La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (volumen total: aprox. 500 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 250 ml, 1 x 150 ml), agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a

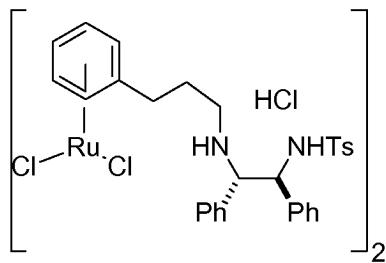
5 presión reducida para dar un aceite de color ámbar altamente viscoso (26,5 g). El producto en bruto se filtró a través de una capa de gel de sílice (7 cm de espesor, 9 cm de diámetro) con 2/1 de EtOAc/hexano como eluyente. El producto se obtuvo con las primeras dos fracciones (200 ml cada una) pero aún contenía una impureza, que se eluyó en primer lugar (TLC en EtOAc,  $F_r$  (impureza): 0,76,  $F_r$  (MsDPEN unido): 0,66; visualizado con UV a 254 nm o con  $KMnO_4$  básico). La evaporación de los disolventes a presión reducida produjo el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo-naranja, que solidificó lentamente (20,2 g).

El sólido se disolvió en MTBE (500 ml) y la solución se enfrió a aprox. 0 °C. Se añadió una solución 1,25 M de HCl en MeOH (120 ml, 150 mmol) con agitación vigorosa. Después de 45 min a 0 °C, la suspensión espesa se filtró, el sólido se lavó con MTBE y se secó a alto vacío. Rendimiento: 17,13 g (77 %), Pureza por RMN >98 % ( $^1H$  RMN).

10 Se obtuvo un segundo lote de producto por tratamiento de las aguas madre: El filtrado combinado y los lavados se evaporaron a sequedad a presión reducida hasta que se obtuvo un sólido, que se trituró con acetato de etilo (40 ml) a 70 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Después, el sólido de color blanquecino se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,66 g (7 %), Pureza por RMN >98 % ( $^1H$  RMN).

15 **Ejemplo 4 (referencia)**

**Síntesis del dímero Ts-DPEN Ru**



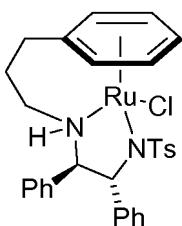
20 *Procedimiento 1.* A una suspensión agitada de (R,R)-unido-diamina (11,68 g, 24 mmol) en EtOH (500 ml) se le añadió HCl concentrado (3 ml, 37 %, 36 mmol) a 60 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la solución se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió gota a gota  $RuCl_3$  en  $H_2O$  (Ensayo al 19,23 % en Ru, 6,46 ml, 20 mmol) en EtOH (50 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (600 ml) con agitación vigorosa y la solución se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo claro (~15 g, utilizado en la siguiente etapa). Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ). No se intentó ninguna purificación adicional y este material se utilizó en la siguiente etapa.

30 *Procedimiento 2.* A una suspensión agitada de (R,R)-diamina (2,9 g, 6 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió HCl (3 ml, 37 %, 36 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió  $RuCl_3$  en  $H_2O$  (Ensayo al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (20 ml) añadido gota a gota durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (100 ml) con agitación vigorosa y la solución se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo claro (~6 g, utilizado en la siguiente etapa). El dímero se aisló en forma de un sólido en bruto y se demostró que era >90 % puro por  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ).

35 *Procedimiento 3.* A una suspensión agitada de (R,R)-diamina (2,9 g, 6 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió HCl (3 ml, 37 %, 36 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió gota a gota  $RuCl_3$  en  $H_2O$  (Ensayo al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (20 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (100 ml) con agitación vigorosa y la solución se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo claro (~6 g, utilizado en la siguiente etapa). El dímero se aisló en forma de un sólido en bruto y se demostró que era >90 % puro por  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ).

