



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 867**

51 Int. Cl.:
C07B 53/00 (2006.01)
C07B 41/02 (2006.01)
C07B 43/04 (2006.01)
C07D 333/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03796062 .2**
86 Fecha de presentación : **27.11.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1567464**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Hidrogenación catalítica de dobles enlaces de carbono-heteroátomo.**

30 Prioridad: **02.12.2002 CH 2033/02**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **Solvias AG.**
Klybeckstrasse 191
4057 Basel, CH

72 Inventor/es: **Naud, Frédéric, Maurice y**
Pittelkow, Ulrich

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 283 867 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

Hidrogenación catalítica de dobles enlaces de carbono-heteroátomo.

5 El presente invento se refiere a procedimientos para hidrogenar catalíticamente dobles enlaces carbono-heteroátomos, en particular para hidrogenar catalíticamente de forma asimétrica cetonas simples utilizando complejos de rutenio que tiene cada uno un ligando monofosfínico y un ligando P-N bidentado.

10 Las posibilidades para reducir dobles enlaces de carbono-heteroátomo que son relevantes desde un punto de vista industrial sin en primer lugar hidrogenación de transferencia y en segundo lugar hidrogenación con hidrógeno molecular. Un prerrequisito para ambos procedimientos es la presencia de catalizadores para activar el agente reductor particular. Las actividades de hidrogenación obtenibles en las hidrogenaciones de transferencia son en principio menos prometedoras como resultado de circunstancias relativas al proceso (necesidad de grandes cantidades de disolvente) que en la hidrogenación con el hidrógeno molecular. En la hidrogenación de transferencia puede observarse con frecuencia una erosión del porcentaje de ee con el tiempo debido a la reacción de hidrogenación de transferencia inversa (o sea la oxidación del producto alcohólico). Véase, por ejemplo el trabajo de Uemara en S. Uemura *et al.*, J. Organometallic Chem., 1999, 572, 163 y S. Uemura, M. Hidai *et al.*, Organometallics 1999, 18, 2291.

20 Sin embargo, puesto que el hidrógeno molecular es significativamente más difícil de activar que un alcohol, que sirve como agente reductor en la hidrogenación de transferencia, se han conocido en tiempos recientes ciertos sistemas catalíticos para la hidrogenación de transferencia, pero solo comparativamente se han conocido hasta ahora solo comparativamente pocos sistemas catalíticos para hidrogenación con hidrógeno. En particular solo se conocen hasta ahora muy pocos sistemas catalíticos para sustratos en forma de cetonas simples. Las cetonas simples son aquellas cetonas que no tienen grupos funcionales, o más precisamente no tienen heteroátomos, en la vecindad relativa del grupo carbonilo, como es el caso, por ejemplo, en α -ceto ésteres y amidas, β -ceto ésteres o amino, hidroxilo y fenilto cetonas.

30 El primer ejemplo de un sistema catalítico eficiente para la hidrogenación de H₂ catalítica de cetonas no funcionalizadas se describe por R. Noyori y T. Ohkuma en Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 40ff. Esto es un procedimiento para hidrogenar asimétricamente compuestos carbonilo simples con gas de hidrógeno bajo una presión de hasta 50 bar utilizando un complejo de Ru(II) homogéneo del tipo Cl₂Ru(PR₃)₃, en presencia de isopropanol, de un exceso molar de una base, y de un compuesto orgánico conteniendo nitrógeno en forma de una monoamina primaria, secundaria o terciaria, o de preferencia una diamina. Los precursores catalíticos obtenidos son complejos (Cl)₂Ru(fosfina)₂(N^N) y (Cl)₂Ru(P[^]P(N^N)). La acción eficiente de estos complejos se atribuye a las propiedades del ligando amínico que, durante el proceso de catálisis, funciona sobre, por una parte, como un donador de átomos de hidrógeno para la reducción del sustrato y, por otra parte, como un aceptor de átomos de hidrógeno para la activación del hidrógeno molecular (R. Noyori y T. Ohkuma en Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 40ff y R.H. Morris, Organometallics 2000, 19, 2655).

40 El segundo ejemplo, último de una clase adicional de catalizadores que facultan la hidrogenación de cetonas simples se describe en WO 02/22526 A2. Esta describe la preparación de complejos de rutenio 6-coordinados que tienen dos ligandos bidentados pero sin ligandos amínicos. Los dos ligandos bidentados son un ligando N[^]P en combinación con un ligando P[^]p, o alternativamente dos ligandos N[^]P.

45 Es apreciable en los ejemplos antes citados que, si bien los complejos tienen diferentes ligandos de fósforo y nitrógeno, no existen diferencias con respecto a la esfera de coordinación sobre el átomo de rutenio central, puesto que los complejos citados siempre tienen coordinación 6 veces superior. Se sabe que la naturaleza de la esfera ligando entorno del átomo central particular de un complejo ejerce una gran influencia sobre la posible actividad del complejo.

50 Se ha encontrado ahora que precursores catalíticos apropiados para la hidrogenación catalítica de cetonas simples con hidrógeno son también complejos de rutenio 5-coordinados cuyos ligandos son una monofosfina y un ligando P[^]N bidentado.

55 El presente invento proporciona por tanto un procedimiento para la hidrogenación de un sustrato que contiene un doble enlace carbono-heteroátomo, que incluye la etapa de hacer reaccionar el sustrato con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y de una base, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación es un complejo de metal de transición de la fórmula (I)



60 en donde

65 X, Y son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alcóxido C₁₋₈ o acilóxido C₁₋₈, o una molécula disolvente orgánico enlazada coordinativamente que contiene por lo menos un heteroátomo que tiene por lo menos un par de electrones libre, por ejemplo en forma de (ciclo)alquil/ariloxilo, -tio o -amino grupos, en cuyo caso la carga del complejo catiónico resultante se equilibra mediante un anión, por ejemplo CN⁻, OCN⁻, PF₆⁻ o F₃C-SO₂O⁻.

ES 2 283 867 T3

R_1, R_2, R_3 son cada uno, independientemente, un grupo alquilo, alquiloxilo, alquiltio, dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, cicloalquiltio, dicalco-alquilamino, arilo, ariloxilo, ariltio o diarilamino, opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 radicales que se eligen independientemente entre grupos alquilo C_{1-4} y grupos alcoxilo C_{1-4} , uno de los radicales R_1, R_2, R_3 es como se ha definido antes y los 2 radicales restantes que, enlazados vía un puente de oxígeno o directamente al átomo de fósforo, forman, incluyendo el átomo de fósforo, un anillo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros,

P-Z-N es un ligando bidentado que contiene un átomo de nitrógeno sp^2 -hibridizado y tiene la fórmula (II)



en donde

R_4, R_5 son cada uno, independientemente, un grupo de alquilo C_{1-8} o alqueno C_{2-8} lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido; arilo C_{6-18} , heteroarilo C_{3-18} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8})₁₋₃-(hetero)arilo, opcionalmente sustituido, con lo que posibles sustituyentes son halógeno, grupo organohalógeno, O(C_{1-8})alquilo, N (alquilo C_{1-8})₂; o R_4 y R_5 juntos son un anillo saturado o aromático compuesto por 5 a 10 átomos incluyendo el átomo de fósforo,

C_a, C_b son cada uno una parte de un (hetero)arilo aromático, opcionalmente sustituido que tiene por lo menos 6 π -electrones,

R_6 es un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo C_{1-10} o alqueno C_{2-10} , lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un anillo aromático, opcionalmente sustituido, un radical $-OR_{6'}$ o $-NR_{6'}R_{6''}$, en donde $R_{6'}$ y $R_{6''}$ son como se ha definido para R_6 ,

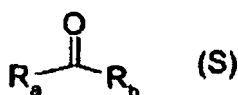
R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo C_{1-10} o alqueno C_{2-10} , lineal, ramificado o cíclico, o un radical R_7CO o R_7SO_2 en donde R_7 es un grupo de alquilo C_{1-8} o arilo,

o

R_6 y R_7 juntos son un (hetero)ciclo insaturado compuesto por 5 a 10 átomos de anillo opcionalmente sustituido, incluyendo el carbono y el átomo de nitrógeno al que R_6 y R_7 están enlazados, y opcionalmente incluyendo otros heteroátomos.

El procedimiento antes indicado es apropiado para hidrogenar de forma altamente selectiva cetonas para la preparación de los alcoholes ópticamente puros correspondientes.

Sustratos apropiados son cetonas de la fórmula general (S):



Cuando R_a y R_b son diferentes, estos son cetonas proquirales y la hidrogenación catalizada por los complejos de conformidad con el invento a los alcoholes correspondientes es enantioselectiva. El exceso enantiomérico es superior al 80% (ee), de preferencia superior al 90%, en particular mas del 95%.

