



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 327**

51 Int. Cl.:
B01J 29/70 (2006.01)
B01J 23/46 (2006.01)
B01J 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04700999 .8**
96 Fecha de presentación : **09.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1587620**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

54 Título: **Catalizadores de hidrogenación.**

30 Prioridad: **13.01.2003 EP 03000497**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.02.2010

73 Titular/es: **UCB Pharma, S.A.**
60, allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es: **Jacobs, Pierre;**
Collignon, François;
Van Vaerenbergh, Emmanuel;
Surtees, John y
Burteau, Anne-Catherine

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 333 327 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).

ES 2 333 327 T3

DESCRIPCIÓN

Catalizadores de hidrogenación.

5 La presente invención se refiere a un catalizador que es útil para las reacciones de hidrogenación asimétrica.

La hidrogenación asimétrica es a menudo una etapa esencial en la síntesis de productos enantioméricamente puros. Debido a la utilización en aumento de enantiómeros puros como productos farmacéuticos, las reacciones de hidrogenación catalítica de este tipo se han investigado ampliamente durante la última década.

10 Tanto los catalizadores homogéneos como los heterogéneos son adecuados para las reacciones asimétricas. El documento WO 93/01199 describe catalizadores quirales basados en el 1,2-bis(2,5-dialquilfosfolano)benceno, también conocidos como ligandos "DUPHOS".

15 El documento WO 01/64637 describe el uso de catalizadores homogéneos que contienen ligandos quirales, tales como los DUPHOS, para la hidrogenación asimétrica de alquenos proquirales. Estos catalizadores proporcionan una selectividad y tasa de conversión relativamente buenas, pero no se pueden recuperar fácilmente de la mezcla de reacción.

20 El documento WO 02/36261 describe complejos metal-ligando, tales como los de metal-DUPHOS inmovilizados sobre aluminosilicatos mesoporosos. Estos catalizadores heterogéneos son más fáciles de manipular y de eliminar de la mezcla de reacción. Sin embargo, parece que estos catalizadores se desactivan relativamente rápido cuando se usan varias veces. Además, cuando se usan para la hidrogenación de alquenos proquirales, es necesaria una cantidad relativamente elevada de catalizador con respecto al alqueno proquiral con el fin de obtener buenos resultados, típicamente en el intervalo de 1:100-5000 (relación molar metal: sustrato).

La presente invención permite superar estos problemas.

30 La invención se refiere a un catalizador que comprende un complejo quiral de metal de transición-(1,2-bis(2,5-dialquilfosfolano)benceno) inmovilizado sobre un soporte de ceolita que tiene:

- una relación molar de $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ de entre 5 y 50, en la que Me representa un elemento de valencia 3 y
- 35 - un área superficial externa, desarrollada por poros que tienen un diámetro medio mayor que 0,8 nm, de al menos $90 \text{ m}^2/\text{g}$.

40 Las ceolitas se pueden describir como metalosilicatos cristalinos (hidratados) con una estructura de entramado. Sus redes polianiónicas en tres dimensiones están constituidas por tetraedros de SiO_4 y MeO_4 unidos por átomos de oxígeno. Me representa un elemento de valencia 3. La sustitución del Si por un elemento de valencia 3 genera un desequilibrio de carga, por lo que es necesaria la inclusión de un catión.

45 Las ceolitas se pueden representar por la fórmula química $\text{M}_{x/n}(\text{MeO}_2)_x(\text{SiO}_2)_y(\text{H}_2\text{O})_z$ donde M es el catión compensador de carga (tal como sodio, potasio, magnesio y calcio), n es la valencia del catión y z representa los moles de agua contenidos en los huecos de la ceolita. En general, z está comprendido entre 0 y $2(x+y)$.

50 Las ceolitas preferidas son los aluminosilicatos, en las que Me es aluminio. Muchas ceolitas existen naturalmente como minerales, pero también hay ceolitas sintéticas que tienen las mismas propiedades, excepto que en algunos casos el Al y el Si han sido reemplazados total o parcialmente por otros elementos tales como Ga, Fe, B, Ge o Ti.

