

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 020 608**

51 Int. Cl.:

C07C 29/17 (2006.01)

C07C 33/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2022** **PCT/EP2022/050575**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2022** **WO22152769**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2022** **E 22701332 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 4277885**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un triol quiral**

30 Prioridad:

15.01.2021 EP 21151758

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

23.05.2025

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH y
GENENTECH, INC. (50.00%)

72 Inventor/es:

GLASS, ANNA-LENA;
HONG, ALLEN YU y
PUENTENER, KURT

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

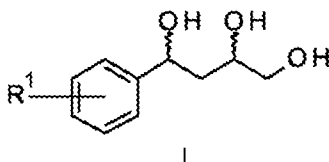
ES 3 020 608 T3

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

Procedimiento para la preparación de un triol quiral

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación del triol quiral de fórmula I



en la que

10 R¹ es hidrógeno o halógeno y

indica un enlace discontinuo (a) o un enlace en cuña (b)

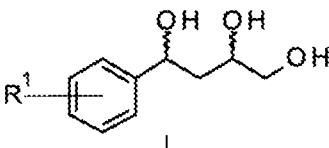
15 a)  b) 

Los trioles quirales son componentes básicos versátiles para la preparación de diversas sustancias farmacéuticas farmacéuticamente activas, tales como, por ejemplo, fármacos de estatinas (A. Lenhart, W.D. Chey, Adv. Nutr. 2017, 8(4), 587-596).

20 C. Ticozzi, A. Zanarotti, Tetrahedron Letters, 1994, 35(40), 7421-7424 describen una síntesis de trioles quirales por medio de la reducción diastereoselectiva de un precursor de hidroxiketona (S)-2 o (R)-2 con catalizadores de tipo borohidruro.

25 El objetivo de la presente invención era proporcionar un procedimiento que permitiera la preparación del triol quiral de manera escalable con alta pureza enantiomérica y rendimiento.

El objetivo se podría lograr con el procedimiento para la preparación del triol quiral de fórmula I



30 3651

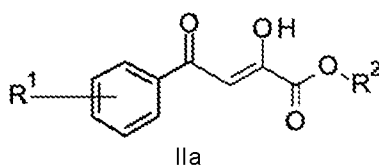
en la que

35 R¹ es hidrógeno o halógeno y

indica un enlace discontinuo (a) o un enlace en cuña (b)

40 a)  b) 

y que comprende la hidrogenación asimétrica de un compuesto de cetona de fórmula IIa



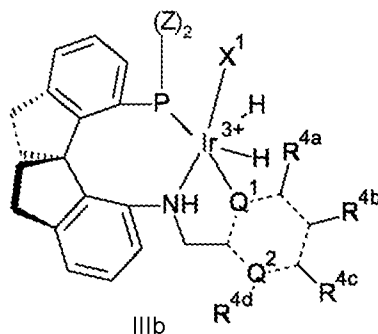
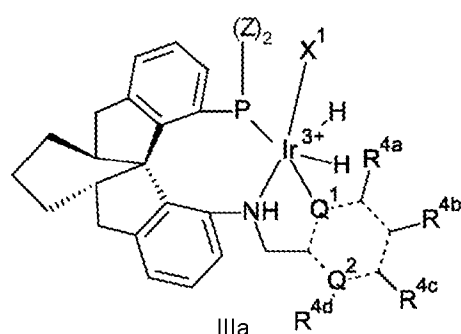
45 en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno y

R² es alquilo C₁₋₆;

con hidrógeno en presencia de un catalizador de espiro-piridilamidofosfina de iridio (catalizador de Ir-SpiroPAP) de fórmula IIIa o IIIb, o enantiómeros del mismo

5



en la que

10 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d}, independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

el anillo punteado significa un anillo aromático cuando Q¹ es nitrógeno y Q² es carbono y el anillo punteado significa un anillo de cicloalcano en el que Q¹ y Q² son azufre;

15 X¹ es un ligando coordinado o bien un contraanión seleccionado de halógeno, alcoxi C₁₋₆, tetrahalogenoborato, hexahalogenoborato, tetraquis(3,5-bis(trihalógeno-alquil C₁₋₆)fenil)borato, acetilacetato, hexahalogenofosfato, p-tolilsulfonato (OTs) o trihalogenometanosulfonato y

20 Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, halogenoalquilo C₁₋₈ o fenilo; cicloalquilo C₃₋₈, sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₈ o dialquilo C₁₋₈ fosfinilo.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados.

