

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 922 331**

51 Int. Cl.:

**B01J 31/24** (2006.01)

**C07C 29/145** (2006.01)

**C07C 67/31** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2014 PCT/EP2014/054291**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2014 E 14713774 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022 EP 2964384**

54 Título: **Reacciones de hidrogenación acuosas que usan una composición de catalizar de rutenio insoluble en agua**

30 Prioridad:

**06.03.2013 EP 13157998**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**13.09.2022**

73 Titular/es:

**DUDECHEM GMBH (100.0%)  
Köpenicker Str. 325  
12555 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**JOST, SONJA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 922 331 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

Reacciones de hidrogenación acuosas que usan una composición de catalizar de rutenio insoluble en agua

5 La presente invención se refiere a un método para convertir un precatalizador de rutenio inactivo en un catalizador activo en soluciones acuosas. La presente invención se divulga adicionalmente en y por las reivindicaciones adjuntas.

10 Los enantiómeros puros se usan en la síntesis de, entre otros, productos farmacéuticos, agroquímicos, sabores y fragancias. La quimio-catálisis asimétrica es un método de producción eficiente para moléculas quirales. Sin embargo, los protocolos actuales a gran escala se basan en el uso de solventes orgánicos.

15 Los complejos quirales de metales nobles en soluciones acuosas son conocidos en la técnica. Kan-To Wan et al. (Tetrahedron Asymmetry, Pergamon Press Ltd, Oxford, GB, páginas 2461-2467, 1 de enero de 1993) muestra un complejo de BINAP (binaftalendiil-bis[difenilfosfina]) de rutenio sulfonado. La WO2007104690 muestra un complejo de fosfina de rutenio. La US5827794 muestra un complejo BINAP de rutenio sulfonado.

20 La síntesis asimétrica que emplea catalizadores metálicos con ligandos quirales se describe en la US5324870, que muestra el uso de un complejo de fosfina de rutenio quiral en reacciones de hidrogenación, en Touati et al. (Tetrahedron Asymmetry, Pergamon Press Ltd, Oxford, GB, páginas 3400-3405, 27 de diciembre de 2006), que muestra reacciones de hidrogenación asimétricas catalizadas por un complejo SYNPHOS de rutenio, en Duprat et al. (Tetrahedron Letters, 44(4), páginas 823-826, 2003), que muestra un complejo SYNPHOS de rutenio, y en la WO9215400 que muestra un complejo BINAP de rutenio.

25 Los métodos conocidos para la catálisis asimétrica usan solventes orgánicos. El agua es un solvente deseable para realizar síntesis asimétricas con catalizadores de rutenio.

30 Las hidrogenaciones asimétricas catalizadas por rodio de diferentes sustratos en medios acuosos/surfactantes y/o sistemas bifásicos han sido exploradas por Grassert et al. (J. Organomet. Chem., 621, páginas 158-165, 2001) muestran un complejo de fosfina de 1,5-ciclooctadieno)bismetilalilrodio.

35 Los ligandos usados en soluciones acuosas se diferencian de los ligandos quirales convencionales, que son insolubles en agua, por la adición de grupos químicos para hacerlos solubles en agua. Esta modificación es costosa.

40 La US20070149831A1 muestra complejos de metales de transición solubles en agua y su uso en reacciones de reducción asimétrica. La US6184413B1 muestra reacciones de reducción que emplean catalizadores de rutenio coordinados con BINAP sulfonados inmovilizados en poli(etilenglicol) anhidro.

45 La capacidad de usar ligandos quirales insolubles en agua en catálisis en fase acuosa sería ventajoso. La síntesis quiral que emplea catalizadores que contienen rutenio insolubles en agua quirales en medios acuosos no se ha logrado hasta ahora.

El objetivo de la presente invención es proporcionar medios y métodos para reacciones de hidrogenación quiral en medios acuosos.

50 Se descubrió que, en condiciones de pH bajo, pueden elaborarse y usarse en medios acuosos catalizadores insolubles en agua, particularmente en ausencia de cualquier solvente orgánico, y que dicho catalizador puede activarse en medios acuosos.

55 La presente invención proporciona un método para convertir un complejo de precatalizador en un complejo de catalizador activo, en donde el complejo de precatalizador comprende un átomo de rutenio y un ligando ópticamente activo, y en donde el complejo de catalizador activo comprende el átomo de rutenio, el ligando ópticamente activo, un monohidruro y por lo menos una molécula de agua, y en donde el monohidruro y la molécula de agua están unidos a dicho átomo de rutenio, y en donde el ligando ópticamente activo es insoluble en agua. La naturaleza del enlace entre el átomo de rutenio y la molécula de agua o el monohidruro es de naturaleza covalente o coordinativa. El método de la invención comprende los pasos de proporcionar agua como un sistema de solvente de activación y disolver el complejo de precatalizador y ácido, e hidrógeno en el sistema de solvente de activación a un valor de Ph del sistema de solvente de activación igual o menor de 2.

60 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un método para convertir un complejo de precatalizador en un complejo de catalizador activo.

65 - en donde el complejo de precatalizador y el complejo de catalizador activo comprenden un átomo de rutenio y un ligando ópticamente activo que es insoluble en agua, y

- en donde el complejo de catalizador activo comprende además un monohidruro y una molécula de agua,

el método comprendiendo los pasos de:

- 5 a) proporcionar un sistema de solvente de activación que comprende por lo menos un 25% (v/v) de agua,
- b) añadir a dicho sistema de solvente de activación, particularmente disolver:

- el complejo de precatalizador,
- un solubilizante seleccionado de un surfactante que sea capaz de formar micelas en agua y que sea
- 10 resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$  o un solvente orgánico que sea miscible con agua,
- un ácido, e
- hidrógeno,

15 caracterizado porque el valor de pH final del sistema de solvente de activación es igual o menor de 2 después de la adición del ácido.

El monohidruro y la molécula de agua están unidos al átomo de rutenio.

20 Un complejo de precatalizador en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un complejo que comprende un ligando ópticamente activo que (el ligando) es insoluble en agua, un átomo de rutenio y, opcionalmente, una molécula de solvente seleccionada entre un solvente orgánico polar y agua, por lo que la molécula solvente está unida al átomo de rutenio.

25 Dicho complejo de precatalizador no es capaz de hidrogenar un enlace doble seleccionado de C=O y C=N en una molécula de sustrato; el enlace doble no puede hidrogenarse en ausencia de un monohidruro unido al átomo de rutenio; de igual manera, en un precatalizador, la molécula de solvente unida al átomo de rutenio no es sustituible por una molécula de sustrato en un sistema de solvente acuoso.

30 Un complejo de catalizador activo en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto que comprende un ligando ópticamente activo que es insoluble en agua, un átomo de rutenio, por lo menos una molécula de agua y un monohidruro unido al átomo de rutenio. Tal complejo de catalizador activo está configurado para reducir un enlace doble seleccionado de C=O y C=N en una molécula de sustrato, el monohidruro sirviendo como agente reductor. Sin pretender estar limitados por la teoría, parece que la molécula de solvente puede sustituirse por la molécula de sustrato mencionada anteriormente en un sistema de solvente acuoso, y la

35 mitad del enlace doble de la molécula de sustrato se hidrogena con el monohidruro, mientras que la otra mitad del enlace doble puede hidrogenarse mediante hidrógeno elemental disuelto en el sistema de solvente, en donde se realiza la hidrogenación. Los inventores plantean la hipótesis, de nuevo sin querer estar limitados por la teoría, de que el mecanismo subyacente implica el bloqueo del complejo catalítico por moléculas de agua a pH neutro.