55 La técnica anterior ha producido la formación de una gran variedad de ceolitas sintéticas. Estas ceolitas se denominan por una letra, acrónimo u otros símbolos adecuados, como se ilustra por la ceolita A, X, Y, L, ZSM-5 y BETA.

Tanto las ceolitas naturales como las sintéticas se pueden usar como soporte en el catalizador según la presente invención.

60 Las ceolitas se pueden usar como un polvo. Se pueden transformar mediante tecnologías existentes en gránulos, material extruido o pastillas. Las muestras conformadas generalmente contienen entre 0 y 60% de aglomerante como gel de sílice, alúmina o arcilla.

65 El soporte de ceolita usado en la presente invención se elige preferiblemente entre las ceolitas con topología BETA y US-Y, más preferiblemente entre las ceolitas BETA.

Las ceolitas BETA consisten en un intercrecimiento de dos estructuras distintas denominadas polimorfos A y B. Los polimorfos crecen como láminas bidimensionales y las láminas se alternan aleatoriamente entre las dos. Ambos polimorfos tienen una red tridimensional de poros de anillos de 12 miembros. El intercrecimiento de los polimorfos

ES 2 333 327 T3

no afecta de forma significativa a los poros en dos de las dimensiones, pero en la dirección del defecto, el poro se hace sinuoso aunque no se bloquea. Recientemente se ha sintetizado un polimorfo C puro denominado ITQ-17 que resulta del intercrecimiento de la ceolita BETA (A. Corma *et al.*, *Chem. Comm.* (2001) página 1487 y el documento WO 02/30819).

5

Las ceolitas US-Y que se pueden usar para el catalizador según la invención son generalmente ceolitas US-Y que han sido desaluminizadas por procedimientos de vaporizado y de lixiviación ácida, tal como se describe en el documento DE 199 13 395.

10

Las ceolitas usadas como soportes en el catalizador de la presente invención tienen preferiblemente una relación molar $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ de como máximo 40 y más preferiblemente como máximo 30. La relación molar $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ es preferiblemente de al menos 6.

15

En la presente invención, el área superficial externa (S_{ext}) se define como la superficie desarrollada por poros que tienen un diámetro medio superior a 0,8 nm (no volumen de ultra-microporos). S_{ext} se obtiene mediante el tratamiento de isothermas de adsorción de nitrógeno registradas a 77K según el procedimiento descrito por M. J. Remy, G. Poncelet., *J Phys Chem* 99 773-779, (1995). Los soportes de ceolita particularmente adecuados son aquellos que tienen una S_{ext} de al menos 200 m^2/g .

20

Los soportes de ceolita particularmente adecuados tienen un volumen de ultra-microporos de al menos 0,08 cm^3/g .

25

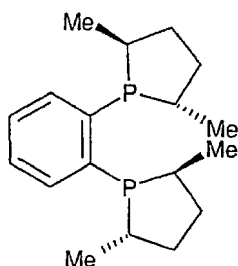
El volumen de ultra-microporos V_{μ} se define en la presente memoria como el volumen desarrollado por poros con un diámetro menor que 0,8 nm y se puede medir según el procedimiento descrito en M. J. Remy, G. Poncelet., *J Phys Chem* 99 773-779, (1995).

En el catalizador según la invención, el metal de transición se elige generalmente entre rodio (Rh), rutenio (Ru) e iridio (Ir). Preferiblemente es Rh o Ru y más preferiblemente Rh.

30

El sustituyente alquilo en el 1,2-bis(2,5-dialquilfosfolano)benzeno (DUPHOS) comprende en general de 1 a 8 átomos de carbono y es preferiblemente metilo, etilo o isopropilo. El más preferido es el 1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)benzeno (Me-DUPHOS). La estructura del (S,S)-Me-DUPHOS se muestra a continuación:

35



40

45

50

El ligando DUPHOS puede estar asociado con un contraión y/o una olefina.