El término "quiral" indica la capacidad de no superposición con la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a modos de realización que son superponibles con su imagen especular. Las moléculas quirales son ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en un plano. Siempre que un centro quiral está presente en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese centro quiral se engloben por la presente invención.

El término "quiral" significa que la molécula puede existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros ópticamente puros o mezclas de diastereoisómeros.

En un modo de realización preferente de la invención, el término "quiral" indica enantiómeros ópticamente puros o diastereoisómeros ópticamente puros.

El término "estereoisómero" indica un compuesto que posee conectividad molecular y multiplicidad de enlaces idénticas, pero que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio.

El término "diastereómero" indica un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros pueden tener diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

El término "enantiómeros" indica dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

En la fórmula estructural presentada en el presente documento, un enlace discontinuo (a) indica que el sustituyente está debajo del plano del papel y un enlace en cuña (b) indica que el sustituyente está encima del plano del papel.

a) b)

El enlace en espiral (c) indica ambas opciones, es decir, un enlace discontinuo (a) o bien un enlace en cuña (b).

c) 

- 5 El término "alquilo C₁₋₈" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₈ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo o pentilo, hexilo, heptilo u octilo y sus isómeros. Preferentemente, el término indica un grupo alquilo C₁₋₆.

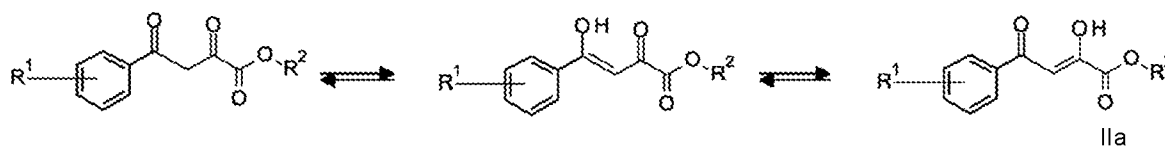
- 10 El término "cicloalquilo C₃₋₈" indica un carbociclo saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₈ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo con sus isómeros. Preferentemente, el término engloba cicloalquilo C₄₋₇, más preferentemente ciclopentilo y ciclohexilo.

- 15 El término "alcoxi C₁₋₆" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 6 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi o pentoxi o hexoxi con sus isómeros. Preferentemente, el término indica un grupo alcoxi C₁₋₄, más preferentemente el grupo metoxi.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

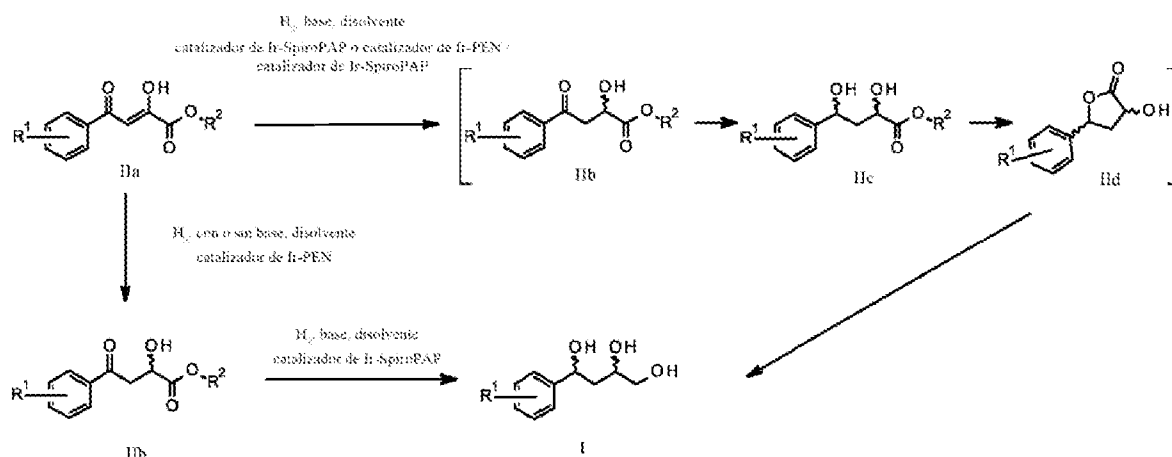
- 20 El término "halogenoalquilo C₁₋₈" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 8 átomos de carbono que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Preferentemente, el término indica halogenoalquilo C₁₋₄, más preferentemente un grupo metilo que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, tal como trifluorometilo.

