



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 271 043**

(51) Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 9/6571 (2006.01)

B01J 31/18 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07H 9/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01950115 .4**

(86) Fecha de presentación : **06.07.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1325013**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2003**

(54) Título: **Catalizador para hidrogenación (transferencia) asimétrica.**

(30) Prioridad: **07.07.2000 NL 1015655**

(73) Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(72) Inventor/es: **Berg van Den, Michel;**
Minnaard, Adriaan, Jacobus;
Feringa, Ben y
Vries De, Johannes, Gerardus

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Catalizador para hidrogenación (transferencia) asimétrica.

La invención se refiere a un catalizador para la hidrogenación (transferencia) asimétrica que contiene un compuesto de metal de transición y un ligando quiral. Catalizadores que comprenden un metal de transición y un ligando quiral son bien conocidos, por ejemplo para reacciones de formación de enlaces C-C. Por ejemplo, ligandos fosforamidito (TADDOL) utilizados como ligandos en la adición conjugada acelerada por el ligando y catalizada por Cu(OTf)₂ de dietilcinc a ciclopentenona se conocen por Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 9, No. 14, 1998, p. 2409-2413. Los complejos daban como resultado enantioselectividad incrementada cuando se comparaban con sus análogos derivados de BINAP. En Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 9, No. 8, 1998, p. 1341-1344 se presentaba la adición asimétrica 1,4 de dietilcinc a nitro-olefina catalizada por un complejo de Cu(I) con ligandos fosforamidito basados en BINOL, y en Tetrahedron Letters, Vol. 40, No. 26, 1999, p. 4893-4896, se demostró que el uso de complejos quirales de cobre de fosforamiditos derivados de BINOL y TADDOL como catalizadores para la alquilación de epóxidos de alquino con reactivos de dialquil-cinc era altamente eficaz. La adición conjugada de dietilcinc a ciclohexen-2-ona, calcona y benzalacetona con 0,5% de triflato de Cu(II) y 1% de ligandos quirales de fósforo derivados de TADDOL es conocida por Tetrahedron Letters, Vol. 39, No. 43, 1998, p. 7869-7872. El uso de una diversidad de fosforamiditos en la adición conjugada enantioselectiva catalizada por cobre de dietilcinc a ciclohexenona se describe en Tetrahedron, Vol. 56, No. 18, 2000, p. 2865-2878. En J.C.S., Chemical Com. No. 8, 1999, p. 741-742 se describen complejos Ir-fosforamidito. Se ha demostrado que estos complejos alcanzan niveles elevados de enantioselectividad en las alquilaciones catalizadas por Ir de acetatos de monoalquilalilo. La adición enantioselectiva conjugada de reactivos de dialquil-cinc a enonas catalizada por complejos quirales de cobre de fosforamiditos se ha expuesto en Angewandte Chemie, Int. Ed., Vol. 35, No. 20, 1996, p. 2374-2376.

En la solicitud de patente internacional WO-A-01/00581 se describen ligandos bidentados, tridentados, tetradentados y pentadentados y su uso en complejos con metales de transición. Se indica que los complejos son útiles en reacciones enantioselectivas, tales como hidrogenación, hidroformilación, adición de Michael, reacciones de Heck, reacciones Aldol, alquilación alílica, ciclopropanación, epoxidación y metátesis de olefinas. En la solicitud de patente internacional WO-A-01/09147 se describen ligandos bidentados derivados de quinolina, y complejos de metales de transición con dichos ligandos para una gama de reacciones asimétricas, como hidrogenación, hidrogenación con transferencia, alquilación, hidrosililación, etc. Catalizadores para reacciones de hidrogenación asimétricas que contienen un compuesto de metal de transición y un ligando quiral se conocen por G. Franciò, F. Faraone y W. Leitner, *Angewandte Chemie, Int. Ed.*, 2000, 39, 1428-1430. Esta publicación describe el uso de ligandos bidentados fosfina-fosforamidito para la hidrogenación asimétrica de olefinas sustituidas con enantioselectividades de hasta 98,8%.

Un inconveniente de los catalizadores conocidos es que los ligandos utilizados se preparan generalmente por muchos pasos de reacción, varios de los cuales transcurren a menudo con rendimiento bajo. Esto hace que estos ligandos sean extremadamente caros. Otro inconveniente de estos ligandos que contienen fosfina es que los mismos son relativamente sensibles al oxígeno, lo que causa problemas en la manipulación de los mismos en la práctica.

La invención proporciona ahora un catalizador constituido por un catalizador de metal de transición y un ligando quiral en el cual el ligando puede prepararse sencillamente en uno o dos pasos a partir de materias primas disponibles comercialmente.

De acuerdo con la invención, esto se consigue con un catalizador representado por la fórmula $ML_aX_bS_c$, donde M es un metal de transición, seleccionado entre rodio y rutenio, L es un ligando monodentado quiral enriquecido enantioméricamente que tiene la fórmula (I),



donde C_π junto con los dos átomos O y el átomo P forma un anillo sustituido o no sustituido con 2-4 átomos C, R¹ y R² representan cada uno independientemente H, un grupo alquilo, arilo, aralquilo o alcarilo opcionalmente sustituido, o pueden formar un anillo (heterocíclico) junto con el átomo N al cual están unidos, X es un ion de carga opuesta y S es un ligando, a está comprendido entre 0,5 y 3, b y c están comprendidos cada uno independientemente entre 0 y 2. Preferiblemente, R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo, por ejemplo un grupo alquilo con 1-6 átomos C, en particular 1-3 átomos C, y muy preferiblemente R¹ y R² representan un grupo metilo. Los grupos alquilo, arilo, aralquilo y alcarilo tienen preferiblemente 1-20 átomos C y pueden estar sustituidos opcionalmente con, por ejemplo, uno o más grupos hidroxi, alcoxi, nitrilo o éster carboxílico, o halógenos. R¹ y/o R² pueden formar parte de una cadena principal de polímero. Phosphorus Sulfur, Vol. 12, no. 1, 1981, p. 27-36 describe ligandos glicamidofosfato. Algunos de los ligandos estaban complejados con paladio, y se utilizaban para la hidrogenación asimétrica de ácido itaconílico. Sin embargo, el rendimiento óptico alcanzado con catalizadores que comprendían un ligando monodentado era 0%, mientras que el rendimiento óptico con un catalizador que comprendía un ligando bidentado era algo mayor. Ahora bien, se ha encontrado, sorprendentemente, que se puede conseguir una enantioselectividad

alta en la hidrogenación asimétrica o hidrogenación asimétrica de transferencia de olefinas, cetonas e iminas cuando se utilizan los ligandos monodentados de la fórmula (I), que pueden prepararse de manera sencilla. Esto es tanto más sorprendente cuanto que se supone en general que se precisan ligandos bidentados para conseguir una enantioselectividad alta. Otra ventaja de los catalizadores de acuerdo con la invención es que la velocidad de reacción aumenta con

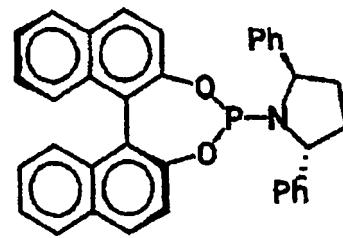
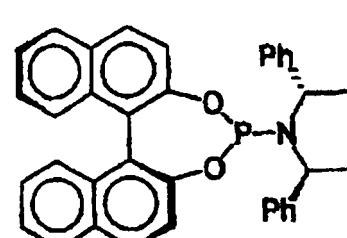
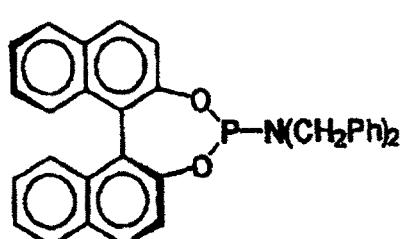
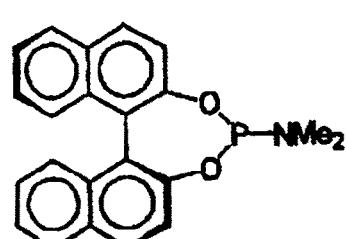
5 la presión creciente, sin disminución de la enantioselectividad. Como resultado, una menor cantidad de catalizador será suficiente o puede obtenerse una reacción más rápida. Otra ventaja adicional es que los ligandos de acuerdo con la invención son virtualmente insensibles al oxígeno. Utilizando un catalizador de acuerdo con la invención en la hidrogenación (transferencia) asimétrica de un compuesto proquiral, pueden obtenerse compuestos enantioméricamente enriquecidos con un valor ee > 90%, en particular > 95%, y de modo más particular > 98%.