40 Un ligando ópticamente activo en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto que es capaz de unirse al átomo de rutenio descrito anteriormente y se caracteriza por una actividad óptica, en donde la actividad óptica o la rotación óptica es el giro del plano de la luz polarizada linealmente a medida que la luz se desplaza a través del ligando. Por consiguiente, hay por lo menos dos formas enantioméricas del ligando ópticamente activo, en donde cada forma rota el plano de la luz en una dirección opuesta.

45 El término "insoluble en agua" en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere particularmente a una solubilidad de una entidad por debajo de 0,02 mol/l, 0,01 mol/l, 0,005 mol/l o 0,001 mol/l a 25° C.

50 Un monohidruro en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un átomo de hidrógeno con un electrón, por lo que este electrón participa en el enlace entre el átomo de hidrógeno y el átomo de rutenio, mientras que el átomo de rutenio proporciona el otro electrón del enlace.

55 Un solubilizante en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto o composición, cuya presencia aumenta la solubilidad en agua de compuestos o composiciones poco solubles o no solubles. En algunas realizaciones, el solubilizante es un surfactante no iónico o un solvente orgánico miscible con agua.

60 En algunas realizaciones, el sistema de solvente de activación comprende por lo menos ( $\geq$ ) 25% (v/v),  $\geq$  50% (v/v),  $\geq$  75% (v/v),  $\geq$  80% (v/v),  $\geq$  90% (v/v),  $\geq$  99% (v/v) o 100% (v/v) de agua.

65 En algunas realizaciones, el complejo de precatalizador comprende un monohidruro unido al complejo de rutenio. Dicho complejo de precatalizador con monohidruro unido puede convertirse en un complejo de catalizador activo mediante el método para convertir un complejo de precatalizador en un complejo de catalizador activo de acuerdo con la invención, con la excepción de que el método puede realizarse sin disolver hidrógeno en el sistema de solvente de activación.

En algunas realizaciones, el ácido se caracteriza por un valor de pKa <0.

5 En algunas realizaciones, el ácido es un ácido de hidrógeno. En algunas realizaciones, el ácido se caracteriza por la fórmula HX, en donde X es la base aniónica correspondiente.

10 En algunas realizaciones, el ácido se desprotona después de disolverse en el sistema de solvente de activación, por lo que la base aniónica correspondiente resultante del ácido se une al átomo de rutenio. La naturaleza del enlace entre el átomo de rutenio y la base aniónica correspondiente es de naturaleza covalente o coordinativa.

15 En algunas realizaciones, el ácido se selecciona del grupo compuesto de ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido perclórico, ácido perbromico, ácido fluorosulfúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico y ácido fluorobórico.

20 En algunas realizaciones, se disuelve una solución de ácido en el sistema de solvente de activación, en donde la solución de ácido se caracteriza por una concentración de ácido de 0,05 N, 0,1 N, 0,2 N, 0,3 N, 0,4 N, 0,5 N, 0,6 N, 0,7 N, 0,8 N, 0,9 N, 1 N, 1,5 N, 2 N, 2,5 N o 3 N.

En algunas realizaciones, el ligando ópticamente activo es un ligando bidentado o un ligando monodentado.

25 En algunas realizaciones, u se une n ligando bidentado al átomo de rutenio. En algunas realizaciones, se unen dos ligandos monodentados al átomo de rutenio. La naturaleza del enlace entre el átomo de rutenio y el ligando monodentado o el ligando bidentado es de naturaleza covalente o coordinativa.

30 En algunas realizaciones, el complejo catalítico se caracteriza por dos moléculas de agua unidas al átomo de rutenio.

En algunas realizaciones, el complejo de precatalizador se caracteriza por la fórmula I



en donde

- 40
- L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son independientemente entre sí un ligando monodentado ópticamente activo, o L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> juntos forman un ligando bidentado ópticamente activo,
  - S es una molécula de solvente orgánico que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y, opcionalmente, por lo menos un átomo de oxígeno o una molécula de agua.
  - R<sup>1</sup> es F, Cl, Br, I, BF<sub>4</sub>, SO<sub>3</sub>F, ClO<sub>4</sub>, SO<sub>4</sub>, NO<sub>3</sub>, actato o cimeno.
  - R<sup>2</sup> es hidrógeno (monohidruro) o R<sup>1</sup>.
- 45

50 En algunas realizaciones, la molécula de solvente orgánico se selecciona de metanol, triclorometano, diclorometano, etanol, trifluoroetanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol, n-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, n-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, hexano, heptano y octano.

En algunas realizaciones, el complejo de catalizador activo se caracteriza por la fórmula II



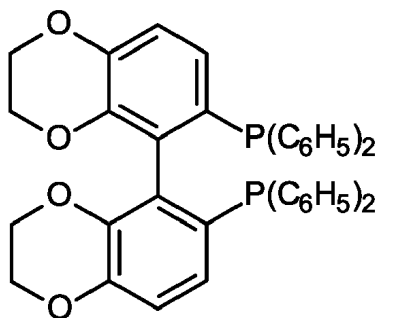
60 en donde L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente, y X es R<sup>1</sup> descrito anteriormente o la base aniónica correspondiente al ácido HX descrito anteriormente.

65 En algunas realizaciones, la molécula de agua unida al rutenio abandona el catalizador como oxonio (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>), cuando se sustituye por la molécula de sustrato.

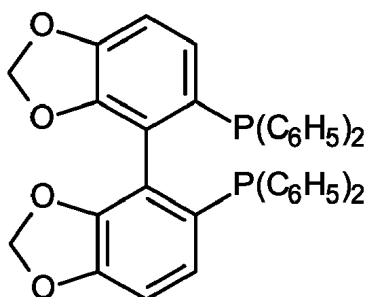
Dicho complejo de catalizador activo es adecuado para realizar un ciclo catalítico, en donde por lo menos una molécula de agua unida al átomo de rutenio se sustituye por una molécula de sustrato que comprende un enlace doble seleccionado entre C=O y C=N, uno de los compañeros del enlace doble está hidrogenado por el monohidruro unido al átomo de rutenio, el otro compañero está hidrogenado por un monohidruro de hidrógeno elemental, la molécula de sustrato hidrogenada se escinde del átomo de rutenio y se une un monohidruro al átomo de rutenio regenerando de este modo el complejo de catalizador activo.