- 25 La cetona de fórmula IIa se puede producir en las estructuras mesoméricas descritas en el esquema a continuación. Para mayor claridad, la fórmula IIa se usa de forma consecutiva a lo largo de esta descripción.



- 30 El procedimiento de la presente invención se puede ilustrar con el esquema 1 a continuación

Esquema 1:



- 35 y comprende los siguientes diversos modos de realización principales para la preparación del triol quiral de fórmula I.

- 40 a) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa en presencia únicamente de un catalizador de Ir-SpiroPAP.

b) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa en presencia de un catalizador de Ir-SpiroPAP formado *in situ*.

- 45 c) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa en presencia únicamente de un catalizador de Ir-PEN para formar la cetona de fórmula IIb y su posterior hidrogenación asimétrica al triol quiral de fórmula I en presencia

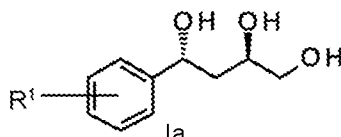
del catalizador de Ir-SpiroPAP.

d) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa en presencia de una mezcla de un catalizador de Ir-SpiroPAP y un catalizador de Ir-PEN.

e) La hidrogenación asimétrica del intermedio IIb, IIc o bien IId en presencia de un catalizador de Ir-SpiroPAP.

Los modos de realización a) a d) son preferentes, los modos de realización a), b) y d) son más preferentes y el modo de realización d) es el más preferente.

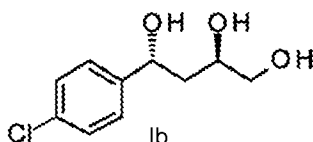
En un modo de realización preferente de la presente invención, el triol quiral tiene la fórmula Ia



en la que R¹ es como anteriormente, pero, preferentemente, representa halógeno, más preferentemente, cloro.

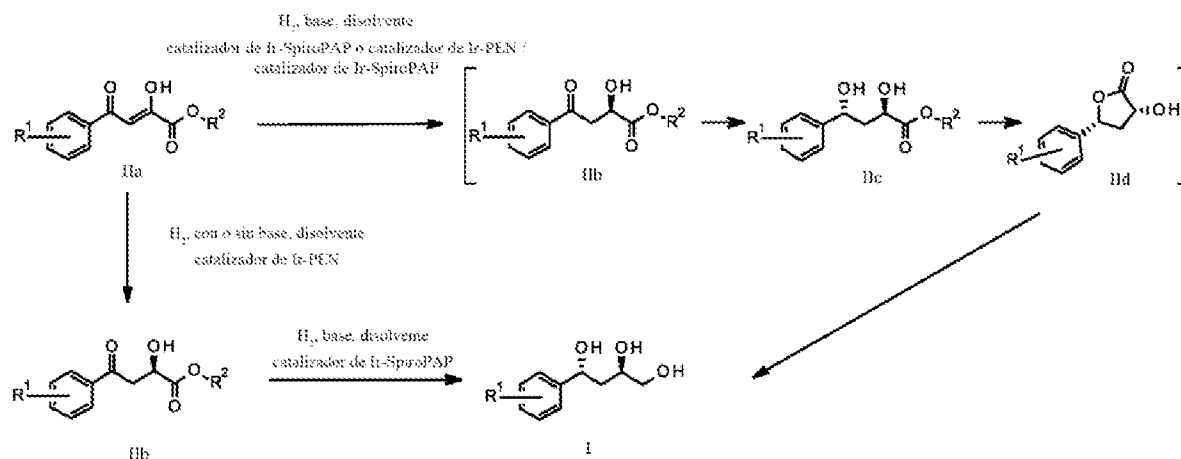
R¹ puede estar en la posición orto, meta o para del anillo de fenilo, pero, preferentemente, R¹ está en la posición para del anillo de fenilo.

En otro modo de realización preferente de la presente invención, el triol quiral tiene la fórmula Ib



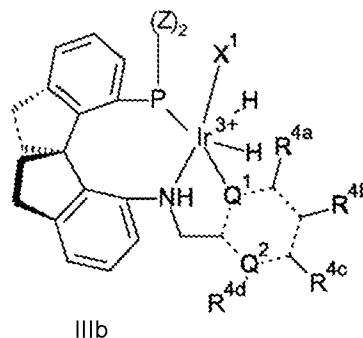
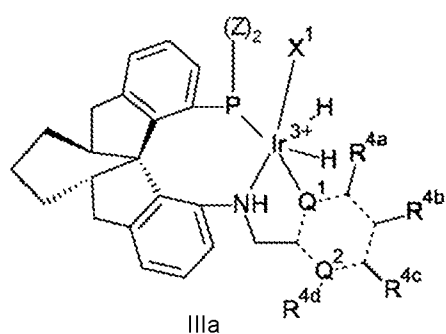
El esquema 2 ilustra un modo de realización preferente de la invención.