**Ejemplo 5**

**Síntesis de [Ts-teth-DPEN Ru Cl] (monómero, referencia)**



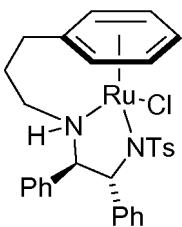
Procedimiento 1. A una solución agitada del dímero (R,R) (utilizado en la siguiente etapa, ~20 mmol) en DCM (300 ml) a 0 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (20,9 ml, 120 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución se filtró sobre celite, se añadió IPA (300 ml) y el DCM se eliminó por evaporación rotatoria. Después, la suspensión resultante se filtró y el sólido se recogió en forma de un sólido de color naranja oscuro. El sólido se secó adicionalmente entonces a alto vacío durante una noche para dar un polvo de color naranja fino (10,6 g, 83 %). Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ).

Procedimiento 2. A una solución agitada del dímero (R,R) (14 g, ~20 mmol) en IPA (1 l) a 50 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (20,9 ml, 120 mmol) y la solución se agitó a 85 °C durante 2 horas. Después, la solución se enfrió, se evaporó hasta un tercio de su volumen original y después se filtró para dar un sólido de color naranja oscuro. El sólido se secó adicionalmente entonces a alto vacío durante una noche para dar un polvo de color naranja fino (8,5 g, 67 %). Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ).

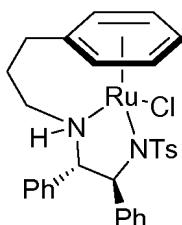
#### Ejemplo 6

##### Síntesis de [Ts-teth-DPEN Ru Cl] de una única etapa (referencia)

15 Procedimiento 1. A una suspensión agitada de (R,R)-diamina (2,9 g, 6 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió HCl (0,75 ml, 37 %, 9 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió gota a gota  $\text{RuCl}_3$  en  $\text{H}_2\text{O}$  (Ensayo al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (10 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió tolueno (30 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (4,35 ml, 25 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 30 min. Después, la solución se enfrió, se diluyó con DCM (50 ml), se filtró sobre alúmina neutra (1 g/mmol) y el lecho se lavó con más porciones de DCM (2 x 20 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se secó a alto vacío durante 2 horas (2 g, 63 %). No se observó exotermia a esta escala, pero debe tenerse precaución, ya que podría ser posible a mayor escala. Después de la fase de calentamiento inicial, se formó un precipitado espeso que dio como resultado el fallo de la solución. Sin embargo, la adición del tolueno y base de Hunig dio como resultado una redisolución de los sólidos a medida que avanzó la formación del monómero. Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ).



30 Procedimiento 2. A una suspensión agitada de (S,S)-diamina (14,5 g, 30 mmol) en tolueno (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió HCl (3,75 ml, 37 %, 45 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió  $\text{RuCl}_3$  en  $\text{H}_2\text{O}$  (Ensayo al 19,23 % en Ru, 8,1 ml, 25 mmol) en IPA (50 ml) añadido gota durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante

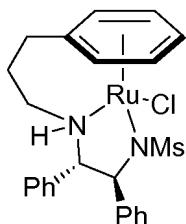


35 Procedimiento 2. A una suspensión agitada de (S,S)-diamina (14,5 g, 30 mmol) en tolueno (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió HCl (3,75 ml, 37 %, 45 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió  $\text{RuCl}_3$  en  $\text{H}_2\text{O}$  (Ensayo al 19,23 % en Ru, 8,1 ml, 25 mmol) en IPA (50 ml) añadido gota durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante

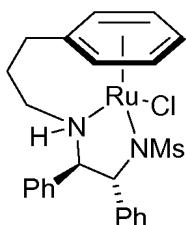
una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió DCM (100 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (21,75 ml, 125 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura y después se agitó durante 2 h. Después, la solución se filtró sobre alúmina neutra (1 g/mmol) y el lecho se lavó con más porciones de IPA al 10 %/DCM (2 x 50 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (200 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se lavó con IPA frío (30 ml) y se secó a alto vacío durante 2 horas (12,3 g, 77 %). Sin embargo, la adición del DCM y base de Hunig dio como resultado una redisolución de los sólidos a medida que avanzó la formación del monómero. Se mostró que el producto aislado en bruto era >95 % puro por <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>). Puede experimentarse purificación adicional por disolución con DCM (100 ml) e IPA (100 ml), seguido de la eliminación del DCM por evaporación rotatoria. Después, la suspensión resultante puede filtrarse como anteriormente y los sólidos se secan para dar un material puro.