En algunas realizaciones, el ligando ópticamente activo se selecciona del grupo compuesto de :

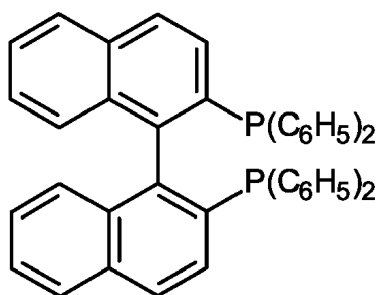
- Synphos (5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxano)



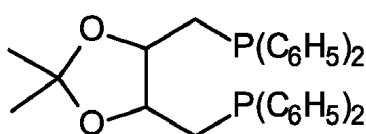
- Segphos (5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol):



- BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)

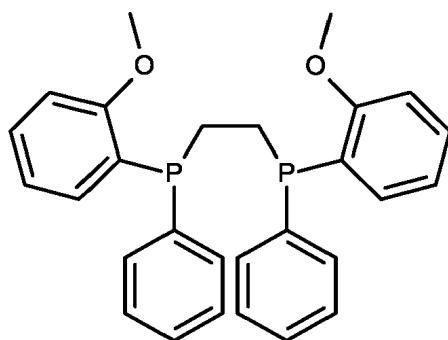


- DIOP (O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano):



- DIPAMP (etano-1,2-diilbis[(2-metoxifenil)fenilfosfano]):

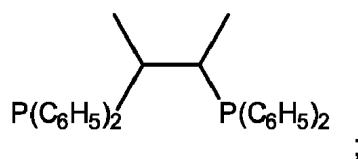
5



10

15 - CHIRAPHOS (bis(difenilfosfino)butano):

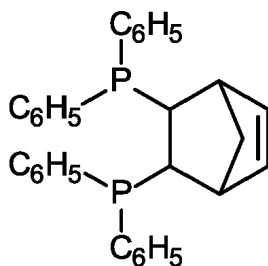
20



25

- NORPHOS ((3-difenilfosfanil-2-biciclo[2.2.1]hept-5-enil)-difenil-fosfano):

30

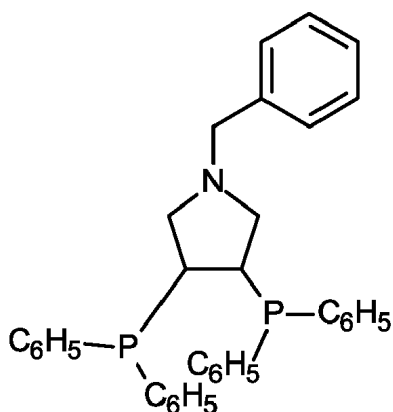


35

- DEGUPHOS ((1-bencil-4-difenilfosfanil-pirrolidin-3-il)-difenil-fosfano):

40

45



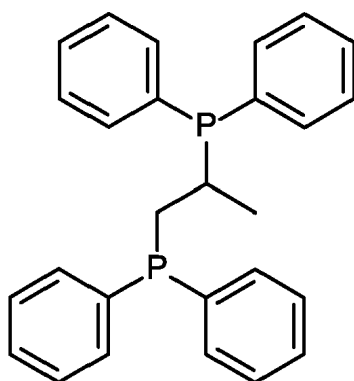
55

- PROPHOS ((2-difenilfosfanil-1-metil-etil)-difenil-fosfano):

60

65

5



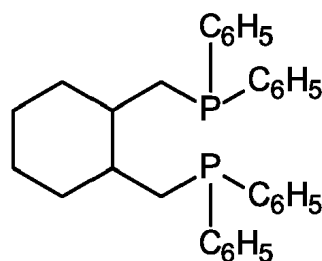
10

15

;

- DIMPC ([2-(difenilfosfanilmetil)ciclohexil]metil-difenil-fosfano):

20



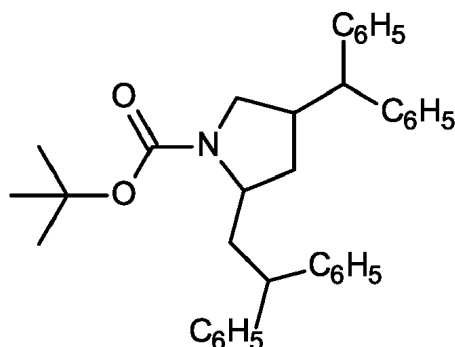
25

;

30

- BPPM (4-benzhidril-2-(2,2-difeniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo):

35



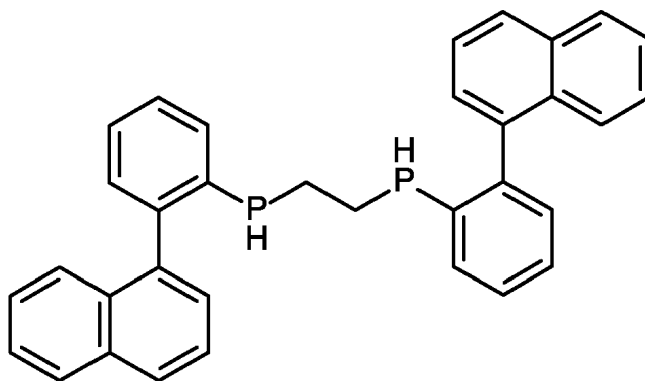
40

45

;

- BNPE ([2-(1-naftil)fenil]-[2-[2-(1-naftil)fenil]fosfaniletil]fosfano):

50



55

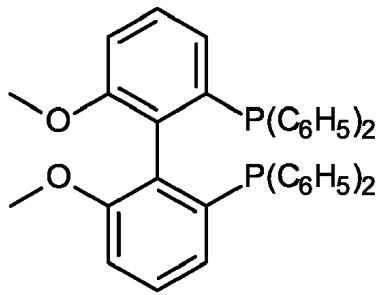
60

;

65

- MeO-BIHEP ([2-(2-difenilfosfanil-6-metoxi-fenil)-3-metoxi-fenil]-difenil-fosfano):

5

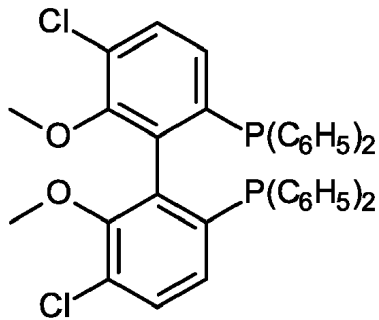


:

10

- Cl-MeO BIHEP ([4-cloro-2-(3-cloro-6-difenilfosfanil-2-metoxi-fenil)-3-metoxi-fenil]-difenil-fosfano):

15



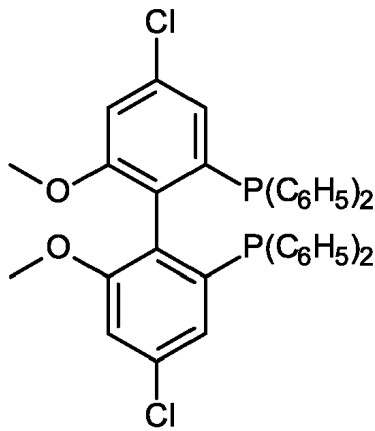
;

20

25

- Cl-MeO-BIHEP ([5-cloro-2-(4-cloro-2-difenilfosfanil-6-metoxi-fenil)-3-metoxi-fenil]-difenil-fosfano):

30



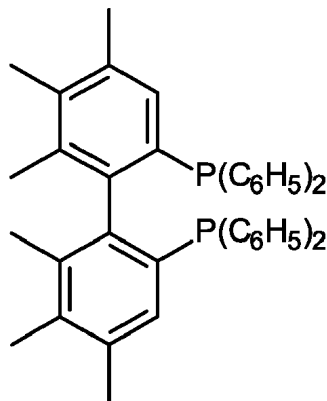
35

40

45

- HEXAFEMPO ([2-(6-difenilfosfanil-2,3,4-trimetil-fenil)-3,4,5-trimetil-fenil]-difenil-fosfano):

50



55

60

;

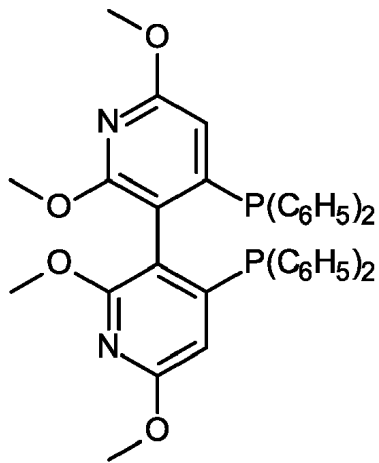
- P-PHOS ([3-(4-difenilfosfanil-2,6-dimetoxi-3-piridil)-2,6-dimetoxi-4-piridil]-difenil-fosfano):