Esquema 2:



a) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa en presencia únicamente de un catalizador de Ir-SpiroPAP

El catalizador de espiro-piridilamidofosfina de iridio (catalizador de Ir-SpiroPAP) es de fórmula IIIa o IIIb, o enantiómeros de los mismos



en las que

- 5 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

el anillo punteado significa un anillo aromático cuando Q^1 es nitrógeno y Q^2 es carbono y el anillo punteado significa un anillo de cicloalcano en el que Q^1 y Q^2 son azufre;

- 10 X^1 es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de halógeno, alcoxi C_{1-6} , tetrahalogenoborato, hexahalogenoborato, tetraquis(3,5-bis(trihalógeno-alquil C_{1-6})fenil)borato, acetilacetato, hexahalogenofosfato, p-tolilsulfonato (OTs) o trihalogenometanosulfonato y

- 15 Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , halogenoalquilo C_{1-8} o fenilo; cicloalquilo C_{3-8} , sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-8} o dialquilo C_{1-8} fosfinilo.

En un modo de realización preferente

- 20 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

el anillo punteado significa un anillo aromático cuando Q^1 es nitrógeno y Q^2 es carbono y el anillo punteado significa un anillo de cicloalcano en el que Q^1 y Q^2 son azufre;

- 25 X^1 es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de halógeno, metoxi, tetrafluoroborato (BF_4), hexafluoroborato (BF_6), tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (barf), acetilacetato (acac), hexafluorofosfato (PF_6), p-tolilsulfonato (OTs) o trifluorometanosulfonato (OTf) y;

- 30 Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-4} o fenilo, o es cicloalquilo C_{4-7} .

En otro modo de realización preferente

- 35 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

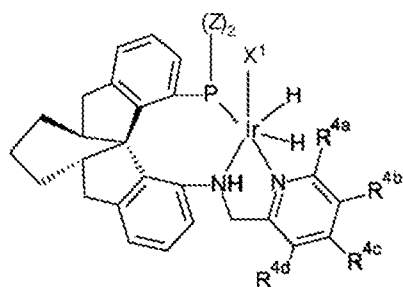
el anillo punteado significa un anillo aromático cuando Q^1 es nitrógeno y Q^2 es carbono y el anillo punteado significa un anillo de cicloalcano en el que Q^1 y Q^2 son azufre;

X^1 es halógeno;

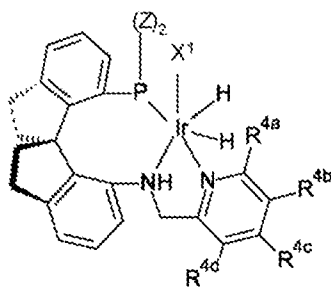
- 40 Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-4} o fenilo, o es ciclopentilo o ciclohexilo.

En otro modo de realización preferente, el catalizador de espiro-piridilamidofosfina de iridio (catalizador de Ir-SpiroPAP) se selecciona de los compuestos

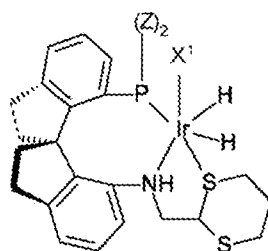
45



IIIc



IIId



IIIe

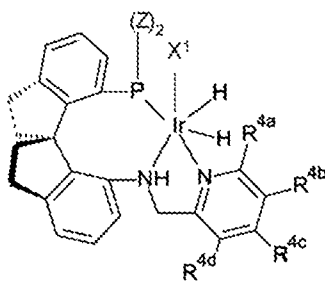
en los que;

5 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X^1 es halógeno;

10 Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-4} o fenilo, o es ciclopentilo o ciclohexilo.