#### Ejemplo 7

##### Síntesis de [Ms-teth-DPEN Ru Cl] en una única etapa



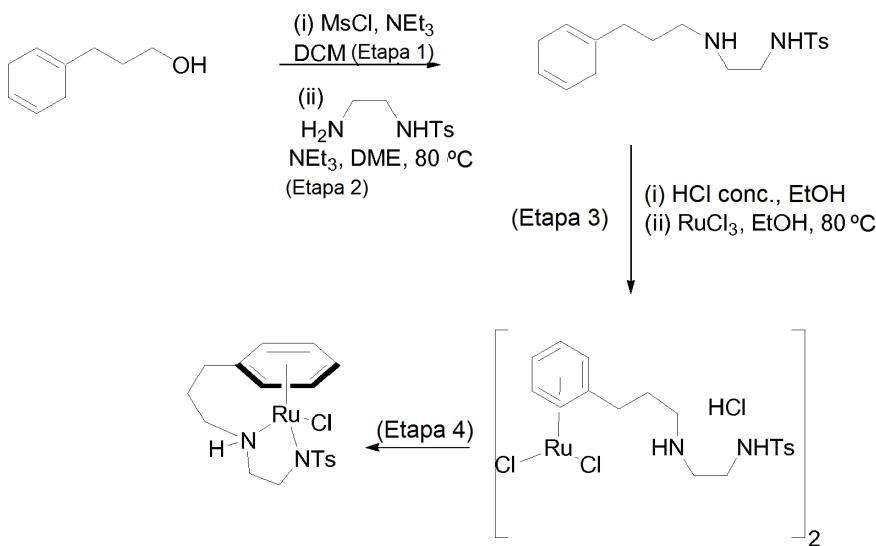
15  
*Procedimiento 1.* A una suspensión agitada de (S,S)-diamina.HCl (2,67 g, 6 mmol) en tolueno (20 ml) a 75 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota RuCl<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O (Ensaya al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (10 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió DCM (30 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (4,35 ml, 25 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura y se agitó durante 2 h. Después, la solución se diluyó con DCM (50 ml), se filtró sobre alúmina neutra (1 g/mmol) y el lecho se lavó con más porciones de DCM (2 x 20 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se secó a alto vacío durante 2 horas (1,8 g, 64 %); Después de la fase de calentamiento inicial, no se observó un precipitado espeso en comparación con el ejemplo de Ts. Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>).



30  
*Procedimiento 2.* A una suspensión agitada de (R,R)-diamina.HCl (8,03 g, 18 mmol) en tolueno (60 ml) a 75 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota RuCl<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O (Ensaya al 19,23 % en Ru, 4,86 ml, 15 mmol) en IPA (30 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió DCM (100 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (15,66 ml, 90 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura y se agitó durante 2 h. Después, la solución se filtró sobre alúmina neutra (1 g/mmol) y el lecho se lavó con más porciones de IPA al 10 %/DCM (2 x 50 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (200 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se lavó con IPA frío (30 ml) y se secó a alto vacío durante 2 horas (5,0 g, 60 %); después de la fase de calentamiento inicial, no se observó un precipitado espeso en comparación con el ejemplo de Ts. Se mostró que el producto aislado en bruto era >95 % puro por <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>). Puede experimentarse purificación adicional por disolución con DCM (100 ml) e IPA (100 ml), seguido de la eliminación del DCM por evaporación rotatoria. Después, la suspensión resultante puede filtrarse como anteriormente y los sólidos se secan para dar un material puro.

#### Ejemplo 8

##### Síntesis de catalizadores unidos aquirales (referencia)



#### Síntesis del ligando (Etapas 1 y 2)

A una solución agitada de 3-(1,4-ciclohexadien-1-il)-1-propanol (PM: 138,21; 1,21 g, 9,18 mmol) en 25 ml de DCM se le añadieron 2,7 ml de  $\text{NEt}_3$  (19,28 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo

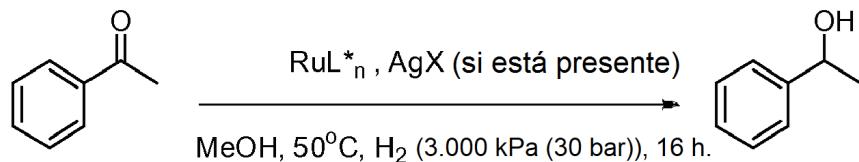
- 5 (1,1 ml, 13,8 mmol) durante un periodo de 20 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La reacción se trató con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El derivado de mesilato (rendimiento del 96 %) que se aisló se usó en la siguiente etapa. A una solución agitada de etilendiamina monotosilada (1,98 g, 9,25 mmol) en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y  $\text{NEt}_3$  (2,7 ml, 19,43 mmol) a 60 °C se le añadió lentamente una solución del derivado de mesilato en 10 ml de DME durante un periodo de 5 min. Después, la solución se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La reacción se trató con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El ligando deseado se aisló por cromatografía en columna con  $\text{EtOAc}$  como eluyente (valor de  $F_r$  0,1 en  $\text{EtOAc}$ ; visualizado con UV a 254 nm o con  $\text{KMnO}_4$  básico). El rendimiento aislado del ligando fue de 1,0 g (33 % en base al alcohol de partida).  $^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,77-7,73 (2H, m, ArH), 7,32-7,27 (2H, m, ArH), 5,71 (2H, s a,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,34 (2H, s a,  $=\text{CH}$ ), 3,04-3,00 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,82-2,73 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,72-2,68 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{C}=\text{o}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}=$ ), 2,56-2,51 (4H, m,  $-\text{CH}_2\text{C}=\text{o}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}=$ ), 2,42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,95-1,90 (2H, m,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 1,53-1,48 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

#### Síntesis del dímero (Etapa 3)

- 20 A una solución agitada de ligando de etilendiamina unido (PM: 334,17, 0,270 g, 0,808 mmol) en  $\text{EtOH}$  (15 ml) se le añadió  $\text{HCl}$  concentrado (0,12 ml, 35 %, 1,212 mmol) a 0 °C. La solución se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Después de esto, la solución se calentó a 75 °C y se añadió gota a gota una solución de  $\text{RuCl}_3$  (0,110 g, 0,533 mmol) en  $\text{EtOH}$  (15 ml) y agua (0,5 ml) durante 20 min. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (60 ml) con agitación vigorosa y se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo oscuro (0,006 g). El filtrado se concentró para dar un polvo de color naranja (0,040 g). Ambos sólidos se combinaron para la siguiente reacción. Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por  $^1\text{H}$  RMN.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,50 (2H, s a,  $\text{NH}_2$ ), 7,82 (2H, s a,  $\text{NH}$ ), 7,71-7,68 (2H, m, ArH), 7,44-7,42 (2H, m, ArH), 6,02 (2H, s a, Ru-ArH), 5,79 (3H, s a, Ru-ArH), 2,98 (5 o 6 H, s a,  $\text{CH}_2$ ), 2,30 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,92 (2H, s a,  $-\text{CH}_2-$ ).

#### Síntesis del monómero (Etapa 4)

- 30 A una solución agitada del dímero (PM: 1081,80, 0,238 g, 0,220 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se le añadió  $\text{N,N}$ -diisopropiletilamina (3,0 ml, 1,696 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución se filtró sobre celite y el DCM se eliminó por evaporación rotatoria. Se añadió  $\text{EtOH}$  a la pasta resultante y se almacenó en el congelador durante 3 horas y la solución fría se filtró y se recogió un precipitado de color naranja. El precipitado de color naranja se lavó con porciones adicionales de  $\text{EtOH}$  frío. El complejo de rutenio deseado se aisló por cromatografía en columna con  $\text{EtOAc}$  (valor de  $F_r$  0,2 en  $\text{EtOAc}$ ; visualizado con UV a 254 nm y ácido fosfomolíbdico).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,68 (1H, s a,  $\text{NH}$ ), 7,82-7,59 (2H, d, ArH), 7,13 (2H, d, ArH), 5,91 (1H, m, Ru-ArH), 5,79-5,71 (2H, m, Ru-ArH), 5,26-5,20 (2H, m, Ru-ArH), 2,29 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**Ejemplo 9****Hidrogenación de acetofenona usando catalizadores unido-Ts/MsDPENRuCl y aditivos opcionales**