El contraión se elige generalmente entre los halogenuros, $\text{BPh}_4(-)$, $\text{ClO}_4(-)$, $\text{BF}_4(-)$, $\text{PF}_6(-)$, $\text{PCl}_6(-)$, $\text{OAc}(-)$, triflato, mesilato o tosilato. El contraión preferido es $\text{BF}_4(-)$.

55

La olefina se elige generalmente entre etileno, 1,3-butadieno, benceno, ciclohexadieno, norbornadieno y cicloocta-1,5-dieno (COD). Se prefiere el COD.

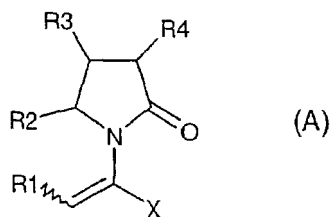
60

Los catalizadores según la invención se pueden preparar por los procedimientos usuales conocidos por los expertos en la técnica, tales como los descritos en el documento WO 02/36261. Se pueden obtener por impregnación del soporte de ceolita con una disolución del complejo de metal de transición-DUPHOS. Generalmente se usa aproximadamente de 1 a 250 μmoles de DUPHOS, preferiblemente de 5 a 10 μmoles , por g de ceolita.

65

El catalizador de la presente invención es útil para la hidrogenación de sustratos insaturados. El catalizador de la invención es útil particularmente para la producción de productos esencialmente puros enantioméricamente por hidrogenación de sustratos proquirales, tales como alquenos, cetonas, iminas o cetiminas que contienen dobles enlaces y en particular para la hidrogenación de olefinas funcionalizadas. El catalizador sólido es útil particularmente para la hidrogenación de compuestos de fórmula general (A) en la forma de un isómero Z o E, como se describe en el documento WO 01/64637:

ES 2 333 327 T3



5

10 en la que

X es $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{COR}^8$ o $-\text{CN}$;

15

R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halógeno, nitro, ciano, acilo, éster, amido o carboxi;

20

R^2 , R^3 , R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es, independientemente, hidrógeno, o halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, acilo, aciloxi, sulfonilo, sulfínilo, alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, ácido sulfónico, sulfonamida, alquiltio, ariltio, alquilo, alcoxi, oxiéster, oxiamido, arilo, arilamino, ariloxi, heterocicloalquilo, heteroarilo o alquenilo;

25

R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi o ariloxi; R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroacilo; y

R^8 es hidrógeno, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquiltio o ariltio.

30

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de ellos y contienen de 1-20 átomos de carbono, preferiblemente de 1-5 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, tiol, amino, nitro, ciano, acilo, aciloxi, sulfonilo, sulfínilo, alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, ácido sulfónico, sulfonamida, alquiltio, ariltio, oxiéster, oxiamido, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi (C1-C5), ariloxi (C6-C10) o arilo (C6-C10).

35

El término "alquenilo", como se usa en la presente memoria, se define incluyendo radicales hidrocarbonados no saturados ramificados, no ramificados y cíclicos que tienen al menos un doble enlace, opcionalmente sustituidos tal como se ha descrito para los radicales alquilo anteriormente.

40

El término "heterocicloalquilo", como se usa en la presente memoria, representa un alquilo cíclico que tiene al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico, tal como los grupos tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y pirrolidinilo o los mismos sustituidos al menos por un grupo elegido entre halógeno, hidroxilo, tiol, amino, nitro y ciano.

45

El término "alcoxi", como se usa en la presente memoria incluye grupos $-\text{O}$ -alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

El término "alquiltio", como se usa en la presente memoria incluye grupos $-\text{S}$ -alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

50

El término "alquilamino", como se usa en la presente memoria, incluye los grupos $-\text{NH}$ alquilo o $-\text{N}(\text{alquil})_2$ en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

55

El término "arilo", como se usa en la presente memoria incluye radicales orgánicos derivados de hidrocarburos aromáticos por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes independientemente elegidos entre el grupo de halógenos, hidroxilo, tiol, amino, nitro, ciano, acilo, aciloxi, sulfonilo, sulfínilo, alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, ácido sulfónico, sulfonamida, alquiltio, oxiéster, oxiamido, arilo, alcoxi (C1-C6), ariloxi (C6-C10) y alquilo (C1-C6). El radical arilo consiste generalmente en 1-3 anillos, preferiblemente un anillo, y contiene en general de 3-30 átomos de carbono, preferiblemente de 6-10 átomos de carbono.