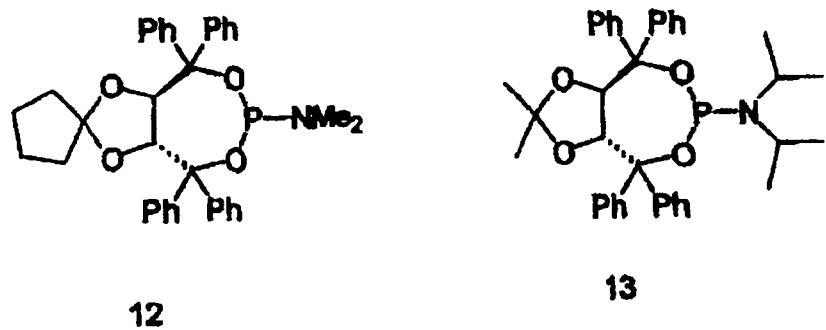
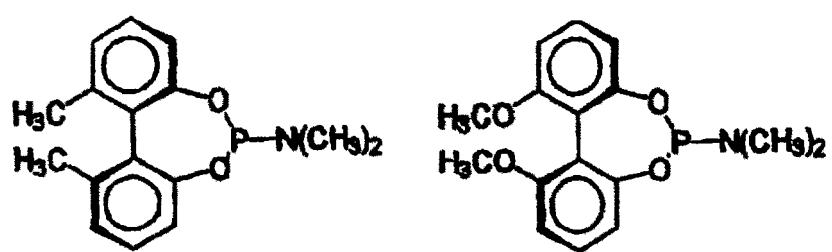
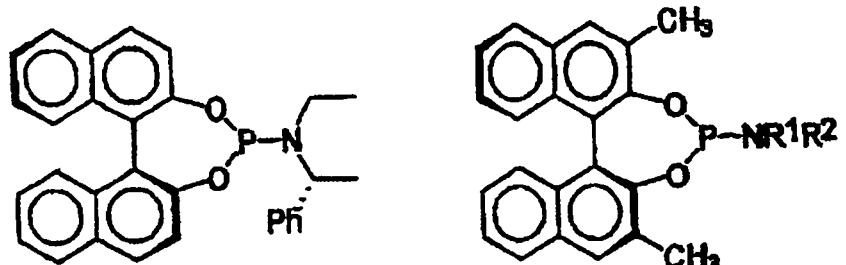
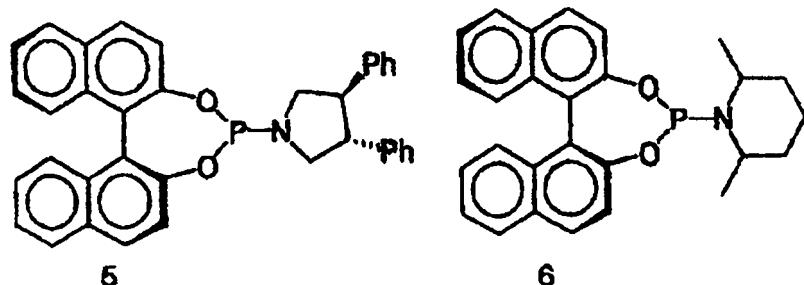
10 El catalizador de acuerdo con la invención representado por la fórmula $ML_aX_bS_c$ puede ser neutro, aniónico o catiónico. El catalizador de acuerdo con la invención puede estar constituido por un complejo preformado que tiene la fórmula $ML_aX_bS_c$. Estos complejos se pueden preparar por reacción de ligando quiral con un precursor del catalizador. Preferiblemente, sin embargo, el catalizador se forma *in situ* por adición del ligando quiral a una solución de un 15 precursor del catalizador que puede contener un ligando que se separa fácilmente por hidrogenación. La cantidad de ligando ópticamente activo a añadir, por ejemplo, puede estar comprendida entre 0,5 y 5, preferiblemente entre 1 y 3,5, equivalentes con relación al metal. Preferiblemente, se aplica un pequeño exceso de ligando ópticamente activo con relación a la cantidad deseada de ligando ópticamente activo en el catalizador. La relación óptima de ligando ópticamente activo a metal en el catalizador puede diferir para cada ligando ópticamente activo y para cada metal, y 20 puede determinarse fácilmente por medio de experimentos.

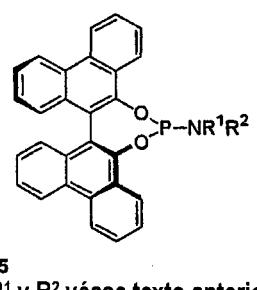
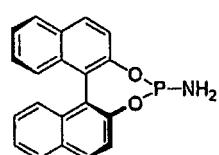
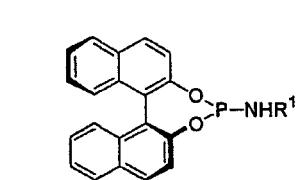
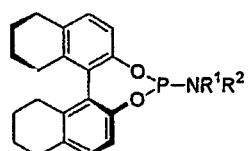
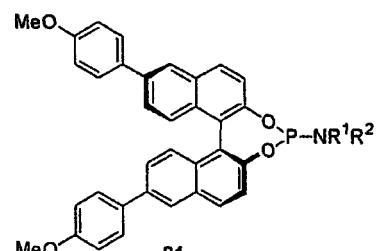
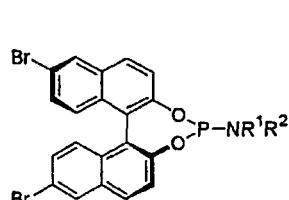
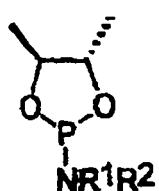
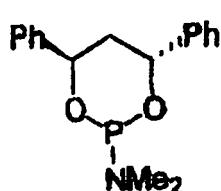
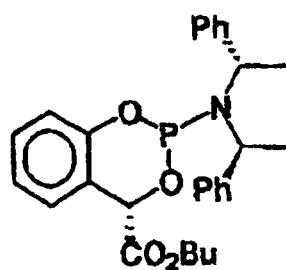
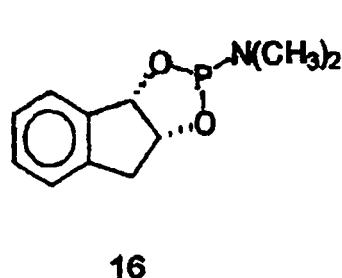
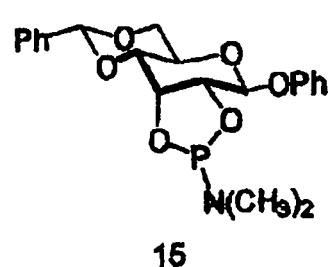
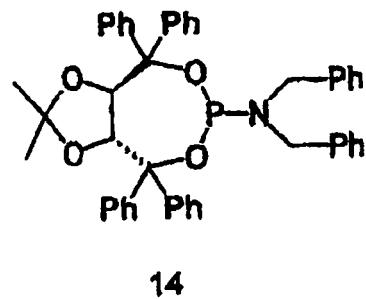
El catalizador puede activarse por medio de hidrogenación (prehidrogenación) antes de la adición del sustrato. Se ha encontrado que sin este pretratamiento los catalizadores de acuerdo con la invención se consigue la misma selectividad o una selectividad todavía mayor.