Con respecto a los radicales R_a y R_b , no existe en principio limitaciones. Los radicales son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo de cadena lineal, o ramificada, arilo monocíclico o policíclico, grupos de (hetero)arilo o (hetero)aralquilo, y todos los grupos pueden a su vez tener otros grupos tal como grupos de alquilo, (hetero)arilo o (hetero)aralquilo. La función carbonilo que ha de reducirse puede también incorporarse en una estructura de anillo mono- o policíclico. Si bien una características del procedimiento de conformidad con el invento es en particular que pueden hidrogenarse también cetonas no funcionalizadas, los radicales R_a y R_b pueden cada uno tener, independientemente, grupos funcionales. La única limitación para estos es que no reaccionen con el catalizador para destruirlo. Posibles sustituyentes de los radicales R_a y R_b y en la fórmula (S) son Hal, OR^x , NR_2^x o R^x , en donde R^x es H, o un grupo de alquilo C_{1-10} o alqueno C_{2-10} lineal, ramificado o cíclico.

Sustratos preferidos son cetonas proquirales de la fórmula (S), en donde R_a y R_b son cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo C_{1-8} o alqueno C_{2-8} lineal, ramificado o cíclico o un grupo de arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido por grupos de alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} lineales o ramificados o átomos de halógeno.

ES 2 283 867 T3

Ejemplos de sustratos de la fórmula (S) incluyen en particular aril cetonas o heteroaril cetonas monocíclicas o policíclicas, opcionalmente sustituidas por grupos de alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈ lineales o ramificados o átomos de halógeno.

5 El procedimiento antes citado es también apropiado para hidrogenar sustratos conteniendo un doble enlace C=N correspondiente a la fórmula general (O):



15 Cuando R_a y R_b son diferentes, estos son cetonas proquirales y la hidrogenación catalizada por los complejos de conformidad con el invento a las aminas correspondientes es enantioselectiva. El exceso enantiomérico es superior al 80% (ee), de preferencia superior al 90%, en particular mas del 95%.

20 Con respecto a los radicales R_a y R_b en principio no existen limitaciones. Los posibles radicales R_a y R_b corresponden a los indicados bajo la fórmula >(S). R en la fórmula (O) puede ser, por ejemplo, un radical H, OR, SR, P(O)R₂ en donde R puede en cada caso ser un grupo de alquilo C₁₋₈ o alquenoilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o un anillo aromático, opcionalmente sustituido. Posibles sustituyentes del radical NR son Hal, OR^x, NR₂^x o R^x, en donde R^x es H, o un grupo de alquilo C₁₋₁₀ o alquenoilo lineal, ramificado o cíclico.

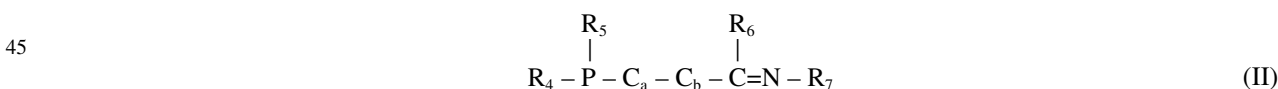
25 El procedimiento de conformidad con el invento para hidrogenar un sustrato que contiene un doble enlace carbono-heteroátomo se caracteriza porque el catalizador de hidrogenación es un complejo de metal de transición de la fórmula general (I):



30 En la fórmula (I), X e Y son de preferencia, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro. Se da preferencia particular a X e Y siendo cada uno un átomo de cloro.

35 Monofosfinas P R₁R₂R₃ utilizadas con preferencia en los complejos de la fórmula (I) de conformidad con el invento son aquellas en donde los radicales R₁, R₂, R₃ son cada uno, independientemente, un grupo alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₅₋₆ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 radicales que se eligen, independientemente entre grupos alquilo C₁₋₄ y grupos alcoxilo C₁₋₄. Estos de preferencia metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo, o- o p-tolilo, p-isopropilfenilo o mesitilo. Monofosfinas particularmente preferidas son trifenilfosfina, tri-alquilfosfina C₁₋₄, tritolilfosfina o trimesitilfosfina.

40 La fracción P-Z-N en los complejos de la fórmula (I) de conformidad con el invento es un ligando bidentado que contiene un átomo de nitrógeno y tiene la fórmula (II)



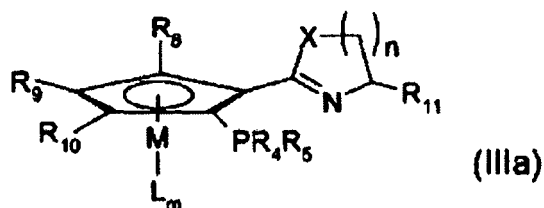
50 En la fórmula (II) R₄, R₅ son cada uno, independientemente, de preferencia C₁₋₄, de preferencia cada uno, independientemente, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo. R₄, R₅ son cada uno, independientemente, mas preferentemente, arilo C₆₋₁₈, heteroarilo C₃₋₁₈, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₈)₁₋₃-(hetero)arilo, opcionalmente sustituido, con lo que posibles sustituyentes son halógeno, grupo organohalógeno, O(C₁₋₈)alquilo, N(C₁₋₈)alquilo₂; o R₄ y R₅ juntos son un anillo saturado o aromático compuesto por 5 a 10 átomos incluyendo el átomo de fósforo.

55 Cuando R₄ y R₅ juntos forman un anillo saturado o aromático incluyendo el átomo de fósforo, R₄ y R₅ juntos son de preferencia n-butilen o,n-pentileno o 2,2'-difenileno.

60 En la fórmula (II), C_a, C_b juntos forman parte de un (hetero)arilo aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 6 o mas de 6 π-electrones. Las estructuras aromáticas básicas pueden ser benceno fusionado en forma de aromáticos policíclicos tal como naftaleno, antraceno, fenentreno o heteroaromáticos tal como quinolina o isoquinolina, o un ión de ciclopentadienuro como ligando de un metaloceno. De preferencia es un sistema de 6 π-electrones puros en forma de en cada caso benceno opcionalmente sustituido o un sistema heteroaromático de 6 π-electrones o 10 π-electrones.

65 En la fórmula (II), R₆ y R₇ son de preferencia cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o un anillo aromático, opcionalmente sustituido, o R₆ y R₇ juntos forman con particular preferencia un heterociclo insaturado constituido por 5 a 10 átomos de anillo opcionalmente sustituidos, incluyendo el carbono y el átomo de nitrógeno al que están enlazados R₆ y R₇, e incluyendo opcionalmente otros heteroátomos.

Ligandos preferidos de la fórmula (II) son en primer lugar ligandos de la fórmula general (IIIa),



en donde

15 $n = 1$ o 2 , de preferencia 1 ,

m , dependiendo de M , es el número de sitios de coordinación libres sobre el átomo central M ,

$M = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{Fe}, \text{Ru}, \text{Os}, \text{Mn}$ o Re , de preferencia Re ,

20 $X = \text{O}, \text{S}$ o N , de preferencia O ,

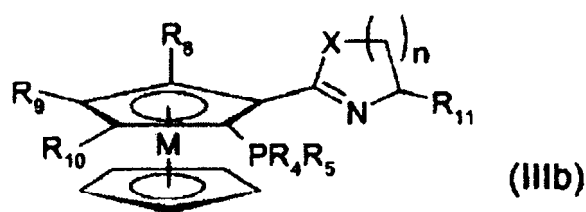
L son cada uno, independientemente, ligandos mono- o polidentados para llenar los sitios de coordinación libres sobre el átomo central M , tal como $\text{P}(\text{arilo } C_{6-18})_3$, $\text{P}(\text{alquilo } C_{6-18})_3$, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $(\text{arilo } C_{6-18})_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{arilo } C_{6-18})_2$ o de preferencia CO ,

R_4, R_5 son cada uno radicales correspondientes a la definición dada bajo fórmula (II),

30 R_{11} es un radical alcoxialquilo C_{2-8} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ - (hetero)arilo C_{6-18} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia un radical de alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-18} , y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como $\text{Hal}, \text{Si}, \text{N}, \text{O}, \text{P}, \text{S}$ o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como $\text{Si}, \text{N}, \text{O}, \text{P}, \text{S}$ en su estructura de carbono,

35 $R_{8,9,10}$ son cada uno, independientemente, un alquilo C_{1-8} , alcoxialquilo C_{2-8} , arilo C_{6-18} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ - (hetero)arilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia H , y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como $\text{Hal}, \text{Si}, \text{N}, \text{O}, \text{P}, \text{S}$ o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como $\text{Si}, \text{N}, \text{O}, \text{P}, \text{S}$ en su estructura de carbono.