60

El término "arilamino", como se usa en la presente memoria, incluye los grupos $-\text{NH}$ -arilo o $-\text{N}(\text{aril})_2$ en los que "arilo" es como se ha definido anteriormente.

El término "ariloxi", como se usa en la presente memoria incluye grupos $-\text{O}$ -arilo en los que "arilo" es como se ha definido anteriormente.

65

El término "ariltio", como se usa en la presente memoria incluye grupos $-\text{S}$ -arilo en los que "arilo" es como se ha definido anteriormente.

ES 2 333 327 T3

El término “heteroarilo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, representa un “arilo” como se ha definido anteriormente, que tiene al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico, tales como piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, isobenzofurilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, carbazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolio o benzoxazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente elegidos entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, tiol, amino, nitro, ciano, acilo aciloxi, sulfonilo sulfínico alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, ácido sulfónico, sulfonamida, alquilsulfonilo, alcocarbonilo, oxiéster, oxiamido, alcocarbonil, alcoxi (C1-C5) y alquilo (C1-C5).

El término “arilalquilo”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula aril-(alquilo C1-C4)-.

El término “acilo”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula alquil-CO-, aril-CO-, heteroaril-CO- o arilalquil-CO-, en el que los diversos radicales hidrocarbonados son como se han definido en esta sección.

El término “aciloxi”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula alquil-CO-O-, aril-CO-O-, heteroaril-CO-O- o arilalquil-CO-O-, en el que los diversos radicales hidrocarbonados son como se han definido en esta sección.

El término “sulfonilo”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula -SO₂-alquilo o -SO₂-arilo en el que “alquilo” y “arilo” son como se han definido anteriormente.

El término “sulfínico” representa un grupo de fórmula -SO-alquilo o -SO-arilo en el que “alquilo” y “arilo” son como se han definido anteriormente.

El término “sulfonamida” representa un grupo de fórmula -SO₂NH₂.

El término “éster” representa un grupo de fórmula -COO-alquilo o -COO-arilo en el que “alquilo” y “arilo” son como se han definido anteriormente.

El término “oxiéster” representa un grupo de fórmula -O-COO-alquilo u -O-COO-arilo en el que “alquilo” y “arilo” son como se han definido anteriormente.

El término “éter” representa un grupo de fórmula alquil-O-alquilo o alquil-O-arilo o aril-O-arilo en el que “alquilo” y “arilo” es como se han definido anteriormente.

El término “amido” representa un grupo de fórmula -CONRR' en el que R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, “alquilo” o “arilo”.

El término “oxiamido” representa un grupo de fórmula -O-CONRR' en el que R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, “alquilo” o “arilo”.

El catalizador es particularmente adecuado para la hidrogenación de sustratos de fórmula (A) en la que R¹ es alquilo, R² y R⁴ son hidrógenos, R³ es H, alquilo o alqueno opcionalmente halogenado y X es -CONH₂, -COOMe, -COOEt o -COOH y más particularmente para la hidrogenación de (Z,E)-2-(2-oxotetrahydro-1H-1-pirrolil)-2-butenato de metilo o de etilo.

La invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para la hidrogenación de sustratos insaturados, tal como se ha descrito anteriormente, en el que se usa un catalizador de la invención.

La temperatura a la que se realiza el procedimiento está comprendida generalmente entre 0 y 65°C, preferiblemente entre 15 y 30°C. La reacción se realiza generalmente con una presión de hidrógeno en el intervalo de 1 a 50 bares y preferiblemente de 2 a 6 bares. En general, la cantidad de catalizador usado en el procedimiento según la invención es tal que las relaciones molares sustrato:catalizador (metal de transición) están en el intervalo de 20 a 50000:1. La relación sustrato:catalizador es preferiblemente superior a 1000, más preferiblemente superior a 5000.