- 5 Procedimiento experimental: Se pesaron el catalizador de Ru ( $1,2 \text{ mg, } 1,9 \times 10^{-6} \text{ mol}$ ) y sal de plata ( $3,8 \times 10^{-6} \text{ mol}$ ) (si está presente) en un tubo de reacción de vidrio. Se añadió MeOH (3 ml) seguido de acetofenona. El recipiente se puso en un Biotage Endeavour y se lavó abundantemente con nitrógeno y después gas hidrógeno. La reacción se calentó a  $50^\circ\text{C}$  en una atmósfera de  $\text{H}_2$  de 30 bar (450 psi) durante 16 horas y se analizó por TLC y GC.

Véase la Tabla 1 para los resultados de los experimentos de hidrogenación.

**Ejemplo 10****Hidrogenación de acetofenona con [(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl] y [(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl] (referencia)**

- 10 Procedimiento experimental: Se pesó el catalizador de Ru ( $0,005 \text{ mol}$ ) en un tubo de reacción de vidrio. Los viales se pusieron en un Biotage Endeavour y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió acetofenona seguido de MeOH. La reacción se purgó con gas hidrógeno, se calentó y se presurizó. La reacción se calentó y se presurizó con  $\text{H}_2$  durante 16 horas y se analizó por GC.

- 15 Véase la Tabla 2 para los resultados de la hidrogenación de acetofenona con [(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]  
Véase la Tabla 3 para los resultados de la hidrogenación de acetofenona con [(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]

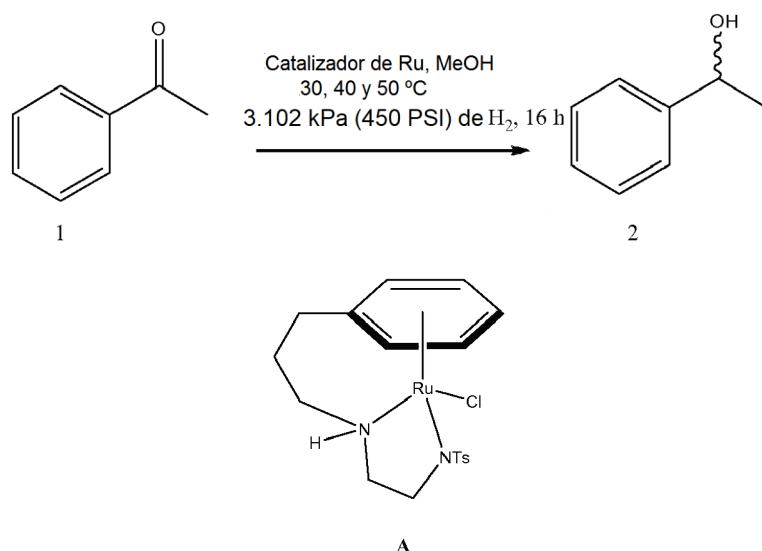
**Ejemplo 11****Hidrogenación de acetofenona: experimentos comparativos en MeOH (referencia)**

- 20 Procedimiento experimental: Se pesó el catalizador de Ru en un tubo de reacción de vidrio. Los viales se pusieron en un Biotage Endeavour y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió acetofenona seguido de MeOH (volumen de reacción total: 4 ml). La reacción se purgó con gas hidrógeno, se calentó y se presurizó. La reacción se calentó en una atmósfera de  $\text{H}_2$  de 30 bar (435 psi) durante 16 horas y se analizó por GC.

Véase la Tabla 4 para los resultados de los experimentos comparativos.

Como puede observarse, el catalizador no unido es menos activo que el catalizador unido cuando la carga de catalizador se redujo a S/C 1000/1.

**Ejemplo 12****Hidrogenación de acetofenona con catalizador TsEn-Ru unido (referencia)**



Véase la Tabla 5 para los resultados de la hidrogenación de acetofenona con el catalizador TsEn-Ru unido.