65

5

10

15



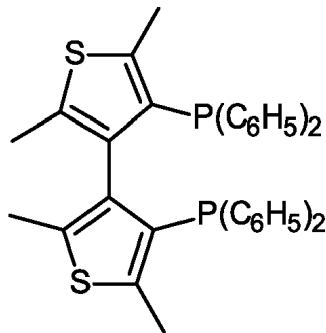
:

20

- TMBTP ([4-(4-difenilfosfanil-2,5-dimetil-3-tienil)-2,5-dimetil-3-tienil]-difenil-fosfano):

25

30



;

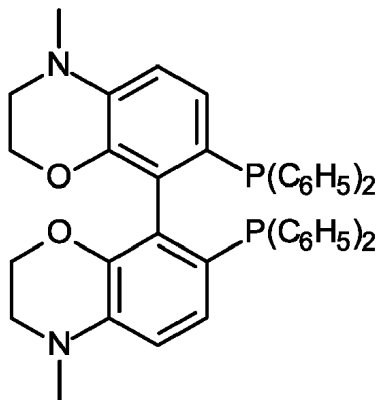
35

- SOLPHOS ([8-(7-difenilfosfanil-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il]-difenil-fosfano):

40

45

50



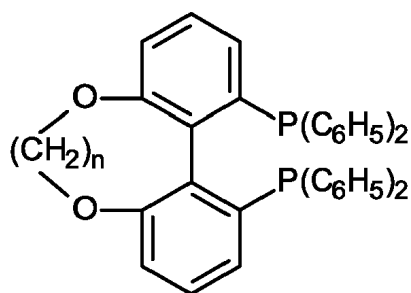
:

55

- un compuesto caracterizado por la fórmula III:

60

65



- en donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunas realizaciones, el solubilizante es un solvente orgánico polar o un surfactante que es capaz de formar micelas en agua y es resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$ .

En algunas realizaciones, el solubilizante es un surfactante no iónico, particularmente un alquilglicósido, más particularmente alquilo C9-C11 de D-glicopiranosido (N° CAS 132778-08-6, obtenido de Cognis/BASF AG).

Un surfactante en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto anfifílico que reduce la tensión superficial de un líquido, particularmente del agua.

Una micela en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un agregado esférico supramolecular de moléculas de surfactante dispersas en un líquido, particularmente en agua. Tal agregado muestra una superficie hidrófila que está en contacto con el líquido y formada por cabezas hidrófilas de las moléculas de surfactante y un núcleo lipófilo o hidrófobo que está protegido del líquido y formado por el grupo de cola lipófilo de las moléculas de surfactante.

En algunas realizaciones, el surfactante es un detergente o tensioactivo que comprende un grupo de cabeza hidrófilo y un grupo de cola lipófilo.

En algunas realizaciones, el grupo de cabeza hidrófilo es un grupo aniónico, en donde el grupo aniónico no comprende un enlace doble.

En algunas realizaciones, la cabeza hidrófila es un grupo no iónico seleccionado del grupo compuesto de alcoholes grasos, éteres alquílicos de polioxietilenglicol, éteres alquílicos de polioxipropilenglicol y glucósidos.

En algunas realizaciones, la cabeza hidrófila es un grupo catiónico seleccionado de cationes de tetraalquilamonio y amonio cuaternario.

En algunas realizaciones, el grupo de colas lipófilas consiste de hidrocarburos.

En algunas realizaciones, la cabeza lipófila se selecciona de un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>, -arilo, -heterociclilo, -heteroarilo y -carbociclilo.

El término alquilo o grupo alquilo en el contexto de la presente memoria descriptiva significa una fracción de hidrocarburo saturado, que puede ser lineal, ramificado, cíclico o cíclico con cadenas laterales lineales o ramificadas. El término alquilo incluye hidrocarburos parcialmente insaturados como propenilo. Los ejemplos son n- o isobutilo, n- o ciclohexilo, heptilo, octilo, dodecilo y octadecilo. El término alquilo puede extenderse a grupos alquilo enlazados o puenteados por heteroátomos como N, S u O.

El término arilo en el contexto de la presente memoria descriptiva significa un hidrocarburo aromático cíclico. Heteroarilo en el contexto de la presente invención son arilos que comprenden átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de heteroarilo son pirrol, 1,2- o 1,3-diazol, tiadiazol (por ejemplo, 1,2,5-, 1,2,3-), furano, tiofeno, indol y sus homólogos O- y S, indolizina o piridina.

El término heterociclilo en el contexto de la presente memoria descriptiva significa cadenas o anillos, o combinaciones de los mismos, de átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno y/o azufre que están conectados por enlaces simples o dobles. Ejemplos de fracciones heterociclilo son una fracción morfolino y una fracción piperidinilo.

El término carbociclilo en el contexto de la presente memoria descriptiva significa anillos de carbono o una combinación de cadenas y anillos de carbono que están conectados por enlaces sencillos. Ejemplos de carbociclilos son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

En algunas realizaciones, el surfactante tiene una constante de velocidad de descomposición a pH 2 de no más de  $10 \text{ s}^{-1}$ ,  $1 \text{ s}^{-1}$ ,  $0,1 \text{ s}^{-1}$ ,  $0,01 \text{ s}^{-1}$  o  $0,001 \text{ s}^{-1}$  a  $25^\circ \text{ C}$ .

5 En algunas realizaciones, el surfactante es no iónico. Un surfactante no iónico en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere particularmente a un surfactante sin grupos disociativos, particularmente sin un grupo carboxilo.

10 En algunas realizaciones, el surfactante es un alquilglicósido. Un alquilglicósido en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto que comprende una fracción de alcohol alquílico  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  como grupo de cola lipófilo y una fracción de azúcar como grupo de cabeza hidrófilo, en donde el grupo hidroxilo anomérico del azúcar y el grupo hidroxilo del alcohol forman un enlace acetalo.

15 En algunas realizaciones, el surfactante es el alquilglicósido alquilo  $\text{C}_9\text{-C}_{11}$  de D-glicopiranosido (Nº CAS 132778-08-6).

En algunas realizaciones, el grupo de cola lipófilo es una fracción de alcohol alquílico  $\text{C}_8\text{-C}_{14}$ .

En algunas realizaciones, la fracción de azúcar comprende un monosacárido o un oligosacárido.

20 En algunas realizaciones, el monosacárido se selecciona de glucosa, fructosa, manosa, ribosa, galactosa y ribulosa.

En algunas realizaciones, el oligosacárido se selecciona de sacarosa, maltosa, celobiosa o rafinosa.

25 En algunas realizaciones, el surfactante tiene un valor de concentración micelar crítica (CMC) de  $\leq 10 \text{ mM}$ , más preferiblemente  $\leq 1 \text{ mM}$ , lo más preferible  $\leq 0,25 \text{ mM}$ , en donde CMC especifica la concentración más baja del surfactante en agua a la que se forman micelas esféricas a  $25^\circ \text{ C}$  y 1 bar.