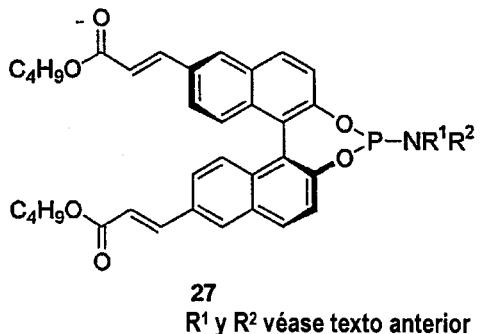
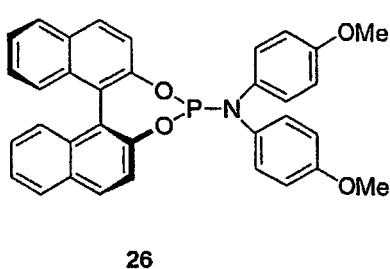
25 Ejemplos de precursores adecuados del catalizador son (COD = 1,5-ciclooctadieno; nbd = norbornadieno, L = ligando I; S = un ligando como se define más adelante): $[Rh(COD)_2Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]BF_4$; $[Rh(nbd)_2]ClO_4$, $[Ru(COD)Cl_2]_n$, $RhCl_3 \cdot nH_2O$, $Ru(OAc)_3$, $RuCl_3 \cdot nH_2O$. Ejemplos de complejos preformados son $RhL_2(CH_3OH)_2BF_4$, $Rh(COD)L_2BF_4$, $RuL_2(OAc)_2$, RuL_2Br_2 , $Ru(\text{metilalil})_2L_2$, $Ru(\text{eta-6-benceno})L_2Br_2$, $Ru(\text{eta-5-ciclopentadienil})L_2Cl$, RuL_2Cl_2 , $RuLSCl_2$, $Ru(1,2-difenil-1,2-diaminoetano)LCl_2$.

30 En el ligando quiral L de fórmula (I), C_n y/o R^1 y/o R^2 son quirales o forman parte de una entidad quiral. C_n representa preferiblemente una cadena quiral C_4 sustituida (cadena con 4 átomos C opcionalmente sustituidos), de 35 predominante una sola configuración, por ejemplo con un exceso enantiomérico mayor que 95%, en particular mayor que 99%, y de modo más particular mayor que 99,5%. Preferiblemente, C_n junto con los dos átomos O y el átomo P forma un anillo de siete miembros con 4 átomos C que, dos a dos, forman parte de un grupo arilo o un grupo naftilo. Ejemplos de ligandos quirales adecuados de acuerdo con la invención son:





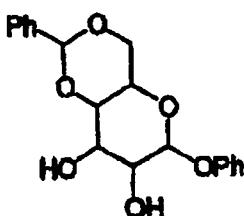




Se comprenderá que donde se representa un solo enantiómero, es aplicable análogamente el otro enantiómero.

Tales ligandos de fórmula (I) pueden prepararse simplemente como se describe por ejemplo en *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie Band XII/2. Organische Phosphorverbindungen*. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, Teil 2 (4^a edición), pp. 99-105. Un método de preparación preferido está basado en la reacción de un compuesto HO-C_n-OH con P(NMe₂)₃ o P(NEt₂)₃ (Me = metilo, Et = etilo), con reacción subsiguiente con R¹R²NH, preferiblemente en un disolvente que tenga un punto de ebullición > 80°C, por ejemplo tolueno. Ejemplos de catalizadores adecuados para la última reacción son cloruro de amonio, tetrazol o triflato de bencimidazolio. Ejemplos de HO-C_n-OH son bisnaftoles quirales, por ejemplo (R)- o (S)-1,1'-bi-(2-naftol), bisfenoles quirales, por ejemplo (R)- o (S)-6,6'-dimetoxi-2,2'-bisfenol, dioles, por ejemplo (R,R)- o (S,S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bis-(1,1-difenil)metanol (TADDOL), o (S,R)- o (R,S)-indano-1,2-diol; 1,2-dioles y 1,3-dioles basados en azúcares, por ejemplo dioles que tienen la fórmula:

30



35

40

Ejemplos de R¹R²NH son bencil-amina, dibencil-amina, diisopropil-amina, (R)- o (S)-1-metil-bencil-amina, piperidina, morfolina, (R,R)- o (S,S)-bis-(1-metilbencil)-amina.

Una segunda preparación preferida está basada en la reacción de un compuesto de tipo HO-C_n-OH con PCl₃, con reacción subsiguiente con R¹R²NH, preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo Et₃N, y en presencia de un disolvente, por ejemplo tolueno. Ejemplos de HO-C_n-OH son en principio los mismos que se han mencionado anteriormente en relación con la primera preparación preferida. Ejemplos de R¹R²NH son amoníaco, bencil-amina, dibencil-amina, diisopropil-amina, (R)- o (S)-1-metil-bencil-amina, piperidina, morfolina, (R,R)- o (S,S)-bis-(1-metilbencil) amina.

50

Si el catalizador de la invención con la fórmula ML_aX_bS_c es catiónico, entonces el ion de carga opuesta X es un anión. Ejemplos de aniones adecuados son Cl, Br, I, OAc, BF₄, PF₅, ClO₄, p-tolueno-sulfonato, benceno-fosfonato, y tetrapentafluorofenilborato. Se prefieren aniones no coordinantes. Si el catalizador es aniónico, X es un catión. Ejemplos de cationes adecuados son metales alcalinos, por ejemplo Li, Na o K, metales alcalinotérreos, tales como Mg o Ca, o amonio, o amonio sustituido con alquilo.

55

El ligando S puede ser quiral o no quiral. Ligandos S adecuados son olefinas, por ejemplo anhídrido maleico o etileno; dienos, por ejemplo 1,5-ciclooctadieno, 1,3-butadieno y 2,5-norbornadieno; compuestos aromáticos, por ejemplo benceno, hexametil-benceno, cimeno y cumeno, ligandos ciclopentadienilo eta-5 coordinados, por ejemplo ciclopentadienilo y pentametilciclopentadienilo, y diaminas tales como 1,2-diaminoetano. Ejemplos de ligandos quirales S son (R,R)-1,2-ciclohexanodiamina, (S,S)-1,2-difenil-1,2-diaminoetano, (S,S)-1,2-diciclohexil-1,2-di-aminoetano o (S)-1,1'-bis(p-metoxifenil)-1,2-propano-di-amina.

60

La invención se refiere también a la preparación de los ligandos quirales de fórmula (I). Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un catalizador representado por la fórmula ML_aX_bS_c, donde M es un metal de transición, que se selecciona de rodio, iridio y rutenio, X es un ion de carga opuesta y S es un ligando, a está comprendido entre 0,5 y 3 y b y c, cada uno independientemente, están comprendidos entre 0 y 2, donde L es un ligando quiral de fórmula (I)



donde C_n junto con los dos átomos O y el átomo P forma un anillo sustituido o no sustituido con 2-4 átomos C; y R¹ y R² son como se ha definido arriba, en la hidrogenación asimétrica o en la hidrogenación asimétrica de transferencia, de por ejemplo, olefinas, cetonas, iminas y derivados de oxima. C_n y/o R¹ y/o R² son quirales o forman parte de una entidad quiral. Ejemplos de precursores adecuados del catalizador, que junto con el ligando quiral forman el catalizador, son (COD = 1,5-ciclooctadieno; nbd = norbornadieno; L = ligando I de la invención; S = un ligando como se define arriba): [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)₂]BF₄, [Rh(nbd)₂]BF₄, [Rh(nbd)₂]ClO₄, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]X (X = BF₄, PF₆, ClO₄, SbF₆, CF₃SO₃, B(C₆F₅)₄), [Ru(COD)Cl₂]_n. Ejemplos de complejos preformados son RhL₂(CH₃OH)₂BF₄, Rh(COD)L₂BF₄, RuL₂(OAc)₂, RuL₂Br₂, Ru(metilalil)₂L₂, Ru(eta-6-benceno)L₂Br₂, (Ru(eta-5-ciclopentadienil)L₂Cl, RuLSCl₂, Ru(1,2-difenil-1,2-diaminoetano)LCl₂, IrL₂(CH₃OH)₂PF₆, Ir(COD)L₂BF₄.