Tabla 1

Exp.	Catalizador	Sustrato/Catalizador	AgX (% en moles)	Conversión (%) <sup>a</sup>	Ee (%) <sup>a</sup>
1 <sup>c</sup>	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	-	70	94
2 <sup>c</sup>	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf (2) <sup>b</sup>	84	90
3 <sup>c</sup>	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF <sub>6</sub> (2)	16	87
4 <sup>c</sup>	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF <sub>4</sub> (2)	69	92
5 <sup>c</sup>	Ts-DPEN Teth RuCl	200/1	AgOTf (1)	80	94
6 <sup>c</sup>	Ts-DPEN Teth RuCl	400/1	AgOTf (0,5)	63	92
7 <sup>c</sup>	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	TfOH (2)	24	90
8	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	-	38	82
9	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf (2)	94	92
10	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF <sub>6</sub> (2)	41	92
11	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF <sub>4</sub> (2)	25	84

<sup>a</sup> Determinado por GC.

<sup>b</sup> -OTf es trimetanosulfonato;

<sup>c</sup> referencia.

Tabla 2: Hidrogenación de acetofenona con [(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl] (referencia)

Exp.	S/C	Disolvente	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>a</sup>
12	200/1	MeOH	1 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	50 °C	16 h	>99 %	95 % (R)
13	250/1	MeOH	1 mmol [0,4 M]	3.000 kPa (30 bar)	50 °C	16 h	>99 %	94,5 % (R)
14	500/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	50 °C	16 h	67 %	92,5 % (R)
15	500/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	>99 %	94,5 % (R)

(continuación)

Exp.	S/C	Disolvente	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>a</sup>
16	500/1	MeOH	10 mmol [1 M]	1.500 kPa (15 bar)	60 °C	24 h	97 %	91,5 % (R)

<sup>a</sup> Determinado por GC (ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm. 100 °C durante 10 min, después a 200 °C a 10 °C/min, 68,95 kPa (10 psi) de flujo de He, inyector: 200 °C; detector (FID): 210 °C

**Tabla 3:** Hidrogenación de acetofenona con [(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl] (referencia)

Exp.	S/C	Disolvente	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>a</sup>
17	100/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	40 °C	16 h	100 %	94 % (S)
18	250/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	50 °C	16 h	100 %	94 % (S)
19	500/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	100 %	93,5 % (S)
20	1000/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	100 %	93 % (S)
21	2000/1	MeOH	4 mmol [1 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	49 %	93 % (S)

<sup>a</sup> Determinado por GC (ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm. 100 °C durante 10 min, después a 200 °C a 10 °C/min, 68,95 kPa (10 psi) de flujo de He, inyector: 200 °C; detector (FID): 210 °C

**Tabla 4:** Hidrogenación de acetofenona: experimentos comparativos en MeOH (referencia)

Exp.	S/C	Catalizador	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>a</sup>
22	100/1	[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	40 °C	16 h	>99 %	94 % (S)
22 (Comparativo)	100/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	40 °C	16 h	>99 %	92 % (S)
23	500/1	[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	>99 %	93,5 % (S)
23 (Comparativo)	500/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	>99 %	93,5 % (S)
24	1000/1	[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	>99 %	94 % (S)
24 (Comparativo)	1000/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2 mmol [0,5 M]	3.000 kPa (30 bar)	60 °C	16 h	77 %	93 % (S)

<sup>a</sup> Determinado por GC (ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm. 100 °C durante 10 min, después a 200 °C a 10 °C/min, 68,95 kPa (10 psi) de flujo de He, inyector: 200 °C; detector (FID): 210 °C

**Tabla 5:** Hidrogenación de acetofenona con catalizador de Ru A (referencia).<sup>a</sup>

Exp.	Catalizador	S/C (relación molar)	Temperatura (°C)	Conv. en 2 (%)
25	[Ts-teth-EN Ru Cl]	100	30	100
26	[Ts-teth-EN Ru Cl]	250	40	100

(continuación)

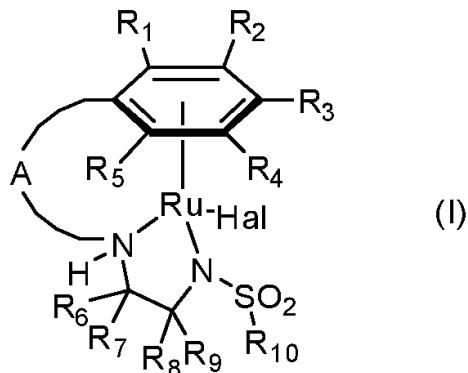
Exp.	Catalizador	S/C (relación molar)	Temperatura (°C)	Conv. en 2 (%)
27	[Ts-teth-EN Ru Cl]	1000	50	50

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Sistema de cribado de catalizador Endeavor; Catalizador, 1 (3,0 mmol), MeOH (1,0 ml/mmol), 3.100 kPa (31 bar) de H<sub>2</sub>, 16 h.