Generalmente, las reacciones de hidrogenación con el catalizador según la presente invención se realizan en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes preferidos se eligen entre los éteres, alcoholes y sus mezclas. Más preferiblemente el disolvente es una mezcla de éter y alcohol, particularmente en una relación en volumen de 2:1. El disolvente más preferido es diisopropiléter y su mezcla con metanol.

El uso de éteres o mezclas de éteres con alcoholes permite tener un grado de lixiviación del metal particularmente bajo.

El proceso según la invención permite obtener una conversión elevada, generalmente superior a 95% y una tasa de conversión elevada. Sorprendentemente se ha encontrado que la conversión es tan rápida, o incluso más rápida, que con un catalizador homogéneo. El procedimiento según la invención permite obtener una alta selectividad. El catalizador según la invención presenta una elevada actividad, de forma que se pueden usar relaciones sustrato:catalizador muy

ES 2 333 327 T3

5 altas. El catalizador presenta una actividad, para relaciones sustrato:catalizador elevadas, mayor que 5000, incluso mayor que 10000 ó 15000. Por lo tanto, la contaminación de los productos finales con los restos de catalizador, especialmente con el metal de transición, es pequeña. Esto también reduce el coste del producto final. Además, el catalizador según la invención permite una recuperación y reutilización fáciles, lo que es ecológica y económicamente ventajoso.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los resultados se resumen en la tabla 1 y la tabla 2.

10 Ejemplo 1

Hydrogenación asimétrica del (Z,E)-2-(2 oxotetrahydro-1H-1-pirrolil)-2-butenato de metilo con [Rh-(S,S-MeDUPHOS)(COD)BF₄⁻] inmovilizado sobre ceolita BETA

15 En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0,0129 g de [Rh-(S,S-MeDUPHOS)(COD)BF₄⁻] en 6 ml de metanol desgasificado. La disolución amarilla se añadió a 3 g de una ceolita BETA ácida proporcionada por Uetikon en forma de material extruido (muestra PB/65H). El sólido impregnado se secó durante 1 hora a vacío.

20 Se obtuvieron materiales extruidos amarillentos secos y se almacenaron en atmósfera de nitrógeno.

Se pesó una mezcla de los isómeros Z y E de 2-(2 oxotetrahydro-1H-1-pirrolil)-2-butenato de metilo (9,98 g) y 26,51 g de metanol en un matraz de 200 ml. La mezcla de reacción se desgasificó (3 × vacío/nitrógeno). Se colocaron el matraz y un reactor de 50 ml de AutoclaveFrance en una caja de guantes plástica que se purgó con cinco ciclos de vacío/nitrógeno. Se llenó el reactor con 33,14 g de la mezcla desgasificada y con 1,1153 g del catalizador seco. 25 La relación molar sustrato:catalizador fue de 6795. A continuación se presurizó el reactor con hidrógeno hasta una presión inicial de hidrógeno de 4,8 bares y después se liberó hasta una presión de 1 bar. Esta operación se repitió tres veces. Finalmente, la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno constante de 4,8 bares.

30 Las muestras de reacción se recogieron después de 2 y 14 horas.

Los productos se analizaron por cromatografía de gases quiral (usando un HP 6890 equipado con un detector FI y una columna de sílice fundida Chirasil-DexCB) y por espectroscopia de absorción atómica (a 343,5 nm con un Varion Techtron AA6).

35 La conversión, frecuencia de regeneración (TOF) y exceso enantiomérico (%ee) se muestran en la tabla 1.

La conversión se define como [número de moles de sustrato convertido/número de moles inicial]×100.

40 La TOF se define como (número de moles de sustrato convertido/número de moles de DUPHOS)/tiempo.

El exceso enantiomérico se define por el exceso relativo de un enantiómero frente al otro (%ee de S = ([S]-[R])/([R]+[S])×100), en la que [R] y [S] representan las concentraciones de ambos enantiómeros en la mezcla de reacción).