En la preparación del catalizador, se selecciona preferiblemente una relación molar de metal al ligando ópticamente activo comprendida entre 2:1 y 1:10, preferiblemente entre 1:1 y 1:6. Preferiblemente el catalizador se prepara *in situ*, lo que significa en el mismo recipiente en el que se lleva a cabo la reacción de hidrogenación (transferencia) asimétrica, sin aislamiento intermedio del catalizador.

Sustratos adecuados para la hidrogenación (transferencia) asimétrica son por ejemplo compuestos proquirales olefínicamente insaturados, a los que se hace referencia también en el contexto de esta invención como olefinas para abreviar, en particular los derivados de alquilideno-glicina, por ejemplo ácido 2-acetilamino-cinámico, ácido 2-benzoilamino-cinámico, ácido 2-acetilamino-acrílico, N-acetyl-2-isopropilideno-glicina, N-acetyl-2-ciclohexilideno-glicina, N-acetyl-3'-metoxi-4-acetoxi-bencilideno-glicina, ácidos maleicos sustituidos en posición 2, por ejemplo ácido 2-fenilmaleico y ácido 2-metilmaleico; derivados de ácido alquilideno-succínico, por ejemplo ácido itacónico, ácido 2-bencilideno-succínico, y ácido 2-isobutilideno-succínico; derivados de ácido acrílico sustituidos en posición 1, por ejemplo ácido 1-(6'-metoxi-naftil)-acrílico, ácido 1-(4'-isobutilfenil)acrílico, ácidos cinámicos sustituidos en posición 1, por ejemplo ácido 1-metil-cinámico, ácido 1-(hidroximetil)-cinámico y ácido 1-(clorometil)-cinámico, y las sales de los compuestos arriba mencionados, por ejemplo las sales de sodio, litio, tetralquil-amonio o trioctil-amonio y los ésteres, por ejemplo los ésteres metílico, etílico y *t*-butílico de ácidos dicarboxílicos, así como los mono-ésteres.

Otros sustratos adecuados son enamidas, por ejemplo 1-acetamidoestireno, (Z)-2-acetil-1-(*p*-metoxibencilide-no)-N-acetyl-1-(3',4'-dimetoxi-bencilideno)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 1-benciloxicarbonil-4-*t*-butoxycarbonil-2,3-deshidro-piperazina-2-N-*t*-butilamida, enol-éteres, por ejemplo 1-metoxi-estireno, enol-ésteres, por ejemplo 5-metilideno-butirolactona, alcoholes alílicos, por ejemplo 3,7-dimetil-2,7-octadieno-1-ol (geraniol), nerol, y 4-hidroxi-2-ciclopentenona. Una vista de conjunto reciente del alcance de las hidrogenaciones asimétricas de olefinas ha sido hecha, por ejemplo, por J.M. Brown en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz y H. Yamamoto, compiladores Springer, Berlín, 1999, Vol. 1, pp. 121-182.

Sustratos adecuados adicionales son por ejemplo cetonas proquirales que tienen la fórmula general (II):

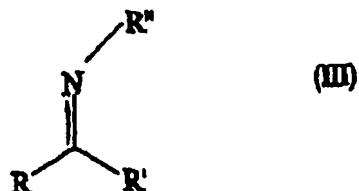


donde R¹ y R² no son iguales uno a otro y cada uno independientemente del otro representa un grupo alquilo, grupo arilo, grupo aralquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo con 1-20 átomos C o forman un anillo junto con el átomo C al cual están unidos, siendo también posible que R y R' contengan uno o más heteroátomos o grupos funcionales, por ejemplo acetofenona, 1-acetonaftona, 2-acetonaftona, 3-quinuclidinona, 2-metoxiciclohexanona, 1-fenil-2-butanona, bencil-isopropil-cetona, bencil-acetona, ciclohexil-metil-cetona, *t*-butilmethyl-cetona, *t*-butilfenil-cetona, isopropil-fenil-cetona, etil-(2-metiletil)-cetona, o-, m- o *p*-metoxiacetofenona, o-, m-, o *p*-(fluoro, cloro)-acetofenona, o-, m- o *p*-ciano-acetofenona, o-, m- y/o *p*-trifluorometil-acetofenona, o-, m- o *p*-nitroacetofenona, 2-acetilfluoreno, acetilferroeno, 2-acetiltiopheno, 3-acetiltiopheno, 2-acetilpirrol, 3-acetilpirrol, 2-acetilfurano, 3-acetilfurano, 1-indanona, 2-hidroxi-1-indanona, 1-tetralona, *p*-metoxifenil-*p*'-cianofenilbenzofenona, ciclopripil-(4-metoxifenil)-cetona, 2-acetilpiridina, 3-acetilpiridina, 4-acetilpiridina, acetilpirazina, alfa-halocetonas, por ejemplo alfa-cloroacetofenona; alfa-cetoácidos, por ejemplo ácido pirúvico, ácido fenilglicoxílico, ácido 4-fenil-2-oxobutírico, 3-oxo, 4,4-dimetilbutirolactona y ésteres y sales de los mismos; beta-cetoácidos, por ejemplo ácido acetilacético, ácido 4-fenilacetilacético, y ésteres y sales de los mismos; dicetonas, por ejemplo biacetilo, benzilo, y acetilacetona; hidroxicetonas, por ejemplo hidroxiacetona, benzoína y 1-fenil-1-hidroxiacetona.

ES 2 271 043 T3

Otros compuestos proquirales que pueden utilizarse en la reacción de hidrogenación (transferencia) asimétrica son iminas proquirales que tienen la fórmula general (III):

5



10

15 donde R, R' y R'', por ejemplo, representan independientemente cada uno con respecto a otro un grupo alquilo, grupo arilo, grupo aralquilo, grupo alquenilo, o grupo alquinilo con 1-20 átomos C o forman un anillo junto con los átomos a los cuales están unidos, siendo también posible que R, R' y R'' contengan uno o más heteroátomos y grupos funcionales, y R'' puede ser adicionalmente un grupo que puede disociarse, por ejemplo un grupo fosfinilo, sulfonilo o bencilo. Ejemplos de iminas son las preparadas a partir de las cetonas arriba descritas y una alquil-amina o arilamina o un derivado de aminoácido, por ejemplo una amida de aminoácido, un éster de amino-ácido, un péptido o un polipéptido. Ejemplos de una alquil-amina o arilamina adecuada son una bencilamina, por ejemplo bencil-amina, o una bencil-amina sustituida en o-, m-, o p-, una α -alquil-bencil-amina, una naftil-amina, por ejemplo naftil-amina, una naftil-amina sustituida en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, una 1-(1-naftil)alquil-amina o una 1-(2-naftil)alquil-amina o una benzhidril-amina. Ejemplos de iminas adecuadas son N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxi-acetonima, 5,6-difluoro-2-metil-1,4-benzoxazina, 2-ciano-1-pirrolina, 2-etoxicarbonil-1-pirrolina, 2-fenil-1-pirrolina, 2-fenil-3,4,5,6-tetrahidropiridina, 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-metil-isoquino-lina, 1-(p-metoxibencil)-3,4,5,6,7,8-hexahidroisoquino-lina, N-difenilfosfinil-2-naftofenona-imina o N-tosil-tetralona-imina.