40 Ligandos preferidos de la fórmula (II) son también ligandos de la fórmula general (IIIb),



en donde

55 $n = 1$ o 2 , de preferencia 1 ,

$M = \text{Fe}, \text{Ru}, \text{Os}$, de preferencia Fe ,

$X = \text{O}, \text{S}$ o N , de preferencia O ,

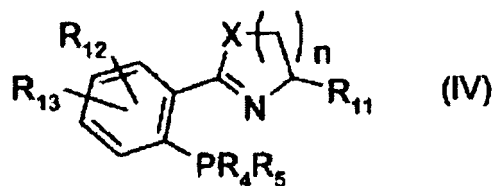
60 R_4, R_5 son cada uno radicales correspondientes a la definición dada bajo fórmula (II),

65 R_{11} es un radical alcoxialquilo C_{2-8} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ - (hetero)arilo C_{6-18} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia un radical de alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-18} , en particular *i*-propilo y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como $\text{Hal}, \text{Si}, \text{N}, \text{O}, \text{P}, \text{S}$ o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como $\text{Si}, \text{N}, \text{O}, \text{P}, \text{S}$ en su estructura de carbono,

ES 2 283 867 T3

$R_{8,9,10}$ son cada uno, independientemente, un alquilo C_{1-8} , alcoialquilo C_{2-8} , arilo C_{6-18} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -(hetero)arilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia H, y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como Hal, Si, N, O, P, S o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como Si, N, O, P, S en su estructura de carbono, y el ligando de ciclopentadienuro inferior en la fórmula puede, con respecto al patrón de sustitución posible antes citado para el ligando de ciclopentadienuro superior, estar correspondientemente sustituido con respecto a los radicales posibles $PR_{4,5}$ y $R_{8,9,10}$.

Como ya se ha indicado, C_a, C_b en la fórmula (II) juntos forman parte de un (hetero)arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 o mas de 6 π -electrones, que es de preferencia un sistema de 6 π -electrones en forma de, en cada caso, benceno opcionalmente sustituido, o es un sistema heteroaromático 6 o 10 π -electrones. Ligandos preferidos de la fórmula (II) son por consiguiente también ligandos de las fórmulas generales (IV) y (V):



en donde

$n = 1$ o 2 , de preferencia 1 ,

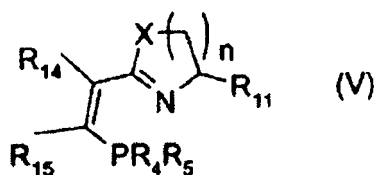
$X = O, S$ o N , de preferencia O ,

R_4, R_5 son cada uno radicales correspondientes a la definición dada bajo fórmula (II),

R_{11} es un radical alcoialquilo C_{2-8} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -(hetero)arilo C_{6-18} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia un radical de alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-18} , en particular *i*-propilo y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como Hal, Si, N, O, P, S o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como Si, N, O, P, S en su estructura de carbono,

R_{12}, R_{13} son cada uno, independientemente, un radical alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-4} , o de preferencia H, o son conjuntamente un anillo cicloalquilo o arilo fusionado.

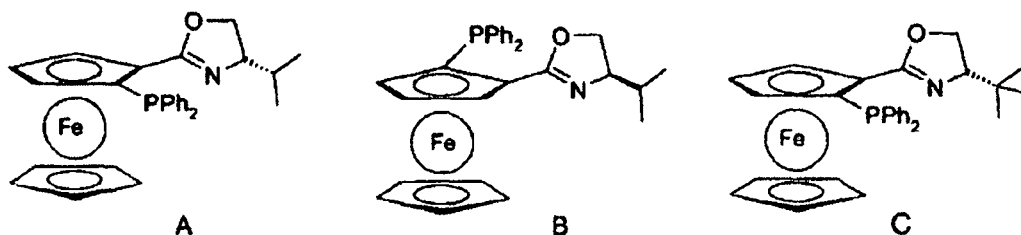
Ligandos preferidos de fórmula (II) son también ligandos de la fórmula general (V)

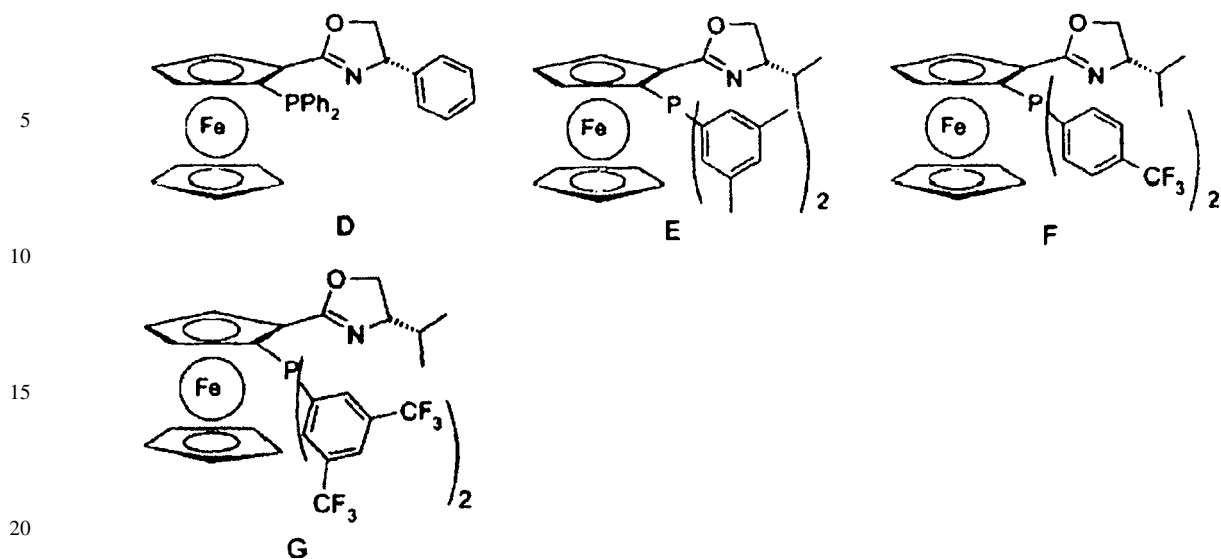


en donde

n, X, R_4, R_5 y R_{11} son cada uno como se ha definido bajo la fórmula (IV) y R_{14} y R_{15} juntos son un sistema heteroaromático de 6 π - o 10 π -electrones, opcionalmente sustituido por radicales de alquilo C_{1-8} lineales o ramificados, y posibles heteroátomos son N, O o S.

Ligandos particularmente preferidos de la fórmula general (IIIb) corresponden a los ligandos siguientes A a G:

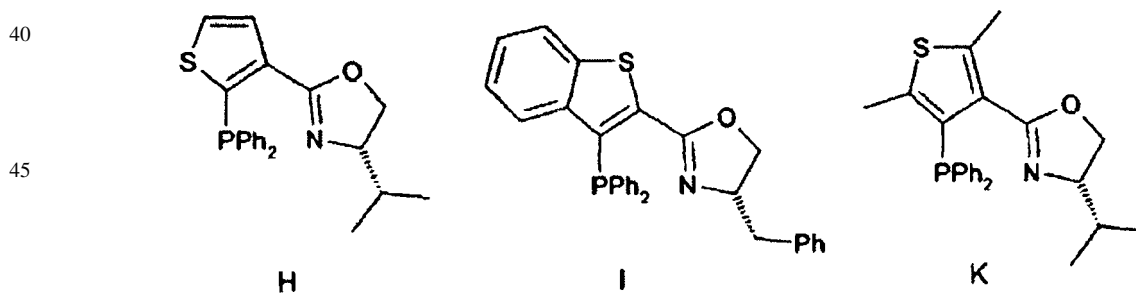




Un ligando particularmente preferido de la fórmula (IV) corresponde a la fórmula J:



Ligandos particularmente preferidos de la fórmula general (V) corresponden a las fórmulas H, I y K:



Alquilos C_{1-8} lineales o ramificados han de interpretarse como siendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, incluyendo todos sus isómeros estructurales.

Alcoxilalquilos C_{2-8} significan radicales en donde la cadena de alquilo está interrumpida por a lo menos una función de oxígeno, si bien do átomos de oxígeno pueden no estar unidos entre sí. El número de átomos de carbono indica el número total de átomos de carbono presentes en el radical. Se incluyen todos los isómeros estructurales.

Radical de cicloalquilo C_{3-8} se refiere a radicales de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, etc. Radicales de cicloalquilo sustituidos por heteroátomos son, de preferencia, por ejemplo, 1-, 2-, 3-, 4-piperidilo, 1-, 2-, 3-pirrolidinilo, 2-, 3-tetrahidrofurilo, 2-, 3-, 4- morfolinilo.

Un radical de cicloalquilo C_{3-8} -alquilo $_{1-8}$ denota un radical cicloalquilo como se ha ilustrado antes que está enlazado a la molécula vía un radical de alquilo como se ha expuesto antes.

Un radical arilo C_{6-18} se refiere a un radical aromático que tiene 6 a 18 átomos de carbono. Estos incluyen en particular compuestos tales como radicales de fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, difenilo.

ES 2 283 867 T3

Radical de aralkilo C_{7-19} es un radical arilo C_{6-18} enlazado a la molécula vía un radical alquilo C_{1-8} .