En otro modo de realización preferente, el catalizador de espiro-piridilamidofosfina de iridio (catalizador de Ir-SpiroPAP) se selecciona del compuesto



IIId

en el que

20 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X^1 es un ligando seleccionado de halógeno;

Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-4} o fenilo, o es ciclopentilo o ciclohexilo,

25 más preferentemente,

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} es hidrógeno y R^{4d} es metilo;

30 X^1 es cloro y

Z es fenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-*tert*-butilfenilo, 3,5-di-*tert*-pentilfenilo, 3,5-difenilfenilo, 4-fenilfenilo, 3,5-di-trifluorometilfenilo, ciclohexilo o ciclopentilo.

35 Típicamente, los catalizadores adecuados están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Jiuzhou Pharma en China.

La hidrogenación asimétrica se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base a una presión de hidrógeno de 5 bar a 100 bar, preferentemente de 30 bar a 70 bar, y a una temperatura de reacción de 10 °C a 90 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C.

El disolvente orgánico se puede seleccionar de alcoholes alifáticos seleccionados de metanol, etanol, isopropanol, alcohol *terc*-amílico, de alcoholes sustituidos con halógeno como trifluoroetanol, de haloalcanos como diclorometano, de éteres como tetrahidrofurano o dioxano o de disolventes aromáticos como tolueno o mezclas de los mismos. También son adecuadas mezclas de alcoholes alifáticos, tales como el metanol o etanol, con agua o con dioxano. El disolvente preferente es metanol o etanol, incluso más preferente, etanol.

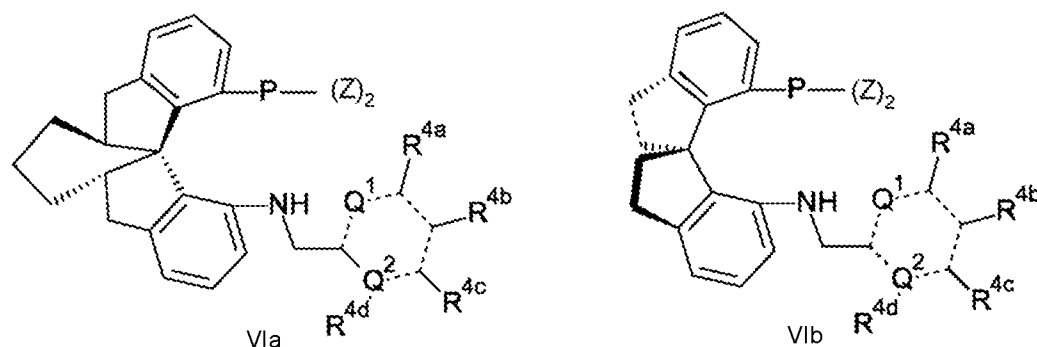
Las bases adecuadas son bases inorgánicas seleccionadas de carbonatos o hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos o fosfatos o hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos o acetatos o formiatos o bases orgánicas seleccionadas de aminas, alcoholatos alcalinos o amidinas. Normalmente, son preferentes bases orgánicas. Los representantes típicos de bases orgánicas son *terc*-butilato de potasio o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO) y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), el más preferente es DBU.

Se puede elegir convenientemente una proporción entre sustrato y catalizador en un intervalo de 100 a 10.000, preferentemente en un intervalo de 1000 a 5000.

El triol quiral de fórmula I se puede separar de la mezcla de reacción mediante evaporación del disolvente. La cristalización posterior en un disolvente adecuado, típicamente en cetonas como metil isobutil cetona o ésteres como acetato de isopropilo, produce el triol quiral de fórmula I con buenos rendimientos, alta pureza y alto exceso enantiomérico.

b) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa en presencia de un catalizador de Ir-SpiroPAP formado *in situ*.

En otro modo de realización, el catalizador de espiro-piridilamidofosfina de iridio (catalizador de Ir-SpiroPAP) de fórmula IIIa o IIIb se puede preparar *in situ* en el transcurso de la reacción de hidrogenación asimétrica juntando un complejo de precatalizador de iridio adecuado con un ligando de espiro-piridilamidofosfina de fórmula



en la que

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , Q^1 y Q^2 y Z tienen los significados como se explica anteriormente. Los compuestos de complejos de precatalizador de iridio adecuados están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich, y se pueden seleccionar, por ejemplo, de $[Ir(cod)_2]BF_4$, $[IrCl(COD)]_2$, $[Ir(acac)(COD)]$, $[Ir(OMe)(COD)]_2$, $[Ir(cod)_2]BARF$, $[Ir(cod)_2]PF_6$, en los que cod o COD tiene el significado de ciclooctadieno, $acac$ el significado de acetilacetato, $BARF$ el significado de tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato y OMe el significado de metoxi.