20

25

Otros compuestos proquirales que pueden utilizarse en la reacción de hidrogenación (transferencia) asimétrica son oximas proquirales y derivados de las mismas que tienen la fórmula general (IV):

35



40

donde R y R' son como se ha definido arriba, R'', por ejemplo, representa un grupo OH, un grupo éter, un grupo aciloxi o un grupo sulfoniloxi. Ejemplos de derivados de oximas adecuados son acetofenona-oxima, N-acetoxi-p-metoxiacetofenona-imina y O-metil-p-cloroacetofenona-oxima.

45

Los catalizadores de acuerdo con la invención pueden utilizarse también convenientemente en la preparación de un compuesto ópticamente activo, a partir de un (o una mezcla racémica de los enantiómeros de un) derivado de olefina, cetona, imina o oxíma que contiene un centro quiral en cualquier otro lugar de la molécula y estando preferiblemente hidrogenado uno de los dos enantiómeros.

50

55

El uso de los catalizadores de acuerdo con la invención tiene lugar en presencia de uno o más donantes de hidrógeno, que en el contexto de esta invención deben entenderse como compuestos que de algún modo pueden transferir hidrógeno al sustrato. Donantes de hidrógeno adecuados que pueden utilizarse son preferiblemente H₂, pero pueden ser también alcoholes alifáticos o aromáticos con 1-10 átomos C, en particular alcoholes secundarios con 1-10 átomos C, por ejemplo isopropanol o ciclohexanol, o hidrocarburos insaturados con 5-10 átomos C, por ejemplo 1,4-dihidrobenceno o hidroquinona, azúcares reductores, por ejemplo glucosa o derivados de ácido fórmico, por ejemplo formiato de amonio o una mezcla azeotrópica de ácido fórmico y trietilamina.

60

La relación molar de sustrato a donante de hidrógeno está comprendida preferiblemente entre 1:1 y 1:100. La presión de hidrógeno puede variar dentro de límites amplios y preferiblemente se selecciona que sea lo más alta posible cuando se desea una reacción rápida o la cantidad menor posible de catalizador. Por ejemplo, la presión de hidrógeno está comprendida entre 0,05 y 20 MPa, preferiblemente entre 0,1 y 10 MPa, y en particular entre 0,15 y 8 MPa.

65

En la hidrogenación asimétrica se hace uso preferiblemente de una relación molar de metal presente en el compuesto de metal de transición a sustrato comprendida entre 1:10 y 1:1.000.000, en particular entre 1:50 y 1:100.000.

El catalizador puede añadirse opcionalmente en forma dímera, cambiando subsiguientemente la forma dímera total o parcialmente *in situ* a la forma monómera.

ES 2 271 043 T3

La temperatura a la que se lleva a cabo la hidrogenación (transferencia) asimétrica es generalmente un compromiso entre velocidad de reacción y enanito-selectividad, y preferiblemente está comprendida entre -20 y 120°C, en particular entre 0 y 60°C. La hidrogenación (transferencia) asimétrica se lleva a cabo preferiblemente con exclusión de oxígeno. Preferiblemente, los sustratos y disolventes no contienen cantidad alguna de oxígeno, peróxidos u otras sustancias oxidantes.

Como disolvente puede hacerse uso de: alcoholes, ésteres, amidas, éteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos, o hidrocarburos halogenados. Preferiblemente se hace uso de acetato de etilo, 2-propanol, acetona, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, tolueno o dibromoetano. Es también posible llevar a cabo la hidrogenación (transferencia) asimétrica en líquidos iónicos como se describe en T. Welton, *Chem. Rev.*, **99**, 2071-2083 (1999), con lo que se simplifica el aislamiento del producto. Si es necesario, la solubilidad del ligando en el líquido iónico puede incrementarse proporcionando al ligando grupos polares tales como sales carboxilato. Si el sustrato es líquido, la hidrogenación puede llevarse a cabo también muy convenientemente sin disolvente. Si el sustrato y/o el producto se disuelve difícilmente en el disolvente, la hidrogenación (transferencia) asimétrica puede llevarse a cabo también en fase de lodo. Si el producto forma un lodo, su tratamiento se simplifica notablemente.

Preferiblemente, la reacción de hidrogenación (transferencia) se lleva a cabo sin prehidrogenación precedente. No obstante, es también posible activar el catalizador para la hidrogenación (transferencia) asimétrica antes de la adición del sustrato por hidrogenación con hidrógeno o por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo NaBH₄. La reacción de hidrogenación (transferencia) se acelerará también a veces por adición de una base, un ácido, un haluro, o una N-hidroxiimida antes de o durante la hidrogenación. Bases adecuadas son bases nitrogenadas, por ejemplo trietilamina, DBU, y piridinas sustituidas o no sustituidas así como bases minerales, por ejemplo KOtBu o Cs₂CO₃. Ácidos adecuados son por ejemplo HBr y ácido trifluoroacético. Haluros adecuados son por ejemplo haluros alcalinos o haluros de tetralquilamonio, v.g. LiI, LiBr, LiCl, NaI y yoduro de tetrabu-tilamonio. Una N-hidroxi-imida adecuada es por ejemplo N-hidroxi-imida ftálica.

La invención se ilustrará con referencia a los ejemplos siguientes, sin que, no obstante, se vea limitada por éstos.

30 Ejemplos

Ejemplo I

Síntesis del ligando 1

Bajo una corriente lenta de nitrógeno gaseoso, se añadieron 7 ml (38 mmol) de hexametilfosforo-triamida a una suspensión de 10,0 g de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol (34,9 mmol) en 50 g de tolueno seco a 40°C. Después de 1 minuto, el producto comenzó a cristalizar. Despues de 5 horas, se separó el sólido por filtración, se lavó con tolueno y pentano y se secó. Rendimiento: 11,0 g (30,6 mmol, 88%), producto puro de acuerdo con TLC (gel de sílice, EtOAc: hexano = 40 1:1, ³¹P-NMR y ¹H-NMR).

Ejemplo II

45 Síntesis del ligando 2

Una suspensión de 0,36 g del ligando 1 (1,0 mmol), 0,07 g de tetrazol (0,9 mmol) y 0,394 ml de dibencil-amina (2,0 mmol) en 4 ml de tolueno seco se hirvió durante 5 horas con reflujo bajo una corriente lenta de nitrógeno gaseoso. Despues de ello, se enfrió la solución y se filtró sobre una capa delgada de gel de sílice. Despues de lavado del gel de sílice con t-BuOMe al 10% en hexano, el filtrado se evaporó completamente. Rendimiento: 0,44 g (0,87 mmol, 87%), puro de acuerdo con ³¹P-NMR y ¹H-NMR y TLC.

Ejemplo III

55 Síntesis del ligando 3

A una solución enfriada (-60°C) de PCl₃ (3,0 mmol), Et₃N (6,0 mmol) y tolueno (5 ml) se añadió una solución templada (60°C) de (S)-2,2-binaftol (3,0 mmol) y tolueno (25 ml) en 5 min. Despues de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente y se filtró en atmósfera de argón. El filtrado se trató con Et₃N (2,9 mmol) y 2,9 mmol de (R,R)-bis(1-metilbencil)-amina a -40°C. Despues de 16 h a la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción, se concentró y se purificó por cromatografía. Rendimiento: 41%, puro de acuerdo con ³¹P-NMR y ¹H-NMR y TLC.