En el contexto del invento un radical heteroarilo C_{3-18} denota un sistema de anillo aromático de cinco, seis o siete miembros constituido por 3 a 18 átomos de carbono que tiene heteroátomos en el anillo, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Estos heteroaromáticos se entienden como siendo en particular radicales tales como 1-, 2-, 3-furilo, 1-, 2-, 3-pirrolilo, 1-, 2-, 3-tienilo, 2-, 3-, 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indolilo, 3-, 4-, 5-pirazolilo, 2-, 4-, 5-imidazolilo, acridinilo, quinolinilo, fenantridinilo, 2-, 4-, 5-, 6-pirimidinilo.

Un heteroaralkilo C_{4-19} se refiere a un sistema heteroaromático como se ha definido antes que corresponde al radical de aralkilo C_{7-19} .

Hal es flúor, cloro, bromo, yodo, de preferencia cloro. Compuestos de organohalógeno es el término colectivo utilizado para compuestos que contienen, en adición a carbono, elementos del grupo halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo. Un ejemplo es el grupo CF_3 .

Los ligandos P-Z-N bidentados específicos de la fórmula general (II) y su preparación son en principio conocidos por la literatura. Algunas referencias se citan en la sección experimental. Los complejos de metal de transición de la fórmula general (I) pueden prepararse, si se desea "in situ" en la mezcla reaccional que contiene el sustrato que ha de hidrogenarse, o pueden aislarse inicialmente antes de una hidrogenación. El procedimiento preparativo de los complejos es en principio el mismo. Cuando se preparan los complejos el ligando P-Z-N se introduce principio estequiométricamente.

Los complejos del metal de transición de la fórmula general (I) pueden utilizarse, ventajosamente para hidrogenar en particular cetonas simples. Evidentemente aún cetonas simples que no contienen un heteroátomo de coordinación próximo al grupo carbonilo puede hidrogenarse con alta actividad y enantioselectividad. A la luz de la alta actividad del catalizador puede ser también de interés práctico la reducción de cetona no proquiral para volver alcohol aquiral para síntesis de eficiente costo de alcohol secundario.

La hidrogenación se efectúa típicamente en composiciones que comprenden un complejo de la fórmula (I), el sustrato, una base y opcionalmente un disolvente. Luego se inyecta hidrógeno a esta composición bajo la presión deseada y a la temperatura deseada. Las condiciones de hidrogenación que han de seleccionarse siguen en principio a partir de las condiciones usuales y parámetros de procesado esenciales tales como presión, temperatura, concentración del sustrato y catalizador, disolvente, bases, que son conocidas por el arte anterior. Las condiciones del proceso expuesto a continuación tienen solo carácter ejemplar.

La gama de concentración de los complejos a base del sustrato puede variar ampliamente. En general se utiliza basado en el sustrato, entre 0,1 y 50 000 ppm. Esto corresponde a una relación de sustrato/complejo (S/C) de 10^7 a 20.

Las bases utilizadas pueden ser bases inorgánicas u orgánicas utilizadas usualmente en hidrogenación. Se hace mención solo de hidróxidos, alcóxidos y carbonatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, y sales de amonio cuaternarias. Se da preferencia a utilizar KOH, KOMe, KOiPr, KOTBu, LiOH, LiOMe, LiOiPr, NaOH, NaOMe o NaOiPr. Las bases pueden utilizarse en forma sólida o disuelta en alcohol o de preferencia en agua, por ejemplo KOTBu/tBuOH (1 molar o NaOH/H₂O (1 molar). En adición las bases utilizadas pueden utilizarse dentro de una gran gama de concentración. En equivalentes molares de base, expresado respecto al complejo metálico (B/M), la relación puede ser de alrededor de 0,5 a 50 000, de preferencia 2 a 10 000.

El procedimiento de conformidad con el invento puede llevarse a cabo sin presencia o en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son, por ejemplo hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos (pentano, hexano, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), halohidrocarburos alifáticos (cloruro de metileno, cloroformo, di- y tetracloroetano), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo), éteres (éter dietílico, éter dibutílico, t-butil metil éter, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano), cetonas (acetona, metil isobutil cetona), ésteres carboxílicos y lactonas (etil o metil acetato, valerolactona), N-lactamas sustituidas (N-metilpirrolidona), carboxamidas (dimetilacetamida, dimetilformamida), ureas acíclicas (tetrametilurea) o ureas cíclicas (dimetilimidazolidinona), y sulfóxidos y sulfonas (sulfóxido de dimetilo, dimetil sulfona, tetrametilen sulfóxido, tetrametilen sulfona) y alcoholes (metanol, etanol, propanol, butanol, monoetil éter de etilenglicol, monometil éter de dietilenglicol) y agua. Los disolventes pueden utilizarse solos o en mezcla de por lo menos dos disolventes. Se da preferencial empleo de tolueno.

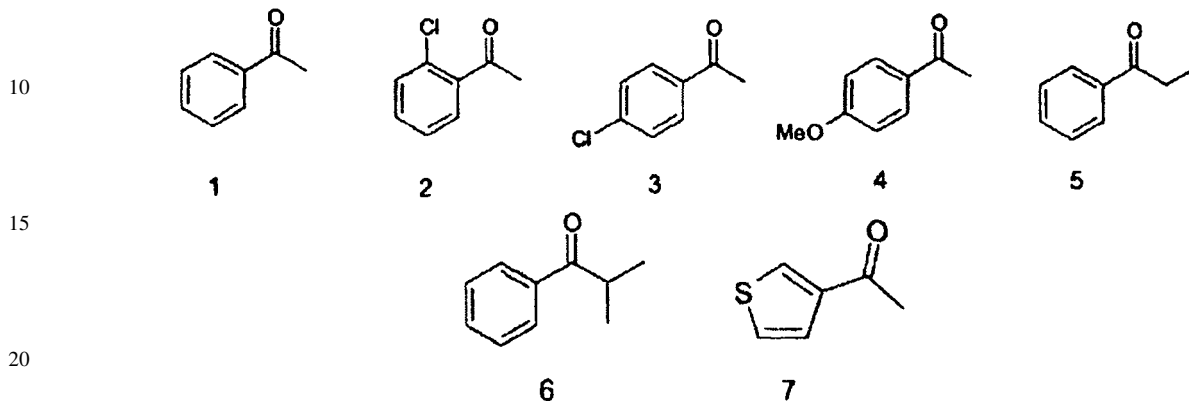
El proceso de hidrogenación de conformidad con el invento puede llevarse a cabo a presiones típicas de 10×10^3 a 10×10^5 Pa (1 a 100 bar). Ventajosamente se utiliza 20×10^4 a 85×10^4 (20 a 85 bar), en particular 80×10^4 Pa (80 bar).

Las reacciones de hidrogenación se llevan a cabo, típicamente, a temperatura ambiente corriente, o sea entre alrededor de 20°C y 35°C. Sin embargo, dependiendo principalmente de los disolventes utilizados, o más específicamente el comportamiento de solubilidad de los reactivos utilizados, la temperatura seleccionada puede estar también entre alrededor de 0°C y 100°C.

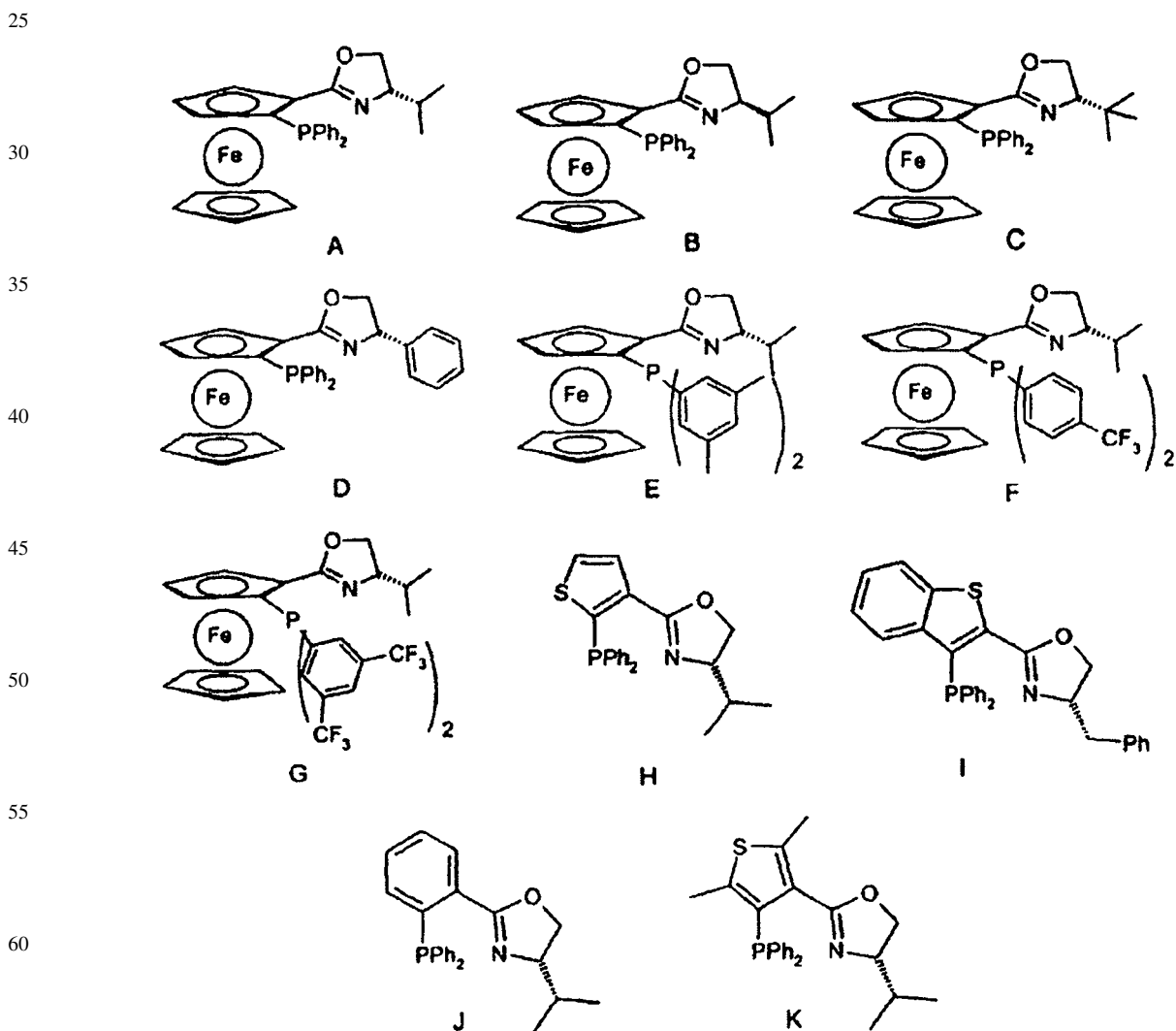
Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento con detalle:

Ejemplos

5 Los sustratos utilizados fueron:



Los ligandos utilizados fueron:



65 Los ligandos A a D se prepararon de conformidad con la referencia (4). Los ligandos E a G se prepararon de conformidad con la sección experimental que sigue. Los ligandos H, I y K se prepararon de conformidad con la referencia (2). El ligando J se encuentra en el comercio a partir de Strem.

ES 2 283 867 T3

El catalizador [RuCl₂(PPh₃)(A)] se prepara de conformidad con las referencias (1) y (3)..

(1) S. Uemura *et al.*, *J. Organometallic Chem.*, 1999, 572, 163

(2) L. Tietze *et al.*, *Synlett* 2002, 12, 2083

(3) S. Uemura, M. Hidal *et al.*, *Organometallics* 1999, 18, 2291

(4) T. Smammakia *et al.*, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6104-6105.

Preparación de ligandos E, F y G

Ligando E

Se carga un matraz de 3 cuellos y 250 ml con precursor de ferroceno-oxazolina (2,0 g, 6,8 mmol), preparado de conformidad con la referencia antes indicada (3), TMEDA (1,2 ml, 8,2 mmol) y 70 ml de éter dietílico. Se enfría la solución hasta -70°C y se vuelve amarilla y turbia. Se utiliza una jeringa para adicionar lentamente (durante unos 10 minutos) n-BuLi (1,6 M hexano, 5,5 ml, 8,8 mmol), mientras se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional inferior a -65°C. Después de la adición se agita la mezcla a -70°C durante 2 horas, se separa el baño de hielo seco y se agita la solución de reacción a 0-5°C durante 15 minutos mas. Se utiliza ahora una jeringa para adicionar lentamente (durante unos 10 minutos) 3,5 g de PCl(xililo)₂, 12,6 mmol. Se agita la solución ahora de color naranja oscura a temperatura ambiente durante unos 15 minutos y se adicionan a continuación 50 ml de éter dietílico. Se detiene ahora la reacción con la adición de 30 ml de una solución saturada de NaHCO₃. Se efectúa la extracción 3 veces con 50 ml cada vez de EtOAc, y se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Después de la separación de los disolventes sobre un evaporador giratorio se obtienen 3,3 g de un aceite de color naranja-pardo. Este se purifica mediante cromatografía de columna (240 g de SiO₂, heptano/acetato de etilo 4:1) para obtener 1,5 g de un producto cristalino de color naranja puro. Rendimiento: 1,5 g, 46% de la teoría).

¹RMN (300,13 MHz), C₆D₆: δ 0,95 (d, 3 H, HCH₃), 105 (d, 3H, HCH₃), 1,65 (m, 1H, CH/CH₃)₂, 2,1 (s, 1 H, Ar-CH₃), 2,2 (s, 1H, Ar-CH₃), 3,80 (m, 2H, O-CH₂-CH-), 3,90 (m, 1 H, O-CH₂-CH-), 3,95 (m, 1 H, Cp-H), 4,10 (m, 1H, Cp-H), 4,30 (s, 5H, Cp), 5,20 (m, 1H, Cp-H), 6,80 (br. s, 1H, Ar-H), 6,90 (br. s, 1 H, Ar-H), 7,35 (/m, 2H, Ar-H), 7,60 (m, 2H, Ar-H).

³¹P{¹H} (121,5 MHz, C₆D₆): δ-16,4.

Ligante F

Se carga un matraz de 3 cuellos y 250 ml con precursor de ferroceno-oxazolina (2,0 g, 6,8 mmol), preparado de conformidad con la referencia antes indicada (3), TMEDA (1,2 ml, 8,2 mmol) y 60 ml de éter dietílico. Se enfría la solución hasta -70°C y se vuelve amarilla. Se utiliza una jeringa para adicionar lentamente (durante unos 10 minutos) n-BuLi (1,6 M hexano, 5,5 ml, 8,8 mmol), mientras se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional inferior a -65°C. Después de la adición se agita la mezcla a -70°C durante 3 horas, se separa el baño de hielo seco y se agita la solución de reacción a 0-5°C durante 15 minutos mas. Se utiliza ahora una jeringa para adicionar lentamente (durante unos 10 minutos) 1,8 g de PCl(p-CF₃-arilo)₂, 6 mmol. Se agita la solución ahora de color naranja oscura a temperatura ambiente durante unos 60 minutos y se adicionan a continuación 50 ml de éter dietílico. Se detiene ahora la reacción con la adición de 30 ml de una solución saturada de NaHCO₃. Se efectúa la extracción 3 veces con 50 ml cada vez de EtOAc, y se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Después de la separación de los disolventes sobre un evaporador giratorio se obtiene un aceite de color pardo. Se adiciona una pequeña cantidad de acetato de etilo de modo que se disuelva justo el aceite. Se adiciona ahora heptano lentamente, lo que conduce a la precipitación de un precipitado de color naranja (1 g) que se separa por medio de una frita. Después de separar los disolventes en el filtrado sobre un evaporador giratorio se obtiene un aceite de color pardo. Este se purifica mediante cromatografía de columna (120 g de SiO₂, heptano/acetato de etilo 4:1) para obtener 1,4 g de un producto cristalino de color naranja puro. Rendimiento: 2,4 g, 65% de la teoría).

¹RMN (300,13 MHz), C₆D₆: δ 0,95 (d, 3 H, HCH₃), 105 (d, 3H, HCH₃), 1,65 (m, 1H, CH/CH₃)₂, 3,50 (s ancho, 1H, Cp-H), 3,75 (m, 2 H, O-CH₂-CH-), 3,95 (m, 1H, O-CH₂-CH-), 4,10 (1 H, Cp-H), 4,20 (s, 5H, Cp), 5,10 (s ancho, 1H, Cp-H), 7,20-7,50 (m, arilo-H, 8 H).

³¹P{¹H} (121,5 MHz, C₆D₆): δ-16,4.

Ligante G

Se carga un matraz de 3 cuellos y 250 ml con precursor de ferroceno-oxazolina (2,97 g, 6,8 mmol), preparado de conformidad con la referencia antes indicada (3), TMEDA (1,8 ml, 12,0 mmol) y 60 ml de éter dietílico. Se enfría la solución hasta -70°C y se vuelve amarilla y turbia. Se utiliza una jeringa para adicionar lentamente (durante unos 10 minutos) n-BuLi (1,6 M hexano, 8,6 ml, 13,6 mmol), mientras se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional inferior a -65°C. Después de la adición se agita la mezcla a -70°C durante 3 horas, se separa el baño de hielo seco y se

ES 2 283 867 T3

agita la solución de reacción a 0-5°C durante 15 minutos mas. Se utiliza ahora una jeringa para adicionar lentamente (durante unos 10 minutos) 6,0 g de $\text{PCl}(3,5\text{-CF}_3\text{-arilo})_2$, 12,2 mmol. Se agita la solución ahora de color naranja oscura a temperatura ambiente durante unos 60 minutos y se adicionan a continuación 50 ml de éter dietílico. Se detiene ahora la reacción con la adición de 30 ml de una solución saturada de NaHCO_3 . Se efectúa la extracción 3 veces con 50 ml cada vez de Et_2O , y se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . Después de la separación de los disolventes sobre un evaporador giratorio se obtiene 9,0 g de un aceite de color pardo. Este se purifica mediante cromatografía de columna (380 g de SiO_2 , heptano/acetato de etilo 4:1) para obtener 3,0 g de un producto cristalino de color naranja oscuro. Rendimiento: 3,0 g, 42% de la teoría).