45 Ejemplo 2

Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que se usó diisopropiléter como disolvente. Las condiciones de reacción y los resultados se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 3

55 Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que se usó una mezcla de metanol y diisopropiléter en una relación en volumen de 1:2 como disolvente. Las condiciones de reacción y los resultados se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 4

60 Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que se usó una mezcla de metanol y dietiléter en una relación en volumen de 1:2 como disolvente. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 5R

65 Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que se usó Rh-(S,S-MeDUPHOS)(COD)BF₄⁻ sin soporte como catalizador. Los resultados se muestran en la tabla 1.

ES 2 333 327 T3

Ejemplo comparativo 6R

Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que el catalizador estaba sobre un soporte de silicato de aluminio mesoporoso Al-MCM-41 sintetizado según el procedimiento de Yu *et al.* (J. Yu, J. L. Shi, L. Z. Wang, M. L. Ruan, D.S. Yan, *Ceramics International* 26:(4) 359-362 (2000)). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 7

Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que el catalizador estaba sobre un soporte de una ceolita US-Y (CBV 720) de Zeolyst. Las propiedades de la ceolita y los resultados se muestran en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 8R

Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que el catalizador estaba sobre un soporte de una ceolita US-Y (CBV 760) de Zeolyst. Este soporte de ceolita tenía una relación SiO₂/Al₂O₃ fuera del alcance de la invención. Las propiedades de la ceolita y los resultados se muestran en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 9R

Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que el catalizador estaba sobre un soporte de ceolita US-Y de Zeolyst (CBV 600) que tenía un área superficial externa fuera del alcance de la invención. Las propiedades de la ceolita y los resultados se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 10

Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que el catalizador estaba sobre un soporte de una ceolita ZSM-5. Las propiedades de la ceolita y los resultados se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

Ej. N°	Soporte	SiO ₂ /Al ₂ O ₃ (1)	S _{ext} (m ² /g) (2)	V _μ (ml/g) (3)	Disolvente	S/C (%)	Tiempo (h)	Conv. (%)	TOF (h ⁻¹)	ee (%)
1	Ceolita	19,8	226	0,19	MeOH	6795	2,25	6,3	191,3	93,1
	BETA						14,5	100,0	468,6	98,5
2	Ceolita	19,8	226	0,19	DIPE	5556	20	98,1	283,6	99,2
	BETA									
3	Ceolita	19,8	226	0,19	MeOH/DIPE	5882	15	100,0	376,3	99,2
	BETA									
4	Ceolita	19,8	226	0,19	MeOH/Et ₂ O	6250	22	99,6	283,9	98,2
	BETA									
5R	-	-	-	-	MeOH	5882	48	98,1	119,1	96,2
6R	Al-MCM-41	20	610	-	MeOH	7143	19	12,5	47,1	95,8

ES 2 333 327 T3

Ej. N°	Soporte	SiO ₂ /Al ₂ O ₃ (1)	S _{ext} (m ² /g) (2)	V _μ (ml/g) (3)	Disolvente	S/C (%)	Tiempo (h)	Conv. (%)	TOF (h ⁻¹)	ee (%)
							43	25,1	41,3	95,5
							163	86,1	36,9	94,6
7	Ceolita	26,0	103	0,27	MeOH	6250	18	68,7	242,7	97,1
	US-Y						43	91,5	134,2	97,3
8R	Ceolita US-Y	60,0	143	0,25	MeOH	5263	112	88,0	40,5	95,4
9R	Ceolita US-Y	5,6	51	0,24	MeOH	7143	139	95,7	50,4	94,0
10	Ceolita ZSM-5	50	112	0,14	MeOH	5882	17	49,7	171,0	96,4
							48	97,2	118,5	96,7
((1), (2) y (3): valores correspondientes a la ceolita pura).										

La tabla 1 muestra que el catalizador según la invención permite obtener una tasa de conversión mayor cuando se compara con el DUPHOS sobre soportes que tienen propiedades fuera del alcance de esta invención.

Ejemplo 11

Se reprodujo el ejemplo 1 excepto que se usó itaconato de dimetilo como sustrato y una ceolita BETA suministrada por Zeolyst (en forma de polvo). Las condiciones de reacción y los resultados se muestran en la tabla 2.