Ejemplo IV

Hidrogenación de olefinas

5 Método A

Hidrogenación a 0,1 MPa con prehidrogenación

Se pesaron $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,010 mmol) y ligando quiral (0,022 mmol) en un matraz de Schlenk de 10 ml, se añadió una varilla de agitación magnética y se cerró el matraz con un tapón de caucho. Se realizaron 3 ciclos vacío/nitrógeno seguidos por 2 ciclos de vacío/hidrógeno. Se añade 1,5 ml de disolvente y se lleva a cabo agitación bajo una atmósfera de hidrógeno de 0,1 MPa durante una hora. Se añade subsiguientemente una solución de sustrato (0,2 mmol) en 3,5 ml de disolvente y la mezcla de reacción se agita en atmósfera de hidrógeno. Se filtraron muestras sobre gel de sílice con EtOAc: hexano 4:1 y se evaporaron. Se determinó el e.e. por GC o HPLC quiral, y la conversión por $^1\text{H-NMR}$. Cuando terminó la reacción, la mezcla de reacción se trató y se evaporó, del mismo modo que las muestras. Los resultados se presentan en las tablas.

Método B

20 *Experimento de hidrogenación a 0,1 MPa (sin prehidrogenación)*

Se pesaron $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,010 mmol), ligando quiral (0,022 mmol) y sustrato (0,2 mmol) en un tubo de Schlenk equipado con una cápsula de cierre de caucho y una varilla de agitación. Después de 3 ciclos vacío/nitrógeno se añaden 5 ml de disolvente recién destilado a través de la cápsula de cierre y la mezcla de reacción se agita en atmósfera de hidrógeno a 0,1 MPa. Las muestras y la mezcla de reacción se trataron como se ha descrito en el método A. Los resultados se presentan en las tablas.

Método C

30 *Hidrogenación a 0,5 MPa*

Se pusieron $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, ligando quiral (2,2 equivalentes molares con respecto a Rh) y CH_2Cl_2 (10 ml) en un matraz de Schlenk y se agitaron en atmósfera de nitrógeno. La solución de catalizador se transfirió a un miniautoclave Buchi de 50 ml utilizando una jeringuilla. Cuando se aplicaron en la hidrogenación disolventes distintos de CH_2Cl_2 , el $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ y el ligando quiral se disolvieron primeramente en CH_2Cl_2 por agitación a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, se evaporó el CH_2Cl_2 a vacío, se añadió el disolvente deseado (10 ml) y subsiguientemente se transfirió esta solución de catalizador al miniautoclave Buchi.

En algunos casos esta solución se prehidrogenó durante una hora en atmósfera de hidrógeno a 0,1 MPa. El sustrato (0,8 mmol) disuelto en 10 ml de disolvente se añadió al miniautoclave Buchi y se aplicó una presión de hidrógeno de 0,5 MPa. Las muestras y la mezcla de reacción se trataron como se describe en el método A. Los resultados se presentan en las tablas.

45 Método D

Hidrogenación a 6 MPa

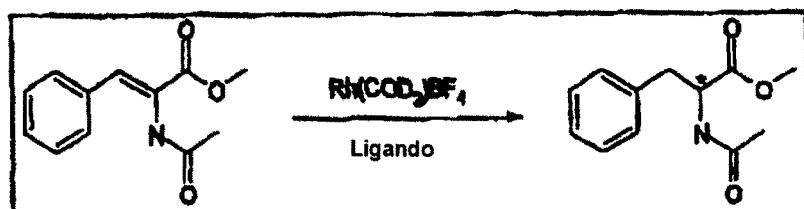
Se disolvieron $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ (4,0 mg, 0,0099 mmol) y 8,6 mg de ligando quiral 1 (0,022 mmol) en atmósfera de nitrógeno en CH_2Cl_2 (2,5 ml, desgasificado) en un tubo de Schlenk equipado con agitador magnético y cápsula de cierre. La solución de color anaranjado se agitó durante 5 minutos a la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó por evaporación. Se disolvió el catalizador en EtOAc (20 ml, desgasificado). Se añadió éster del ácido α -acetamidocinámico (240 mg, 1,09 mmol) a un autoclave Parr de 125 ml. Después de 3 ciclos de presión de nitrógeno (0,29 MPa)-reducción de la presión, se añadió EtOAc (30 ml). La solución anaranjada de catalizador (20 ml) se añadió al autoclave utilizando una jeringuilla y se aplicó una presión de hidrógeno de 6,0 MPa. La mezcla de reacción se agitó a 680 rpm utilizando un agitador en cabeza con una paleta agitadora de hélice. Se tomaron muestras después de 4, 10 y 20 minutos. Se demostró que la reacción se había completado al cabo de 4 minutos. La conversión en el éster metílico de N-acetil-fenilalanina era > 99%, con un e.e. de 97%. Véase también la Tabla 2.

Método E

60 *Hidrogenación de diferentes olefinas y enamidas a diferentes presiones de hidrógeno*

Se pesaron en un autoclave $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, ligando quiral (2,2 equivalentes molares referidos a Rh), sustrato y disolvente. Se cerró el autoclave y se inertizó con 3 ciclos de presión de nitrógeno (0,29 MPa)-reducción de la presión. Se aplicó la presión de hidrógeno deseada y la mezcla de reacción se agitó a 500 rpm utilizando un agitador en cabeza con una paleta agitadora de hélice. Las reacciones se observaron por absorción de hidrógeno. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

TABLA 1



L'	Conf. Lig.	Método	Temp. °C	Disolvente	Tiempo (min)	Conv. (%)	E.e. (%)	Conf. Prod.
1	S	A	TA	MeOH	1080	80	72	R
1	R	A	TA	MeOH	1320	98	75	S
1	R	A	TA	CH ₂ Cl ₂	240	100	94.7	S
1	S	A	TA	CH ₂ Cl ₂	240	100	95.5	R
1	S	A	TA	EtOAc	120	>98	91.2	R
1	S	A	5	CH ₂ Cl ₂	180	98	97.2	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	88	98.0	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	92	97.9	R
1	S	A	TA	ClCH ₂ CH ₂ Cl	120	>98	88.9	R
1	S	A	TA		270	82	92.4	R
1	S	A	TA	THF	270	75	93.8	R
1	S	B	TA	ClCH ₂ CH ₂ Cl	300	100	98.0	R
1	S	B	TA	CH ₂ Cl ₂	120	94	97.0	R
1	S	B	TA	EtOAc	300	>98	95.8	R
				CH ₂ Cl ₂ + 50 mL				
1	S	A	TA	H ₂ O	240	100	82.2	R
1	S	B	0	CH ₂ Cl ₂	1200	100	97.6	R
1	S	B	0	EtOAc	1200	85	98.4	R
1	S	B	0	ClCH ₂ CH ₂ Cl	1200	100	97.6	R
1	S	B	-10	CH ₂ Cl ₂	1200	64	97.9	R
2	S	A	TA	MeOH	1280	18	58	R
3	S,R,R	A	TA	CH ₂ Cl ₂	240	100	42	R
6	S	A	TA	MeOH	11520	72	34	R
13	R,R	A	TA	MeOH	240	100	37	R
14	R,R	A	TA	MeOH	1440	100	77	S

ES 2 271 043 T3

TABLA 2

Hidrogenación del éster metílico del ácido 2-acetamido-cinámico con el ligando quiral 1 a presión elevada
(véase Ejemplo IV)