^1RMN (300,13 MHz), C_6D_6 : δ 0,85 (d, 3 H, HCH_3), 0,95 (d, 3H, HCH_3), 1,60 (m, 1H, CH/CH_3), 3,40 (s br, 1H, Cp-H), 3,70 (m, 1 H, O- CH_2 -CH-), 3,95 (m, 1H, O- CH_2 -CH-), 4,15 (6 H, Cp-H), 4,40 (M, O- CH_2 -CH-), 4,95 (M, 1 H, Cp-H), 7,60 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (m, 1 H, Cp-H), 7,90 (m, 3H, Cp-H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121,5 MHz, CDCl_3): δ -15,2.

Procedimiento para los experimentos

Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando tecnología Schlenk y bajo atmósfera de gas protector.

Hidrogenación general

después de un pre-tratamiento apropiado se transfiere la solución de catalizador particular a la mini-autoclave de 50 ml inerte (inyección de argón y descompresión 3 x), y se adiciona a continuación el material de partida (sustrato) y la base. Luego se sella la autoclave y se inyecta hidrógeno a la presión deseada. Se inicia la reacción conmutando el agitador magnético. Cuando ha transcurrido el tiempo de hidrogenación se desconecta el agitador magnético y se ventila la autoclave. Se toma una muestra para el análisis GC para determinar el rendimiento y conversión.

Determinación de la conversión y del valor ee

La conversión y el valor ee se determinan sobre estos sustratos en un etapa de análisis.

Columna: Beta-Dex 110 (30 m); 110°C isotérmica; 100 k Pa de H_2 como gas portador;

Reactivo 1 = 5,6 min; E1 = 7,7 min; E2 = 8,1 min.

Reactivo 5 = 8,8 min; E1 = 12,5 min; E2 = 13,0 min.

Reactivo 7 = 6,2 min; E1 = 8,4 min; E2 = 8,8 min.

Columna: Beta-Dex 110 (30 m); 110°C isotérmica; 120 k Pa de H_2 como gas portador;

Reactivo 4 = 23,4 min; E1 = 25,7 min; E2 = 26,7 min.

Reactivo 6 = 7,3 min; E1 = 13,6 min; E2 = 14,3 min.

Columna: Beta-Dex 110 (30 m); 130°C isotérmica; 100 k Pa de H_2 como gas portador;

Reactivo 2 = 5,7 min; E1 = 9,5 min; E2 = 10,9 min.

Reactivo 3 = 7,7 min; E1 = 11,1 min; E2 = 11,7 min.

Resultados

En la Tabla 1 que sigue se exponen detalles de los experimentos 1 a 64 con respecto a los reactivos utilizados, condiciones de reacción y los resultados obtenidos.

ES 2 283 867 T3

TABLA 1

(Parte 1)(para parte 2 véase la página siguiente)

| Experimento | Ligando | Sustrato | P(H ₂) | S/C | Tiempo | Redmto. | ee |
|-------------|---------|----------|--------------------|-----|--------|---------|-------|
| | | | [bar] | | [h] | [%] | [%] |
| 1 | A | 1 | cero | 200 | 20 | 96 | 89.0 |
| 2 | A | 1 | 1.1 | 200 | 20 | 98 | 99.0 |
| 3 | A | 1 | 80 | 200 | 1 | 99 | 98.1 |
| 4 | B | 1 | 80 | 200 | 1 | 99 | -98.3 |
| 5 | C | 1 | 80 | 200 | 1 | 98 | 95.8 |
| 6 | D | 1 | 80 | 200 | 1 | 99 | 98.5 |
| 7 | E | 1 | 80 | 200 | 1 | 98 | 97.2 |
| 8 | F | 1 | 80 | 200 | 1 | 99 | 95.0 |
| 9 | G | 1 | 80 | 200 | 1 | 96 | 92.9 |
| 10 | H | 1 | 80 | 200 | 1 | 89 | 96.9 |
| 11 | I | 1 | 80 | 200 | 1 | 77 | 93.0 |
| 12 | J | 1 | 80 | 200 | 1 | 77 | 86.7 |
| 13 | K | 1 | 80 | 200 | 1 | 56 | 96.1 |
| 14 | A | 2 | 80 | 200 | 1 | 99 | 94.7 |
| 15 | B | 2 | 80 | 200 | 1 | 99 | -90.4 |
| 16 | C | 2 | 80 | 200 | 1 | 99 | 93.6 |
| 17 | D | 2 | 80 | 200 | 1 | 99 | 92.9 |
| 18 | E | 2 | 80 | 200 | 1 | 99 | 90.2 |
| 19 | F | 2 | 80 | 200 | 1 | 99 | 94.3 |
| 20 | G | 2 | 80 | 200 | 1 | 97 | 93.2 |
| 21 | H | 2 | 80 | 200 | 1 | 76 | 90.7 |
| 22 | I | 2 | 80 | 200 | 1 | 61 | 82.3 |
| 23 | J | 2 | 80 | 200 | 1 | 57 | 72.6 |
| 24 | K | 2 | 80 | 200 | 1 | 48 | 76.8 |
| 25 | A | 3 | 80 | 200 | 1 | 99 | 95.8 |
| 26 | B | 3 | 80 | 200 | 1 | 96 | -96.9 |
| 27 | C | 3 | 80 | 200 | 1 | 98 | 94.9 |
| 28 | D | 3 | 80 | 200 | 1 | 97 | 96.6 |
| 29 | E | 3 | 80 | 200 | 1 | 98 | 96.4 |

ES 2 283 867 T3

| Experimento | Ligando | Sustrato | P(H ₂) | S/C | Tiempo | Redmto. | ee |
|-------------|---------|----------|--------------------|-----|--------|---------|-------|
| | | | [bar] | | [h] | [%] | [%] |
| 30 | F | 3 | 80 | 200 | 1 | 98 | 94.1 |
| 31 | G | 3 | 80 | 200 | 1 | 98 | 91.9 |
| 32 | H | 3 | 80 | 200 | 1 | 80 | 95.0 |
| 33 | I | 3 | 80 | 200 | 1 | 72 | 89.5 |
| 34 | J | 3 | 80 | 200 | 1 | 67 | 36.7 |
| 35 | K | 3 | 80 | 200 | 1 | 55 | 89.8 |
| 36 | A | 4 | 80 | 200 | 1 | 98 | 95.0 |
| 37 | B | 4 | 80 | 200 | 1 | 97 | -95.3 |
| 38 | C | 4 | 80 | 200 | 1 | 95 | 95.6 |
| 39 | D | 4 | 80 | 200 | 1 | 86 | 97.5 |
| 40 | E | 4 | 80 | 200 | 1 | 98 | 95.7 |
| 41 | F | 4 | 80 | 200 | 1 | 70 | 84.4 |
| 42 | G | 4 | 80 | 200 | 1 | 43 | 88.4 |
| 43 | H | 4 | 80 | 200 | 1 | 51 | 95.3 |
| 44 | I | 4 | 80 | 200 | 1 | 28 | 90.7 |
| 45 | J | 4 | 80 | 200 | 1 | 63 | 82.4 |
| 46 | K | 4 | 80 | 200 | 1 | 27 | 95.4 |
| 47 | A | 5 | 80 | 200 | 1 | 99 | 98.4 |
| 48 | B | 5 | 80 | 200 | 1 | 97 | -95.7 |
| 49 | C | 5 | 80 | 200 | 1 | 100 | 98.3 |
| 50 | D | 5 | 80 | 200 | 1 | 80 | 99.3 |
| 51 | E | 5 | 80 | 200 | 1 | 98 | 98.0 |
| 52 | F | 5 | 80 | 200 | 1 | 94 | 96.2 |
| 53 | G | 5 | 80 | 200 | 1 | 80 | 93.7 |
| 54 | H | 5 | 80 | 200 | 1 | 56 | 96.2 |
| 55 | I | 5 | 80 | 200 | 1 | 45 | 95.1 |
| 56 | J | 5 | 80 | 200 | 1 | 48 | 91.6 |
| 57 | K | 5 | 80 | 200 | 1 | 14 | 94.1 |

| Experimento | Ligando | Sustrato | P(H ₂) [bar] | S/C | Tiempo [h] | Redmto. [%] | ee [%] |
|-------------|---------|----------|-----------------------------|--------|---------------|----------------|-----------|
| 58 | A | 6 | 80 | 200 | 42 | 86 | 97.2 |
| 59 | A | 7 | 80 | 200 | 1 | 10 | 93.9 |
| 60 | A | 1 | 80 | 10 000 | 1 | 98 | 98.5 |
| 61 | A | 1 | 80 | 50000 | 78 | 99 | 99.0 |
| 62 | A | 1 | 80 | 10 000 | 6 | 98 | 98.5 |
| 63 | A | 3 | 20 | 20 000 | 1 | 92 | 96.2 |
| 64 | E | 3 | 20 | 20 000 | 1 | 92 | 95.5 |
| 65 | E | 3 | 20 | 20000 | 1.5 | 99 | 97.5 |

Experimentos 1 y 2

Estos se llevan a cabo bajo condiciones de hidrogenación de transferencia típicas. Se adiciona a 10 ml de isopropanol: 0,005 mmol de [RuCl(PPh₃)(A)], 1 mmol del sustrato 1 y 0,025 mmol de PrOK como base. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente bajo argón en el experimento 1 y a una presión de hidrógeno de 1,1 bar en el experimento 2.