30 En algunas realizaciones, el surfactante se proporciona en el sistema de solvente de activación a una concentración igual o mayor que la concentración micelar crítica del surfactante.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para obtener una composición catalizadora, que comprende los pasos de:

35 a) proporcionar un sistema de solvente de preparación que comprenda por lo menos un 25% (v/v) de agua, y  
b) añadir al sistema de solvente de preparación, particularmente disolverlo:

- 40 - una primera composición de catalizador que comprenda un ligando ópticamente inactivo y un átomo de rutenio,
- un ligando ópticamente activo, en donde el ligando ópticamente activo sea insoluble en agua,
- un surfactante de la preparación que sea capaz de formar micelas en agua y que sea resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$ , y
- un ácido,

45 de este modo, el ligando ópticamente inactivo en la primera composición de catalizador se sustituye por el ligando ópticamente activo produciendo una segunda composición de catalizador que comprende el átomo de rutenio y el ligando ópticamente activo, caracterizada porque el valor de pH final del sistema de solvente de preparación es igual menor de 2 después de adición del ácido.

50 Una composición de catalizador en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere particularmente a un compuesto o composición que puede reducir la energía de activación de una reacción química y acelerar la reacción en por lo menos 3 órdenes de magnitud, particularmente una reacción de hidrogenación en presencia de hidrógeno elemental. Un ligando ópticamente inactivo en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto que es capaz de unirse al átomo de metal descrito anteriormente y que no tiene actividad óptica.

55 En algunas realizaciones, el ligando ópticamente inactivo se selecciona del grupo compuesto por 1,5-ciclooctadieno, acetato de acetilo, (1,5-ciclooctadien)bismetilalilo, bis(etilciclopentadienilo), bis(pentametilciclopentadienilo), p-cimeno, diacetato, norbonadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, para-

60 metadieno,  $\alpha$ -felandieno y benzol.

Los términos ligando ópticamente activo, ácido, solubilizante, surfactante y micela tienen el mismo significado que el descrito anteriormente.

65 En algunas realizaciones, el solubilizante es un solvente orgánico polar miscible en agua en un intervalo de

1 parte de solvente: 99 partes de agua a 1 parte de solvente: 5 partes de agua.

5 En algunas realizaciones, el solubilizante es un surfactante de preparación que es capaz de formar micelas en agua y resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$ .

En algunas realizaciones, el sistema de solvente de preparación comprende no más del 50% (v/v), 25% (v/v), 20% (v/v), 10% (v/v) o 1% (v/v) de solvente orgánico polar.

10 En algunas realizaciones, el sistema de solvente de preparación comprende por lo menos ( $\geq$ ) 25% (v/v),  $\geq 50\%$  (v/v),  $\geq 75\%$  (v/v)  $\geq 80\%$  (v/v),  $\geq 90\%$  (v/v),  $\geq 99\%$  (v/v) o 100% (v/v) de agua.

15 En algunas realizaciones, la segunda composición de catalizador comprende además una molécula de agua unida al átomo de rutenio. La naturaleza del enlace entre el átomo de rutenio y la molécula de agua es de naturaleza covalente o coordinativa.

En algunas realizaciones, la segunda composición de catalizador comprende dos moléculas de agua unidas al átomo de rutenio.

20 En algunas realizaciones, la segunda composición de catalizador se hace reaccionar además con hidrógeno elemental, produciendo una composición de catalizador con un monohidruro unido al átomo de rutenio. La naturaleza del enlace entre el átomo de rutenio y el monohidruro es de naturaleza covalente o coordinativa.

25 Dicha segunda composición de catalizador es adecuada para realizar un ciclo catalítico como se ha descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, el surfactante de preparación se proporciona en el sistema de solvente de preparación a una concentración igual o superior a la concentración micelar crítica del surfactante.

30 En algunas realizaciones, la segunda composición de catalizador es insoluble en agua.

En algunas realizaciones, el sistema de solvente de preparación comprende además un agente de control del pH.

35 Un agente de control del pH en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto mediante el cual puede alterarse el pH de una solución acuosa. Tal agente de control del pH puede ser un ácido, una base o una resina de intercambio iónico. Un agente de control del pH también puede ser un sistema tampón que comprende una combinación de ácidos y bases que se seleccionan de tal manera que el valor de pH de una composición que comprende el tampón cambia menos tras la adición de un ácido o una base que en una composición correspondiente sin el sistema tampón.

40 En algunas realizaciones, el surfactante de preparación tiene un valor de concentración micelar crítica (CMC) de  $\leq 10$  mM, más preferiblemente de  $\leq 1$  mM, más preferiblemente de  $\leq 0,25$  mM, en donde CMC especifica la concentración más baja del surfactante en agua en la que se forman las micelas esféricas a 25° C y 1 bar.

45 En algunas realizaciones, el surfactante de preparación es no iónico.

En algunas realizaciones, el surfactante de preparación es un alquilglucósido. El término alquilglucósido tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

50 En algunas realizaciones, el surfactante de la preparación es alquilo C9-C11 de D-glicopiranosido (N° CAS 132778-08-6, obtenido de Cognis/BASF AG).

En algunas realizaciones, el ácido se caracteriza por un valor de pKa de  $< 0$ .

55 En algunas realizaciones, el ácido es un ácido de hidrógeno.

En algunas realizaciones, el ácido se caracteriza por la fórmula HX, en donde X es la base aniónica correspondiente.

60 En algunas realizaciones, el ácido se desprotona después de disolverse en el sistema de solvente de preparación, por lo que la base aniónica correspondiente resultante del ácido se une al átomo de rutenio comprendido dentro de la segunda composición de catalizador. La naturaleza del enlace entre el átomo de rutenio y la base aniónica correspondiente es de naturaleza covalente o coordinativa.

65 En algunas realizaciones, el ácido se selecciona del grupo compuesto por ácido sulfúrico, ácido nítrico,

ácido sulfónico, ácido perclórico, ácido perbrómico, ácido fluorosulfúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico y ácido fluorobórico.

5 En algunas realizaciones, una solución de ácido se disuelve en el sistema de solvente de preparación, en donde la solución de ácido se caracteriza por una concentración de 0,1 N, 0,2 N, 0,3 N, 0,4 N, 0,5 N, 0,6 N, 0,7 N, 0,8 N, 0,9 N, 1 N, 1,5 N, 2 N, 2,5 N o 3 N.

10 De acuerdo con el tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para hidrogenar un enlace doble en una molécula de sustrato, el enlace doble seleccionándose del grupo compuesto de C=O y C=N, en donde el método comprende los pasos de:

- 15 a) proporcionar un sistema de solvente de reacción que comprenda por lo menos un 25% (v/v) de agua, hidrógeno y  
 b) disolver en el sistema de solvente de reacción un solubilizante, la molécula de sustrato y una composición de catalizador que comprenda un átomo de rutenio y un ligando ópticamente activo, en donde el ligando ópticamente activo es insoluble en agua,

caracterizado porque la hidrogenación se realiza a  $\text{pH} \leq 2$ .

20 La hidrogenación de un enlace doble en el contexto de la presente memoria descriptiva se refiere a una reacción química, en donde el enlace doble se convierte en un enlace sencillo y se añade hidrógeno a ambos componentes del enlace doble anterior.

25 En algunas realizaciones, el sustrato tiene una masa molecular de más (>) de 28, 34, 60 o 72 g/mol. En algunas realizaciones, la molécula de sustrato es una molécula orgánica que comprende por lo menos 5 átomos de una masa molecular de 12 o más, y que comprende un grupo carbonilo (ceto, aldehído) o imina.

30 Los términos composición de catalizador, solubilizante y ligando ópticamente activo tienen el mismo significado que el descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, la hidrogenación se realiza a  $\text{pH} \leq 2$  mediante la disolución adicional de un ácido en el sistema de solvente de reacción. El término ácido tiene el mismo significado que el descrito anteriormente.