5

Método	Prehidro- genación	Temp. (°C)	Disolvente	Cantidad de Rh (% mol)	Tiempo (min)	Conversión (%)	E.e. (%)
C	Sí	TA	CH ₂ Cl ₂	5	10	> 98	94.6
C	Sí	-5	CH ₂ Cl ₂	5	60	> 98	97.2
C	Sí	TA	CH ₂ Cl ₂	0.5	40	> 98	94.7
C	No	TA	CH ₂ Cl ₂	0.5	60	87	95.5
C	No	TA	Acetona	0.5	60	94	95.5
C	Sí	TA	EtOAc	0.5	60	58	95.7
C	No	TA	THF	5	30	> 98	95.9
D	No	TA	EtOAc	0.9	4	> 98	97

25

TABLA 4

Hidrogenaciones de diversas olefinas utilizando el catalizador de la invención
(véase Ejemplo IV, método B, conversión > 99%)

35



40

R ³	R ⁴	Temp. (°C)	Disolvente	Tiempo (min)	E.e. (%)
H	Me	0	EtOAc	1200	>99
Ph	H	TA	EtOAc	1200	80
H	Me	TA	CH ₂ Cl ₂	240	>99
H	Me	TA	EtOAc	960	>99
H	H	TA	EtOAc	180	99
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	TA	EtOAc	1200	84
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	TA	CH ₂ Cl ₂	1200	95
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	0	EtOAc	1200	98
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	0	CH ₂ Cl ₂	1200	98
(p-F)-Ph	H	TA	EtOAc	270	76
(p-F)-Ph	Me	TA	CH ₂ Cl ₂	150	95

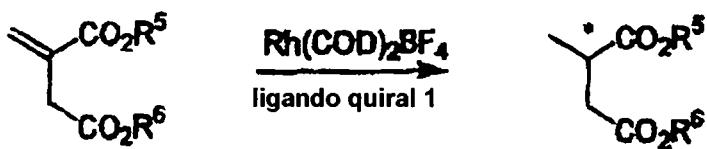
60

65

TABLA 5

Hidrogenaciones de ácido itacónico y derivados utilizando el catalizador 1 de la invención
(véase Ejemplo IV, a la temperatura ambiente)

5



10

R ³	R ⁴	Método	Disolvente	Tiempo (min)	Conv. (%)	E.e. (%)
Me	Me	A	CH ₂ Cl ₂	780	>99	87
H	H	B	EtOAc	1200	>99	87
Me	Me	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	84
H	H	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	85
Me	Me	C, sin prehidrog., 0,5% mol Rh	CH ₂ Cl ₂	60	75	91

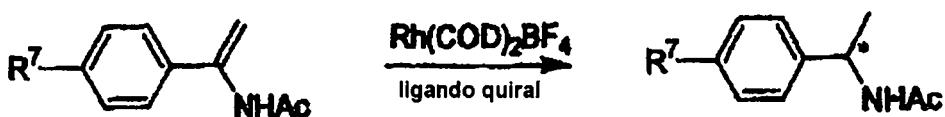
25

30

TABLA 6

Hidrogenaciones de enamidas utilizando el catalizador de la invención
(véase Ejemplo IV, en CH₂Cl₂, a la temperatura ambiente, conversión > 99%)

35



40

R'	Ligando	Método	Cantidad de Rh (% mol)	Presión de hidrógeno (MPa)	Tiempo (min)	E.e. (%)
H	1	B	5	0,5	1200	82
p-Cl	2	E	2	1,5	210	58
p-Cl	20, R ¹ y R ² = Me	E	2	1,5	210	88
p-Cl	22, R ¹ y R ² = Me	E	2	1,5	210	86
p-Cl	1	E	2	1,5	210	93
p-Ome	1	E	2	1,5	240	84
p-Ome	22, R ¹ y R ² = Me	E	2	1,5	240	62
p-Ome	20, R ¹ y R ² = Me	E	2	1,5	240	83
p-Ome	2	E	2	1,5	240	53

45

50

55

60

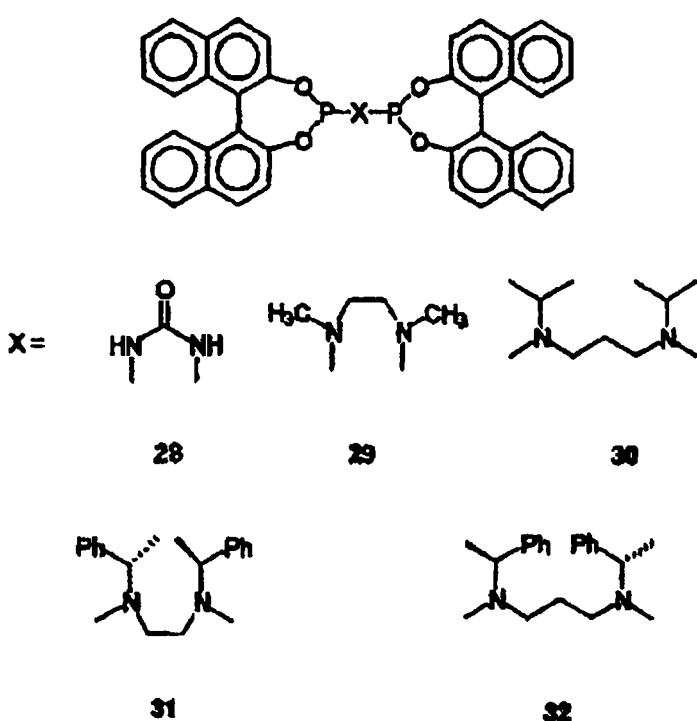
65

Experimento comparativo

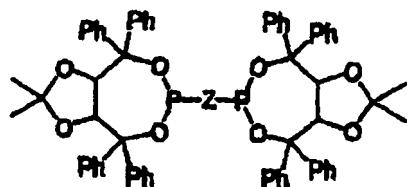
Hidrogenación con ligandos quirales bidentados (que no forma parte de la invención). Hidrogenación de éster metílico del ácido 2-acetamidocinámico de acuerdo con el método A (véase Ejemplo IV, con 1,1 equivalentes molares de ligando quiral, a no ser que se indique otra cosa). Los resultados se dan en la Tabla 3. Los resultados muestran que los ligandos bidentados de fosforamida conducen generalmente a reacciones lentas con enantioselectividad baja.

TABLA 3

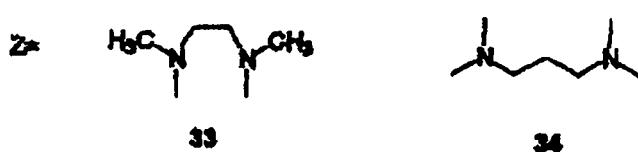
L	Conf. Lig.	Observaciones	Disolvente	Tiempo (min)	Conv. (%)	E.e. (%)	Conf. Prod.
28	S,S		MeOH	1140	100	22	R
28	S,S		CH ₂ Cl ₂	1140	100	42	R
29	R,R		MeOH	1380	6	52	R
29	R,R	2,2 eq. ligando	MeOH	1320	-	-	-
29	R,R		CH ₂ Cl ₂	1440	56	72	R
30	S,S		MeOH	1380	-	-	-
30	S,S	2,2 eq. ligando	MeOH	1320	-	-	-
30	S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	25	S
31	R,S,R,S		MeOH	1260	18	12	S
31	R,S,R,S		CH ₂ Cl ₂	1440	7	28	R
32	S,S,S,S		MeOH	1260	40	6	R
32	S,S,S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	80	S
33	R,R,R,R		MeOH	1320	100	14	S
34	R,R,R,R		MeOH	1320	40	15	S

Ligandos bidentados, que no forman parte de la invención

5



10



15

Ejemplo V**20 Hidrogenación de acetofenona****Síntesis del complejo catalizador Ru(ligando)(diamina)Cl₂**

Se pusieron [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ (9 mg) y 2 equiv. del ligando 1 (21,9 mg) en un matraz Schlenk en atmósfera de N₂. Se añadió DMF (1,0 ml) y la mezcla se desgasificó por 3 ciclos vacío/N₂. Se agitó luego a 65°C durante 16-24 h (o 3 h a 90°C). Se forma un complejo RuCl₂(ligando)₂(dmf)_n. Se enfriá luego a la temperatura ambiente y se añadió 1 equiv. de (*S,S*)-1,2-difenil-1,2-diaminoetano (DPEN) (6,3 mg). Después de agitar la mezcla durante 16-24 h adicionales, se utilizó la misma para hidrogenación.