Ejemplo 12

Se reprodujo el ejemplo 11 excepto que se usó diisopropiléter como disolvente. Las condiciones de reacción y los resultados se muestran en la tabla 2.

Ejemplo comparativo 13R

Se reprodujo el ejemplo 12 excepto que se usó un catalizador sobre un soporte de aluminosilicato mesoporoso Al-MCM-41 que tiene las propiedades descritas en la tabla 2 en lugar del catalizador de la invención. Los resultados se muestran en la tabla 2.

ES 2 333 327 T3

TABLA 2

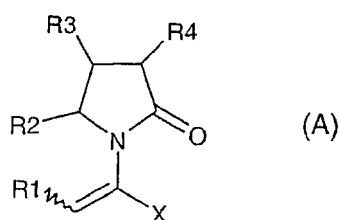
Ej. N°	Soporte	SiO ₂ /Al ₂ O ₃	Sext (m ² /g)	Vμ (ml/g)	Disolvente	S/C (%)	Tiempo (h)	Conversión (%)	TOF (h ⁻¹)	ee (%)
11	Ceolita	26	192	0,19	MeOH	3984	1,0	74,7	2974	97,6
	BETA						2,1	99,0	1894	97,4
12	Ceolita	26	192	0,19	DIPE	17152	1,3	15,0	1932,4	100,0
	BETA						17,3	83,1	821,9	98,1
13R	Al- MCM- 41	20	610	-	DIPE	18517	1,3	0,7	96,2	100,0
							18,7	4,7	46,8	91,3

La comparación del ejemplo 12 con el ejemplo comparativo 13R muestra que el catalizador según la invención permite obtener tasas de conversión elevadas, incluso con relaciones sustrato:catalizador superiores a 15000.

ES 2 333 327 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un catalizador que comprende un complejo quiral de metal de transición-(1,2-bis(2,5-dialquilfosfolano)benzene) inmovilizado sobre un soporte de ceolita que tiene:
- una relación molar de $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ de entre 5 y 50, donde Me representa un elemento de valencia 3 y
 - un área superficial externa, desarrollada por poros que tienen un diámetro medio mayor que 0,8 nm, de al menos
- 10 $90 \text{ m}^2/\text{g}$.
- 15 2. El catalizador según la reivindicación 1 que tiene un volumen de ultra-microporos de al menos $0,08 \text{ cm}^3/\text{g}$.
3. El catalizador según la reivindicación 1 ó 2 en el que el soporte es una ceolita de topología BETA.
4. El catalizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el soporte de ceolita tiene una relación molar $\text{SiO}_2/\text{Me}_2\text{O}_3$ como máximo de 30.
- 20 5. El catalizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que Me es Al.
6. El catalizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el metal de transición es Rh.
7. Procedimiento de hidrogenación de sustratos proquirales con un catalizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 25 8. Procedimiento según la reivindicación 7 en el que los sustratos son olefinas funcionalizadas.
9. Procedimiento según la reivindicación 8 en el que el sustrato es un compuesto de fórmula general (A):
- 30



en la que:

X es $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{COR}^8$ o $-\text{CN}$;

45 R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halógeno, nitro, ciano, acilo, éster, amido o carboxi;

50 R^2 , R^3 , R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, acilo, aciloxi, sulfonilo, sulfonilo, alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, ácido sulfónico, sulfonamida, alquiltio, ariltio, alquilo, alcoxi, oxiéster, oxiamido, arilo, arilamino, ariloxi, heterocicloalquilo, heteroarilo o alqueno;

55 R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi o ariloxi; R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroacilo; y

R^8 es hidrógeno, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquiltio o ariltio.

60 10. Procedimiento según la reivindicación 9 en el que el sustrato es (Z,E)-2-(2 oxotetrahydro-1H-1-pirrol)-2-butenoato de metilo.

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 realizado en un disolvente elegido entre éteres, alcoholes y sus mezclas.

65 12. Procedimiento según la reivindicación 11 en el que el disolvente es diisopropiléter o su mezcla con metanol.