35 En algunas realizaciones, el sistema de solvente de reacción comprende por lo menos el 50% (v/v), 75% (v/v), 80% (v/v), 90% (v/v), 99% (v/v) o 100% (v/v) de agua.

En algunas realizaciones, el ácido es un ácido de hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, el ácido se caracteriza por un valor de  $\text{pK}_a < 0$ .

En algunas realizaciones, el ácido se selecciona del grupo compuesto por ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido perclórico, ácido perbrómico, ácido fluorosulfúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico y ácido fluorobórico.

45 En algunas realizaciones, el solubilizante es un solvente orgánico polar o un surfactante de reacción que es capaz de formar una micela en agua y resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$ . El término surfactante tiene el mismo significado que el descrito anteriormente.

50 En algunas realizaciones, el sistema de solvente de reacción comprende no más del 50% (v/v), 25% (v/v), 20% (v/v), 10% (v/v) o 1% (v/v) de solvente orgánico polar.

En algunas realizaciones, el surfactante de reacción se proporciona en el sistema de solvente de reacción a una concentración igual o mayor que la concentración micelar crítica del surfactante.

55 En algunas realizaciones, el surfactante de reacción tiene un valor de concentración micelar crítica (CMC) de no más de 10 mM, más preferiblemente 1 mM, lo más preferible 0,25 mM, en donde CMC especifica la concentración más baja del surfactante en agua en la que se forman las micelas esféricas a 25° C y 1 bar.

60 En algunas realizaciones, el surfactante de reacción es no iónico.

En algunas realizaciones, el surfactante de reacción es un alquilglicósido. El término alquilglicósido tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

65 En una realización, el surfactante de reacción es alquilo C9-C11 de D-glicopiranósido (N° CAS 132778-08-6, obtenido de Cognis/BASF AG).

En algunas realizaciones, el surfactante de reacción es idéntico al surfactante de preparación descrito anteriormente.

5 En algunas realizaciones, la molécula de sustrato comprende por lo menos 3 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, la molécula de sustrato es soluble en la fase acuosa del sistema de solvente de reacción.

10 En algunas realizaciones, la molécula de sustrato es un compuesto alifático o cíclico, saturado o insaturado que tiene un grupo carbonilo o imina como cetonas, aldehídos, aldíminas, cetiminas, ácido de cabon o ésteres.

15 En algunas realizaciones, el sistema de solvente de reacción comprende además un agente de control del pH. El término agente de control del pH tiene el mismo significado que el descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, la hidrogenación se realiza a temperaturas entre 20° C y 200° C, preferiblemente entre 80° C y 180° C, más preferiblemente entre 100° C y 140° C, lo más preferible entre 110° C y 130° C.

20 En algunas realizaciones, el sistema de solvente de reacción no comprende solventes orgánicos.

25 En algunas realizaciones, la hidrogenación es una reacción de hidrogenación asimétrica. La hidrogenación asimétrica en el contexto de la presente memoria descriptiva significará que la adición de hidrógeno al enlace doble de una molécula de sustrato genera un nuevo centro quiral, y que la adición asimétrica da como resultado un producto de adición en exceso enantiomérico (ee) del 50%, 90% o 95%. El exceso enantiomérico se define como la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada enantiómero. Por ejemplo, un exceso enantiomérico del 90% significa un producto de adición con un 95% n/n de un enantiómero y un 5% n/n del enantiómero opuesto.

30 En algunas realizaciones, la composición de catalizador se obtiene mediante un método de acuerdo con el segundo aspecto o comprende un complejo de catalizador activo obtenido mediante un método de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

En algunas realizaciones, el método para hidrogenar un enlace doble comprende además disolver un ácido en el sistema de solvente de reacción.

35 En algunas realizaciones, el ácido es un ácido de hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, el ácido se selecciona del grupo compuesto por ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido perclórico, ácido perbrómico, ácido fluorosulfúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico y ácido fluorobórico.

En algunas realizaciones, una solución de ácido se disuelve en el sistema de solvente de reacción, en donde la solución de ácido se caracteriza por una concentración de 0,1 N, 0,2 N, 0,3 N, 0,4 N, 0,5 N, 0,6 N, 0,7 N, 0,8 N, 0,9 N, 1 N, 1,5 N, 2 N, 2,5 N o 3 N.

45 En algunas realizaciones, la molécula de sustrato se selecciona del grupo compuesto por:

- hidroxiacetona (1-hidroxiopropan-2-ona):



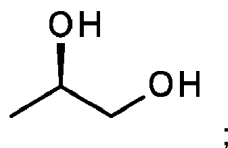
- 2,4 pentadiona:



65 En algunas realizaciones, el producto de la hidrogenación se selecciona del grupo compuesto por:

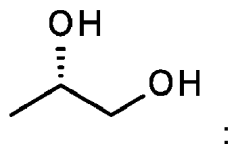
- (2R)-propano-1,2-diol:

5



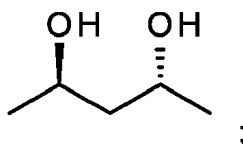
- (2S)-propano-1,2-diol:

15



- (2R,4R)-pentano-2,4-diol:

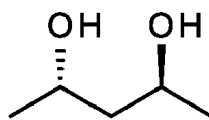
20



25

- (2S,4S)-pentano-2,4-diol:

30



35

De acuerdo con el cuarto aspecto de la invención, se proporciona una mezcla de reacción que comprende

- un sistema de solvente que comprende por lo menos un 25% de agua,
- un solubilizante,
- un complejo de catalizador activo como se especifica en el primer aspecto de la invención o una composición de catalizador como se especifica en el segundo aspecto de la invención, y
- una molécula de sustrato que comprende un enlace doble seleccionado de C=O y C=N.

40

Los términos solubilizante, surfactante, surfactante de reacción, complejo catalítico, composición de catalizador y molécula de sustrato tienen el mismo significado que el descrito anteriormente.

45

En algunas realizaciones, el sistema de solvente comprende por lo menos el 50%, por lo menos el 75% o por lo menos el 95% de agua o por lo menos el 100% de agua.

50

En algunas realizaciones, el solubilizante es un solvente orgánico polar o un surfactante de reacción como se especifica en las realizaciones anteriores.

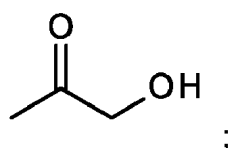
En algunas realizaciones, el sistema de solvente comprende no más del 50% (v/v), 25% (v/v), 20% (v/v), 10% (v/v) o 1% (v/v) solvente orgánico polar. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción no comprende solventes orgánicos.

55

En algunas realizaciones, la molécula de sustrato es cualquiera de

- hidroxiacetona (1-hidroxipropan-2-ona):

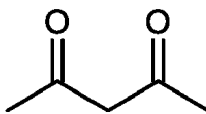
60



65

- 2,4 pentadiona:

5



10

Siempre que se haga referencia en la presente a una realización de la invención, y dicha realización solo se refiera a una característica de la invención, se pretende que dicha realización pueda combinarse con cualquier otra realización que se refiera a una característica diferente. Por ejemplo, cada realización que define un ligando ópticamente activo puede combinarse con cada realización que define S, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o X para caracterizar un grupo de complejos o composiciones de precatizador o catalizador activo de la invención o un único complejo o composición de la invención con diferentes propiedades.