30 Datos espectroscópicos: RuCl₂(ligando)₂(dmf)_n P-NMR: 148,8 ppm; Ru(ligando)(DPEN)Cl₂ P-NMR: 147,7 (ligando libre) y 172,2 (complejo) ppm.

El complejo preformado de fórmula Ru(L)Cl₂[(*S,S*)-1,2-difeniletilenodiamina] (0,1 mmol), y sustrato (10 mmol), se pesaron en un autoclave. Bajo una corriente lenta de nitrógeno se añadieron MeOH desgasificado (50 ml) y K₂CO₃ (2,0 mmol) y el autoclave se cerró y se inertizó por medio de 3 ciclos de presión de nitrógeno (0,29 MPa)-reducción de la presión. Se aplicaron la presión de hidrógeno (5,0 MPa) y la temperatura (50°C) deseadas y la mezcla de reacción se agitó a 500 rpm utilizando un agitador en cabeza con una paleta de hélice agitadora.

Resultados

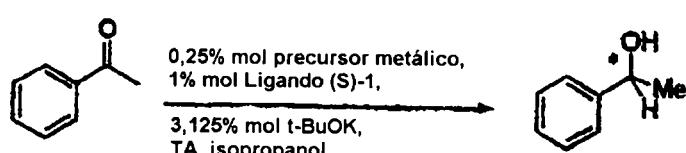
40 L = ligando 1: después de 45 min, 93% de conversión, con 58% e.e.

L = ligando 1 en el cual los grupos N-metilo están reemplazados por grupos i-propilo: después de 150 min, 98% de conversión, con 67% e.e.

45 Ejemplo VI**Hidrogenación asimétrica de transferencia utilizando complejos de rutenio(II) e iridio(I) del ligando 1**

50

55

**Reducción asimétrica de acetofenona utilizando un catalizador de iridio(I)**

60

Una mezcla de [IrCl(cod)]₂ (0,01 mmol, 0,25 molar, 6,7 mg) y (S)-1 como ligando (0,04 mmol, 1% molar, 14,4 mg) en isopropanol seco desgasificado (5 ml) se calentó a 80°C durante 1 h bajo nitrógeno. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadió la solución de catalizador a una solución de *terc*-butóxido de potasio (0,125 mmol, 3,125% molar, 14,0 mg) y acetofenona (4 mmol, 471 µl) en isopropanol desgasificado seco (35 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante el tiempo indicado y se observó por análisis GC. Los resultados se dan en la Tabla 7.

ES 2 271 043 T3

Reducción asimétrica de acetofenona utilizando un catalizador de rutenio(II)

Una mezcla de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ (0,0125 mmol, 0,25% molar, 7,7 mg) y (*S*)-Monophos como ligando (0,05 mmol, 1% molar, 18,0 mg) en isopropanol desgasificado seco (5 ml) se calentó a 80°C durante 1 hora bajo nitrógeno.

- 5 Despues de enfriar a la temperatura ambiente, se añadió la solución de catalizador a una solución de *terc*-butóxido de potasio (0,15 mmol, 3% molar, 16,8 mg) y acetofenona (5 mmol, 588 μ l) en isopropanol desgasificado seco (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante el tiempo indicado y se controló por análisis GC.

10 Los resultados se dan en la Tabla 7.

TABLA 7

Hidrogenación asimétrica de transferencia de acetofenona con isopropanol catalizada por complejos de rutenio e iridio

Precursor metálico	Tiempo (h)	Conversión (%)	ee (enantiómero principal)
$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	1.5	8	25 (R)
	21	51	27 (R)
$[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$	1	17	47 (R)
	21	24	46 (R)

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Catalizador para la hidrogenación (transferencia) asimétrica representado por la fórmula $ML_aX_bS_c$, donde M es un metal de transición, que se selecciona de rodio y rutenio, X es un ion de carga opuesta y S es un ligando, a está comprendido entre 0,5 y 3 y b y c, cada uno independientemente, están comprendidos entre 0 y 2, **caracterizado** porque L es un ligando quiral monodentado que tiene la fórmula

10



15 (I), donde C_n junto con los dos átomos O y el átomo P forma un anillo sustituido o no sustituido con 2-4 átomos C, R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H, un grupo alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo N al cual están unidos.

20 2. Catalizador de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual C_n representa una cadena C4 quiral sustituida que tiene sustancialmente una sola configuración particular.

3. Catalizador de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual C_n junto con los dos átomos O y el átomo P forma un anillo de 7 miembros con 4 átomos C que, dos a dos, forman parte de un grupo arilo o un grupo naftilo.

25 4. Catalizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo.

5. Catalizador de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual R^1 y R^2 representan ambos un grupo metilo.

30 6. Proceso para la preparación de un ligando de fórmula 1, en el cual un diol, que tiene la fórmula $HO-C_n-OH$ en la cual n como se ha definido arriba, se hace reaccionar con $P(N(R^3)_2)_3$ en donde R^3 es metilo o etilo, seguido por reacción con R^1R^2NH , donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo N al cual están unidos.

35 7. Proceso para la preparación de un ligando de fórmula 1, en el cual un diol que tiene la fórmula $HO-C_n-OH$ con n como se ha definido arriba, se hace reaccionar con PCl_3 seguido por reacción con R^1R^2NH , en donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo N al cual están unidos.

40 8. Proceso para la hidrogenación (transferencia) asimétrica de un derivado de un compuesto olefínicamente insaturado, cetona, imina o oxima en presencia de un donante de hidrógeno y de un catalizador, en el cual se utiliza un catalizador representado por la fórmula $ML_aX_bS_c$, en donde M es un metal de transición, que se selecciona de rodio, iridio y rutenio, y X es un ion de carga opuesta y S es un ligando, a está comprendido entre 0,5 y 3 y b y c, cada uno independientemente, están comprendidos entre 0 y 2, **caracterizado** porque L es un ligando quiral de fórmula (I),

50



55 donde C_n junto con los dos átomos O y el átomo P forma un anillo sustituido o no sustituido con 2-4 átomos C; y R^1 y R^2 , cada uno independientemente, representan H, un grupo alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo N al cual están unidos.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual un compuesto olefínicamente insaturado, una cetona o una imina se somete a una hidrogenación (transferencia) asimétrica.

60 10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual C_n representa una cadena quiral C4 que tiene sustancialmente una sola configuración particular.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual C_n junto con los dos átomos O y el átomo P forma un anillo con 4 átomos C que, dos a dos, forman parte de un grupo arilo o un grupo naftilo.

65 12. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 en el cual la hidrogenación (transferencia) asimétrica se lleva a cabo en presencia de un disolvente no protílico.

ES 2 271 043 T3

13. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 en el cual la hidrogenación (transferencia) asimétrica se lleva a cabo en presencia de un líquido iónico.
14. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en el cual el donante de hidrógeno se selecciona del grupo de hidrógeno, isopropanol y una mezcla de ácido fórmico y trietilamina.
15. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-14, en el cual la hidrogenación (transferencia) asimétrica se lleva a cabo a una presión comprendida entre 0,1 y 10 MPa.
16. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-15, en el cual se hace uso de una olefina, cetona o imina que contiene un centro quiral en cualquier otro lugar de la molécula.
17. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-16, en el cual el catalizador se prepara *in situ*.
18. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en el cual el sustrato y/o el producto forman un lodo con el disolvente.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65