Experimentos 3 a 59

El catalizador particular se prepara “*in situ*” dejando que reaccione 0,1 mmol de ligando y 0,1 mmol de [RuCl₂(PPh₃)₃] en 20 ml de tolueno durante una hora bajo condiciones de reflujo. Luego se adicionan 2 ml de la solución resultante a 2 mmol del sustrato que está en un matraz de 20 ml. Luego se adiciona 1 ml de una solución acuosa 1 molar de NaOH y se sitúa el matraz en una autoclave multiparalela. Luego se inyecta hidrógeno a una presión de 80 bar durante una hora (a menos que se indique de otro modo, véase la Tabla).

Experimentos 60 a 62

Se carga un matraz Schlenk con 0,005 mmol de [RuCl₂(PPh₃)(A)], 50 mmol de sustrato y 18 ml de tolueno en el experimento 60, o 250 mmol del sustrato y 2 ml de tolueno en el experimento 61, y 1 ml de una solución acuosa 1 molar de NaOH. Se disponen las composiciones en autoclave de 50 ml y se someten a una presión de hidrógeno de 80 bar durante una hora en el experimento 60, y 78 horas en el experimento 61. Para la reacción 62 se utilizaron las mismas condiciones de reacción que para el 60 a excepción de que la reacción se llevó a cabo “neta” o sea sin la adición de tolueno.

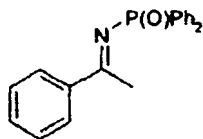
Experimentos 63 a 65

Se carga un matraz Schlenk con 0,005 de [RuCl(PPh₃)₃], 0,005 mmol del ligando y 9 ml de tolueno y se mantiene bajo condiciones de reflujo durante una hora. Luego se adiciona a la temperatura del ambiente 100 mmol del sustrato y 1 ml de una solución acuosa 1 molar de NaOH al catalizador preparado “*in situ*”. Se disponen las composiciones en una autoclave de 50 ml y se somete a presión de hidrógeno de 20 bar durante una hora u hora y media (véase tabla).

Exposición de los resultados

Los dos primeros experimentales comparativos que se llevaron a cabo bajo las condiciones típicas de la hidrogenación de transferencia muestran que la aplicación de una presión de hidrógeno de 1,1 bar tienen poca influencia sobre la actividad pero facilita superior enantioselectividad. Este resultado interesante e importante muestra que la hidrogenación con hidrógeno facilita que se evite una de las principales desventajas de la hidrogenación de transferencia, o sea la disminución del porcentaje de enantioselectividad con tiempo en aumento (que alcanza el equilibrio). Fue también posible mostrar que para hidrogenaciones bajo presión elevada de 20 a 80 bar, en presencia de un disolvente orgánico tal como tolueno en lugar de isopropanol, pueden obtenerse cifras de hasta 50 000. Es también notable que un sustrato tal como isobutirofenona (sustrato 6) que se sabe que es difícil de hidrogenar pueda hidrogenarse bajo condiciones comparables con alta enantioselectividad (ee = 97,2%).

Hidrogenación de iminas (sustrato 8)



8

TABLA 2

| Experi- mento | Ligando | Subs- trato | P(H ₂) [bar] | S/C | Tiempo [h] | Rendimien- to [%] | ee [%] |
|------------------|---------|----------------|-----------------------------|-----|---------------|-------------------------|-----------|
| 66 | A | 8 | 80 | 50 | 16 | 15 | 90 |
| 67 | J | 8 | 80 | 50 | 16 | 14 | 91 |

Experimentos 66 y 67

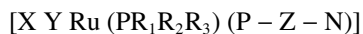
El catalizador particular se prepara “*in situ*” dejando que reaccione bajo condiciones de reflujo 0,1 mmol de ligando y 0,1 ml de [RuCl₂(PPh₃)₃] en 20 ml de tolueno. Luego se adicionan 2 ml de la solución resultante a 2 mmol del sustrato que está en un matraz de 20 ml. Luego se adiciona 1 ml de una solución acuosa 1 molar de NaOH y se dispone en matraz en una autoclave multiparalela. Luego se inyecta hidrógeno hasta una presión de 80 bar durante 16 horas. Los resultados se exponen en la Tabla 2 anterior.

Exposición de los resultados

Es interesante apreciar que aún con sustratos de difícil hidrogenación tal como iminas, la hidrogenación se desarrolla siguiendo condiciones análogas a las descritas con cetonas. Pueden obtenerse excesos enantioméricos notables superiores al 90% ee.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la hidrogenación de un sustrato que contiene un doble enlace carbono-heteroátomo, que incluye la etapa de hacer reaccionar el sustrato con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y de una base, **caracterizado** porque el catalizador de hidrogenación es un complejo de metal de transición de la fórmula (I)



en donde

X, Y son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alcoxilo C₁₋₈ o aciloxilo C₁₋₈, o una molécula disolvente orgánico enlazada coordinativamente que contiene por lo menos un heteroátomo que tiene por lo menos un par de electrones libre, por ejemplo en forma de (ciclo)alquil/ariloxilo, -tio o -amino grupos, en cuyo caso la carga del complejo catiónico resultante se equilibra mediante un anión, por ejemplo CN⁻, OCN⁻, PF₆⁻ o F₃C-SO₂O⁻.

R₁, R₂, R₃ son cada uno, independientemente, un grupo alquilo, alquioxilo, alquiltio, dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquioxilo, cicloalquiltio, díciclo-alquilamino, arilo, ariloxilo, ariltio o diarilamino, opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 radicales que se eligen independientemente entre grupos alquilo C₁₋₄ y grupos alcoxilo C₁₋₄, uno de los radicales R₁, R₂, R₃ es como se ha definido antes y los 2 radicales restantes que, enlazados vía un puente de oxígeno o directamente al átomo de fósforo, forman, incluyendo el átomo de fósforo, un anillo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros,

P-Z-N es un ligando bidentado que contiene un átomo de nitrógeno sp²-hibridizado y tiene la fórmula (II)



en donde

R₄, R₅ son cada uno, independientemente, un grupo de alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈ lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₈, heteroarilo C₃₋₁₈, cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₈)₁₋₃-(hetero)arilo, opcionalmente sustituido, con lo que posibles sustituyentes son halógeno, grupo organohalógeno, O(C₁₋₈)alquilo, N (alquilo C₁₋₈)₂; o R₄ y R₅ juntos son un anillo saturado o aromático compuesto por 5 a 10 átomos incluyendo el átomo de fósforo,

C_a, C_b son cada uno una parte de un (hetero)arilo aromático, opcionalmente sustituido que tiene por lo menos 6 π-electrones,

R₆ es un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₁₀, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un anillo aromático, opcionalmente sustituido, un radical -OR_{6'} o -NR_{6'}R_{6''}, en donde R_{6'} y R_{6''} son como se ha definido para R₆,

R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₁₀, lineal, ramificado o cíclico, o un radical R₇CO o R₇SO₂ en donde R_{7'} es un grupo de alquilo C₁₋₈ o arilo,

o

R₆ y R₇ juntos son un (hetero)ciclo insaturado compuesto por 5 a 10 átomos de anillo opcionalmente sustituido, incluyendo el carbono y el átomo de nitrógeno al que R₆ y R₇ están enlazados, y opcionalmente incluyendo otros heteroátomos.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque X, Y en la fórmula (I) son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, **caracterizado** porque X, Y en la fórmula (I) son cada uno un átomo de halógeno, en particular cloro.

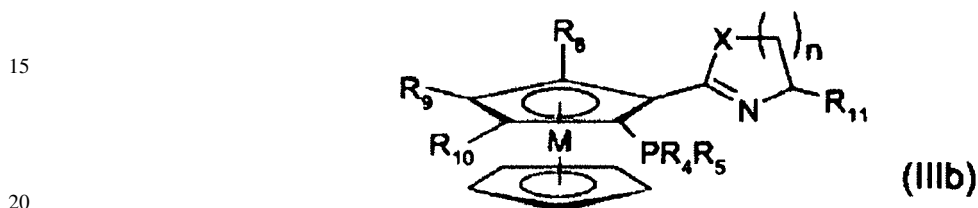
4. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R₁, R₂, R₃ en la fórmula (I) cada uno son independientemente un grupo de metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, ter-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, o- o p-tolilo, p-isopropilfenilo o mesitilo.

5. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R₄, R₅ en la fórmula (I) cada uno son independientemente un radical elegido entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, ciclohexilo, fenilo, o- o p-tolilo, mesitilo, α- o β-naftilo.

6. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque C_a , C_b en la fórmula (II) son parte de un sistema de 6 π -electrones en forma de benceno opcionalmente sustituido o en forma de un ión de ciclopentadienuro opcionalmente sustituido como un ligando de un metaloceno.

5 7. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque R_6 y R_7 , en la fórmula (I) juntos son un heterociclo no saturado constituido por 5 a 10 átomos de anillo opcionalmente sustituidos, incluyendo el carbono y el átomo de nitrógeno al que R_6 y R_7 están enlazados, e incluyendo opcionalmente otros heteroátomos.

10 8. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el ligando de la fórmula (II) es un ligando de la fórmula general (IIIb)



en donde

25 $n = 1$ o 2 , de preferencia 1 ,

$M = Fe, Ru, Os$, de preferencia Fe ,

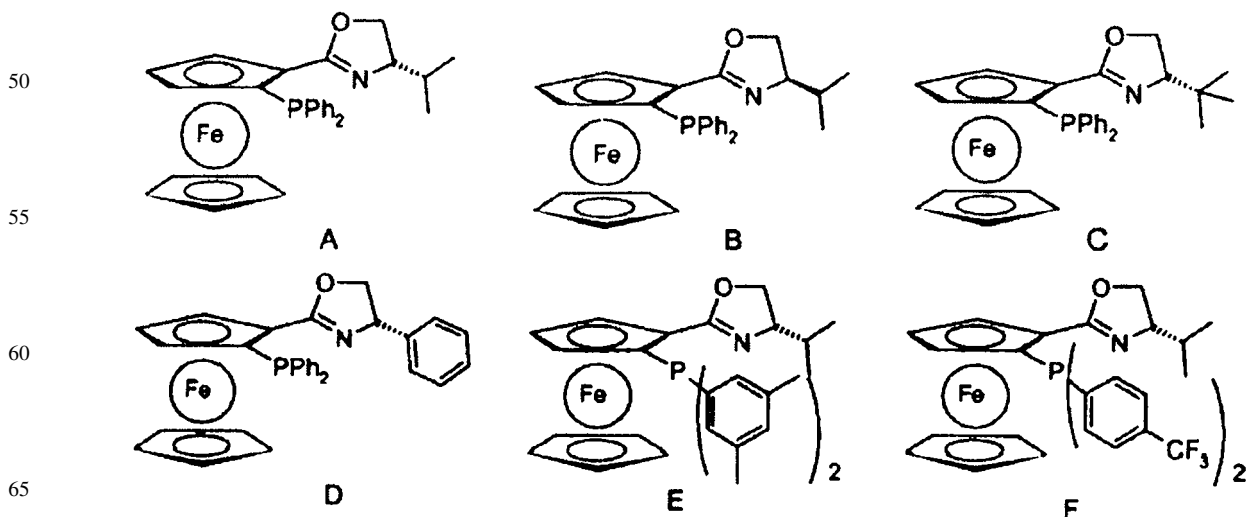
$X = O, S$ o N , de preferencia O ,

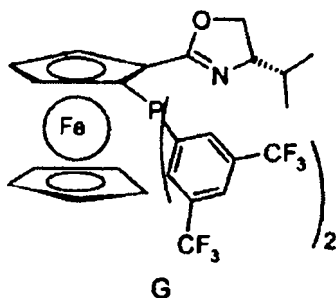
30 R_4, R_5 son cada uno radicales correspondientes a la definición dada bajo fórmula (II),

35 R_{11} es un radical alcoxilquilo C_{2-8} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -(hetero)arilo C_{6-18} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia un radical de alquilo C_{1-8} , arilo $6-18$, en particular *i*-propilo y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como Hal, Si, N, O, P, S o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como Si, N, O, P, S en su estructura de carbono,

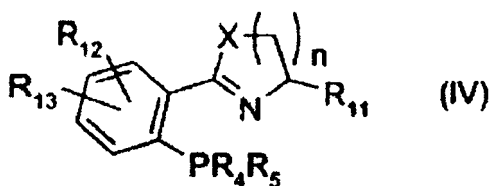
40 $R_{8,9,10}$ son cada uno, independientemente, un alquilo C_{1-8} , alcoxilquilo C_{2-8} , arilo C_{6-18} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -(hetero)arilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia H , y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como Hal, Si, N, O, P, S o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como Si, N, O, P, S en su estructura de carbono.

45 9. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, **caracterizado** porque el ligando de la fórmula (IIIb) se elige entre los ligandos A a G:





10. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el ligando de la fórmula (II) es un ligando de la fórmula general (IV)



en donde

$n = 1$ o 2 , de preferencia 1 ,

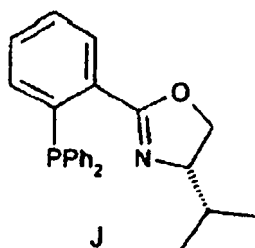
$X = O, S$ o N , de preferencia O ,

R_4, R_5 son cada uno radicales correspondientes a la definición dada bajo fórmula (II),

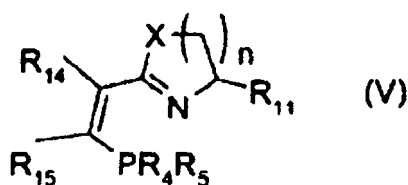
R_{11} es un radical alcoxilalquilo C_{2-8} , aralquilo C_{7-19} , heteroarilo C_{3-18} , heteroaralquilo C_{4-19} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ - (hetero)arilo C_{6-18} , (alquilo C_{1-8}) $_{1-3}$ -cicloalquilo C_{6-18} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , o de preferencia un radical de alquilo C_{1-8} , arilo $6-18$, en particular *i*-propilo y los radicales citados pueden estar sustituidos por uno o mas heteroátomos tal como Hal, Si, N, O, P, S o los radicales pueden tener uno o mas heteroátomos tal como Si, N, O, P, S en su estructura de carbono,

R_{12}, R_{13} son cada uno, independientemente, un radical alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-4} , o de preferencia H, o son conjuntamente un anillo cicloalquilo o arilo fusionado.

11. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizado** porque el ligando de la fórmula (IV) corresponde a la fórmula J:



12. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el ligando de la fórmula (II) es un ligando de la fórmula general (V)



en donde

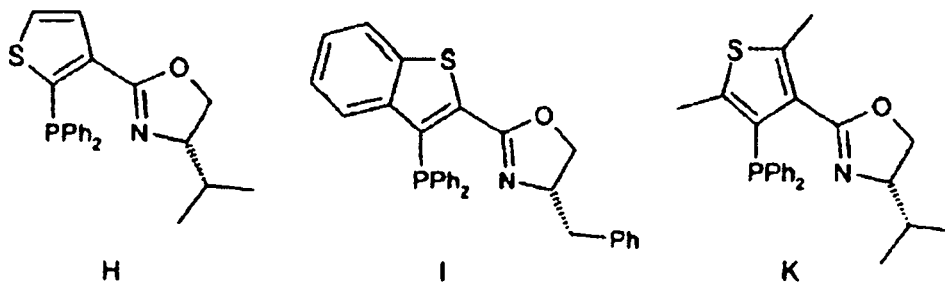
n, X, R₄, R₅ y R₁₁ son cada uno como se ha definido en la reivindicación 10 para la fórmula (IV) y R₁₄ y R₁₅ juntos son un sistema heteroaromático de 6π- o 10 π-electrones, opcionalmente sustituido por radicales de alquilo C₁₋₈ lineales o ramificados, y posibles heteroátomos son N, O o S.

13. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 12, **caracterizado** porque el ligando de la fórmula (V) corresponde a uno de las fórmulas H, I y K:

10

15

20

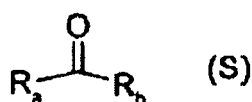


14. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sustrato que ha de hidrogenarse es una imina o cetona proquiral.

25

15. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 14, **caracterizado** porque el sustrato que ha de hidrogenarse es una cetona proquiral de la fórmula general (S)

30



35

en donde R_a y R_b son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈ cíclico, lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido por grupos de alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificados, o átomos de halógeno.

40

16. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 15, **caracterizado** porque el sustrato que ha de hidrogenarse es cetona o heteroaril cetona monocíclica o policíclica proquiral, opcionalmente sustituida por grupos de alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈ lineales o ramificados, o átomos de halógeno.

45

17. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 16, **caracterizado** porque el sustrato que ha de hidrogenarse se elige entre una de las cetonas 1 a 7:

50

55

60

65