15

La invención se caracteriza además, sin limitaciones, por los siguientes ejemplos, de los que pueden derivarse características, ventajas o realizaciones adicionales. Los ejemplos no limitan sino que ilustran la invención.

### Ejemplos

20

#### Método de preparación I.

25

Se disolvieron  $6,0144 \cdot 10^{-5}$  mol de (1,5-ciclooctadieno)bismetilalilrutenio y 1,1 equivalentes del ligando quiral (como, por ejemplo, SYNPHOS o SEGPPOS) en 5 ml de etanol en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2,2 equivalentes de una solución 0,18 N de ácido bromhídrico en metanol y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0001323 mol en 5 ml de etanol, lo que equivale a un valor de pH de 1,57.

#### Método de preparación II. Preparación del catalizador con ácido bromhídrico puro

30

Se disolvieron  $6,0144 \cdot 10^{-5}$  mol de (1,5-ciclooctadieno)bismetilalilrutenio y 1,1 equivalentes del ligando quiral en 5 ml de etanol en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2,2 equivalentes de solución de ácido bromhídrico 0,18 N y se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0001323 mol en 5 ml de etanol, lo que equivale a un valor de pH de 1,57.

35

#### Método de preparación III. Preparación de catalizadores sin solventes orgánicos

40

Se disolvieron 100 mg de alquilpoliglucósido en 5 ml de agua desgasificada. Se añadieron 27,5  $\mu$ l de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso. Se disolvieron  $6,0144 \cdot 10^{-5}$  mol de (1,5-ciclooctadieno)bismetilalilrutenio y 1,1 equivalentes del ligando quiral en la solución acuosa de surfactante y se agitó durante 30-50 minutos a temperatura ambiente. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,000153 mol en 5 ml de agua, lo que equivale a un valor de pH de 1,5.

#### Ejemplo comparativo 1

45

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación III, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral, se colocó en un autoclave en presencia de 50 ml de etanol, 275  $\mu$ l de una solución de solución de ácido bromhídrico al 45% en peso así como  $5,4 \cdot 10^{-3}$  mol de hidroxiacetona bajo una atmósfera de hidrógeno de 1,1 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0456 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,34. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 60° C durante 1 hora. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral (columna FS LIPODEX A). Como resultado, el rendimiento fue del 100% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

50

#### Ejemplo de trabajo 2

55

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación III, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral se colocó en un autoclave en presencia de 50 ml de agua desgasificada, 275  $\mu$ l de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 1 g de alquilpoliglucósido así como  $5,4 \cdot 10^{-3}$  mol de hidroxiacetona bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,2 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0456 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,34. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 125° C durante 6 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral (FS LIPODEX A). Como resultado, el rendimiento fue del 100% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

60

65

Ejemplo de trabajo 3

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación II, pero con (S)-SEPHOS como ligando quiral se colocó en un autoclave en presencia de 50 ml de agua desgasificada, 275 µl de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 1 g de alquilpoliglucósido así como  $5,4 \cdot 10^{-3}$  mol de hidroxiacetona bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,2 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,044 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,36. La mezcla de la reacción se agitó y calentó a 125° C durante 3 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, la conversión fue del 55% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee, con un rendimiento del 100% (es decir, 100% del 55% de los materiales de partida que se convirtieron pertenecen a la especie de producto deseada, lo que significa que no se produjeron reacciones secundarias; el producto mostró un exceso enantiomérico del 97% ee).

Ejemplo de trabajo 4

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación II, pero con (R)-SYNPHOS como ligando quiral se coloca en un autoclave en presencia de 30 ml de heptano, 20 ml de agua desgasificada, 110 µl de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 1 g de alquilpoliglucósido así como  $5,4 \cdot 10^{-3}$  mol de hidroxiacetona bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,7 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,019 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,72. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 125° C durante 3 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, el rendimiento fue del 90% y la pureza de la forma (R) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 5

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación II, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral se coloca en un autoclave en presencia de 25 ml de etanol, 30 ml de agua desgasificada, 165 µl de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 2ml de alquilpoliglucósido así como 0,51 g de hidroxiacetona en atmósfera de hidrógeno a 1,1 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,025 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,6. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 60° C durante 6 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, el rendimiento fue del 100% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 6

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación I, pero con (S)-SEPHOS como ligando quiral se colocó en un autoclave en presencia de 25 ml de etanol, 30 ml de agua desgasificada, 165 µl de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 2ml de alquilpoliglucósido así como 0,51 g de hidroxiacetona en atmósfera de hidrógeno a 1,1 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,025 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,6. La mezcla de la reacción se agitó y calentó a 60° C durante 3 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, el rendimiento fue del 100% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 7

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación III, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral se colocó en un autoclave en presencia de 25 ml de etanol, 30 ml de agua desgasificada, 165 µl de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 2ml de alquilpoliglucósido así como 0,51 g de hidroxiacetona en atmósfera de hidrógeno a 1,1 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0266 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,57. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 60° C durante 3 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, la conversión fue del 100% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 9

La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación I, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral se colocó en un autoclave en presencia de 25 ml de etanol, 30 ml de agua desgasificada, 165 µl de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 2ml de alquilpoliglucósido así como 0,51 g de hidroxiacetona en atmósfera de hidrógeno a 1,1 bar de presión. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 60° C durante 3 horas. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,025 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,6. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, la conversión fue del 91% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 9

5 La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación II, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral se coloca en un autoclave en presencia de 25 ml de etanol, 37,5 ml de agua desgasificada, 165  $\mu$ l de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 2ml de alquilpoliglucósido así como 0,428 g de hidroxiacetona en atmósfera de hidrógeno a 1,1 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,022 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,65. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 80° C durante 6 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, la conversión fue del 90% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 10

15 La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación III, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral se coloca en un autoclave en presencia de 25 ml de etanol, 37,5 ml de agua desgasificada, 165  $\mu$ l de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 2ml de alquilpoliglucósido así como 0,428 g de hidroxiacetona en atmósfera de hidrógeno a 1,1 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0236 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,63. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 80° C durante 6 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, la conversión fue del 90% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 11

25 La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación III, pero con (S)-SYNPHOS como ligando quiral, se colocó en un autoclave en presencia de 30 ml de heptano, 20 ml de agua desgasificada, 110  $\mu$ l de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 1 g de alquilpoliglucósido así como  $5,4 \cdot 10^{-3}$  mol de hidroxiacetona bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,7 bar de presión. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0455 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,34. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 125° C durante 3 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, la conversión fue del 90% y la pureza de la forma (S) del 1,2-propanodiol fue de más del 97% ee.

Ejemplo de trabajo 12

35 La solución de catalizador obtenida de acuerdo con la Preparación III, pero con (R)-SYNPHOS como ligando quiral, se colocó en un autoclave en presencia de 30 ml de heptano, 20 ml de agua desgasificada, 110  $\mu$ l de una solución de ácido bromhídrico al 45% en peso, 1 g de alquilpoliglucósido y  $5,4 \cdot 10^{-3}$  mol de 2,4-pentanodiona en una atmósfera de hidrógeno a una presión de 4,7 bar. Por tanto, la concentración final de ácido bromhídrico fue de 0,0455 mol/l, lo que equivale a un valor de pH de 1,34. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a 125° C durante 6 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se determinó el exceso enantiomérico mediante GC quiral como en el Ejemplo 1. Como resultado, la conversión fue del 90% y la pureza de la forma (R,R) del 2,4-pentanodiol fue de más del 99% ee.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para convertir un complejo de precatalizador en un complejo de catalizador activo.