<sup>b</sup> Analizado por GC (Columna: CP-Sil 5 CB, 30 m, 0,25 mm, 1 µm).

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la hidrogenación de un sustrato que comprende un doble enlace carbono-heteroátomo, comprendiendo el proceso la etapa de hacer reaccionar el sustrato con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en el que el catalizador de hidrogenación es un complejo de fórmula (I):

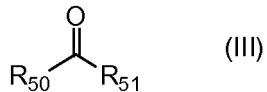


5

en la que,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno, hidrógeno, uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es fenilo y el otro de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es hidrógeno, uno de R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> es fenilo y el otro de R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> es hidrógeno,  
10 R<sub>10</sub> es un grupo metilo, 2,4,6-trimetilfenilo o 2,4,6-triisopropilfenilo, A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, y Hal es un halógeno,

en el que el sustrato a hidrogenar es un carbonilo de fórmula (III):

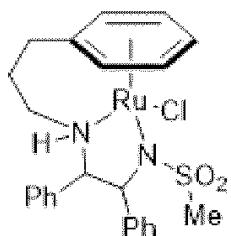


en la que,

15 R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un alquenilo C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un alquinilo C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-20</sub> opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un heteroarilo C<sub>3-20</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>60</sub>R<sub>61</sub>, -COR<sub>60</sub>, -COOR<sub>60</sub>, -CONR<sub>60</sub>R<sub>61</sub>, un -alquil C<sub>1-20</sub>-COOR<sub>60</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil C<sub>1-20</sub>-COR<sub>60</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil C<sub>1-20</sub>-CONR<sub>60</sub>R<sub>61</sub> opcionalmente sustituido, -alquinil C<sub>2-20</sub>-arilo C<sub>6-20</sub> opcionalmente sustituido y -alquinil C<sub>2-20</sub>-alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido; o  
20 R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> están unidos por un alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido o un alquenilo C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido; o  
R<sub>50</sub> y R<sub>51</sub> están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros por una cadena -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(orto-aryl C<sub>5-6</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- opcionalmente sustituida, una cadena -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(orto-aryl C<sub>5-6</sub>)-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- opcionalmente sustituida o una cadena -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(orto-heteroaril C<sub>5-6</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- opcionalmente sustituida,  
25 en la que t es un número entero seleccionado de 0 o 1,  
u es un número entero seleccionado de 2, 3 o 4,  
Q se selecciona del grupo que consiste en -O-, -N- y -SO<sub>2</sub>-,  
30 en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más de alquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, arilo C<sub>6-20</sub>, ariloxi C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, heteroarilo C<sub>6-20</sub>, tri-alquilsilil C<sub>1-20</sub>- lineal o ramificado, -Hal, -OH, -CN, -NR<sub>60</sub>R<sub>61</sub>, -COR<sub>60</sub>, -COOR<sub>60</sub>, -CONR<sub>60</sub>R<sub>61</sub> y -CF<sub>3</sub>,  
35 en la que R<sub>60</sub> y R<sub>61</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, arilo C<sub>6-20</sub>, ariloxi C<sub>6-20</sub> y -OH.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>10</sub> es un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o 2,4,6-triisopropilfenilo.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Hal es cloro, bromo o yodo.

4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende, además, un disolvente.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente comprende un alcohol.
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende, además, una sal de plata.
- 5    7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende, además, un ácido sulfónico fluorado, preferiblemente ácido trifluorometanosulfónico.
8. Un complejo de fórmula (I), en el que el complejo es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
9. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el complejo es



(A)

[Ms-DPEN Teth Ru Cl]