- 5
- en donde dicho complejo de precatalizador y dicho complejo de catalizador activo comprenden un átomo de rutenio y un ligando ópticamente activo que es insoluble en agua, y
  - en donde dicho complejo de catalizador activo comprende un monohidruro y una molécula de agua,

dicho método comprendiendo los pasos de:

- 10
- a) proporcionar un sistema de solvente de activación que comprende por lo menos un 25% (v/v) de agua,
  - b) añadir a dicho sistema de solvente de activación
- 15
- dicho complejo de precatalizador,
  - un solubilizante seleccionado de un surfactante que sea capaz de formar micelas en agua y que sea resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$  o un solvente orgánico que sea miscible con agua,
  - un ácido, y
  - hidrógeno,

20 **caracterizado porque**

el valor de pH de dicho sistema de solvente de activación es igual o menor de 2 después de la adición de dicho ácido.

25 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho sistema de solvente de activación comprende  $\geq 50\%$  (v/v),  $\geq 75\%$  (v/v),  $\geq 80\%$  (v/v),  $\geq 90\%$  (v/v),  $\geq 99\%$  (v/v) o 100% agua.

3. Un método para obtener una composición de catalizador, que comprende los pasos de

- 30
- a) proporcionar un sistema de solvente de preparación que comprende por lo menos 25% (v/v) de agua, y
  - b) añadir a dicho sistema de solvente de preparación
- 35
- una primera composición de catalizador que comprende un ligando ópticamente inactivo y un átomo de rutenio metálico,
  - un ligando ópticamente activo, en donde dicho ligando ópticamente activo es insoluble en agua,
  - un surfactante de preparación que sea capaz de formar micelas en agua y que sea resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$ , y
  - un ácido,
- 40
- produciendo de este modo una segunda composición de catalizador que comprende dicho átomo de rutenio y dicho ligando ópticamente activo,

**caracterizado porque**

el valor de pH de dicho sistema de solvente de preparación es igual o menor de 2 después de la adición de dicho ácido.

45 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho sistema de solvente de preparación comprende  $\geq 50\%$  (v/v),  $\geq 75\%$  (v/v),  $\geq 80\%$  (v/v),  $\geq 90\%$  (v/v),  $\geq 99\%$  (v/v) o 100% de agua.

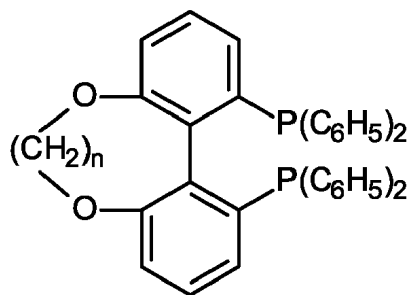
5. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde dicho surfactante de preparación es no iónico.

50 6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde dicho surfactante de preparación es alquilo C9-C11 de D-glicopiranósido.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho ligando ópticamente activo se selecciona del grupo compuesto de :

- 55
- 5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxano;
  - (5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol);
  - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;
  - O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano;
- 60
- etano-1,2-diilbis[(2-metoxifenil)fenilfosfano];
  - (bis(difenilfosfino)butano);
  - (3-difenilfosfanil-2-biciclo[2.2.1]hept-5-enil)-difenil-fosfano;
  - (1-bencil-4-difenilfosfanil-pirrolidin-3-il)-difenil-fosfano;
  - (2-difenilfosfanil-1-metil-etil)-difenil-fosfano;
- 65
- [2-(difenilfosfanilmetil)ciclohexil]metil-difenil-fosfano;

- 5
- 4-benzhidril-2-(2,2-difeniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
  - [2-(1-naftil)fenil]-[2-[2-(1-naftil)fenil]fosfaniletil]fosfano,
  - [2-(2-difenilfosfanil-6-metoxi-fenil)-3-metoxi-fenil]-difenil-fosfano;
  - [4-cloro-2-(3-cloro-6-difenilfosfanil-2-metoxi-fenil)-3-metoxi-fenil]-difenil-fosfano;
  - [5-cloro-2-(4-cloro-2-difenilfosfanil-6-metoxi-fenil)-3-metoxi-fenil]-difenil-fosfano;
  - [2-(6-difenilfosfanil-2,3,4-trimetil-fenil)-3,4,5-trimetil-fenil]-difenil-fosfano;
  - [3-(4-difenilfosfanil-2,6-dimetoxi-3-piridil)-2,6-dimetoxi-4-piridil]-difenil-fosfano;
  - [4-(4-difenilfosfanil-2,5-dimetil-3-tienil)-2,5-dimetil-3-tienil]-difenil-fosfano;
  - [8-(7-difenilfosfanil-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-il)-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il]-difenil-fosfano;
- 10
- un compuesto **caracterizado por** la fórmula III:



(III),

25

en donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

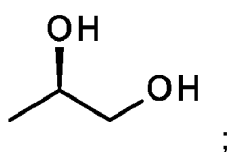
- 30
8. Un método para hidrogenar un enlace doble comprendido en una molécula de sustrato, dicho enlace doble seleccionándose del grupo compuesto por C=O y C=N, que comprende los pasos de
- 35
- a) proporcionar un sistema de solvente de reacción que comprenda por lo menos un 25% (v/v) de agua e hidrógeno, y
  - b) disolver en dicho sistema de solvente de reacción un surfactante de reacción que es capaz de formar micelas en agua y resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$ , dicha molécula de sustrato y una composición de catalizador comprendiendo un ligando ópticamente activo y un átomo de rutenio, dicho ligando ópticamente activo siendo insoluble en agua,

40

**caracterizado porque** dicha hidrogenación se realiza a  $\text{pH} \leq 2$ .

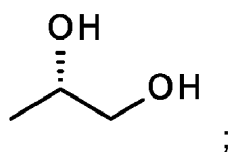
- 45
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho surfactante de reacción es un surfactante no iónico.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde dicho surfactante de reacción es alquilo C9-C11 de D-glicopiranosido.
- 50
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde dicha composición de catalizador se obtiene mediante un método como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 o comprende un complejo de catalizador obtenido mediante un método como se especifica en la reivindicación 1 o 2.
- 55
12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende además disolver un ácido en dicho sistema de solvente de reacción.
13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el producto de dicha hidrogenación se selecciona del grupo compuesto por:

- (2R)-propano-1,2-diol:



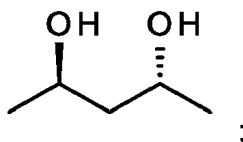
- (2S)-propano-1,2-diol:

5



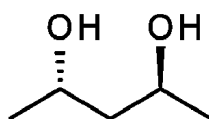
- (2R,4R)-pentano-2,4-diol:

10



- (2S,4S)-pentano-2,4-diol:

20



14. Una mezcla de la reacción que comprende

25

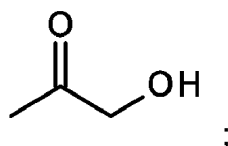
- un sistema de solvente que comprende por lo menos un 25% (v/v) de agua,
- un surfactante que es capaz de formar micelas en agua y que es resistente a la hidrólisis a  $\text{pH} \leq 2$ ,
- un complejo de catalizador activo obtenido mediante el método de la reivindicación 1, y
- una molécula de sustrato que comprende un enlace doble seleccionado de C=O y C=N.

30

15. La mezcla de la reacción de la reivindicación 14, en donde la molécula de sustrato es cualquiera de

- 1-hidroxipropan-2-ona:

35



40

- 2,4 pentadiona:

45