El compuesto de complejo de precatalizador de iridio preferente es $[IrCl(COD)]_2$.

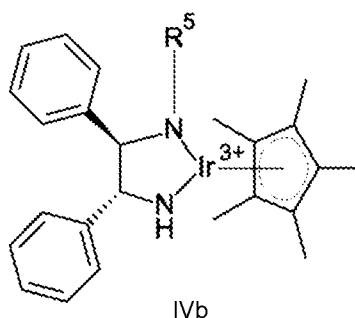
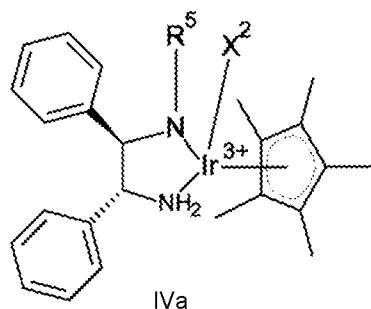
Normalmente, el compuesto de complejo de precatalizador de iridio y el ligando de espiro-piridilamidofosfina se mezclan típicamente en presencia del disolvente orgánico y la base mencionados en el modo de realización a).

Como norma, la proporción entre sustrato e iridio se ajusta entre 100 y 10.000, preferentemente entre 1000 y 5000. La proporción entre sustrato y ligando se ajusta, como normal, entre 0,5 y 1,5, preferentemente entre 0,9 y 1,1.

Las condiciones de hidrogenación asimétrica y el aislamiento del triol quiral de fórmula I se pueden elegir de otro modo como para el procedimiento del modo de realización a). También se aplican de igual modo los modos de realización preferentes descritos en el modo de realización a).

c) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa a la cetona de fórmula IIb en presencia únicamente de un catalizador de Ir-PEN y la posterior hidrogenación asimétrica al triol quiral de fórmula I en presencia del catalizador de Ir-SpiroPAP.

Los catalizadores de iridio-fenilendiamina (catalizador de Ir-PEN) son de fórmula IVa o IVb, o enantiómeros de los mismos



en las que,

R⁵ es alquil C₁₋₆ sulfonilo en el que el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno; con un grupo 7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptano-1-ilo o fenilsulfonilo, en el que el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ y

X² es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo que está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno; de halógeno, alcoxi C₁₋₆, tetrahalogenoborato, hexahalogenoborato, tetraquis(3,5-bis(trihalógeno-alquil C₁₋₆)fenil)borato, acetilacetato, hexahalogenofosfina, p-tolilsulfonato (OTs) o trihalogenometansulfonato.

En un modo de realización preferente, el catalizador de iridio-fenilendiamina (catalizador de Ir-PEN) es de fórmula IVa o IVb, o enantiómeros de los mismos, en las que R⁵ es metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptano-1-ilo; tolilsulfonilo o 1,3,5-tri-*i*-propilfenilsulfonilo;

X² es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de un grupo metilsulfonilo que está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor; de halógeno, metoxi, tetrafluoroborato (BF₄), hexafluoroborato (BF₆), tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (barf), acetilacetato (acac), hexafluorofosfato (PF₆), p-tolilsulfonato (OTs) o trifluorometanosulfonato (OTf).

En otro modo de realización preferente, el catalizador de iridio-fenilendiamina (catalizador de Ir-PEN) es de fórmula IVa, o enantiómeros del mismo, en la que,

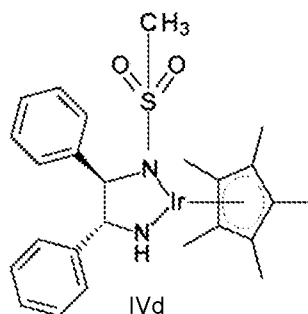
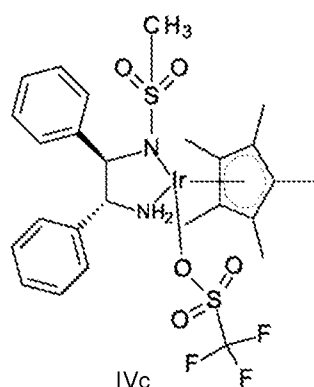
R⁵ es metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptano-1-ilo; tolilsulfonilo o 1,3,5-tri-*i*-propilfenilsulfonilo;

X² es un grupo trifluorometilsulfonil-oxi.

En otro modo de realización preferente, el catalizador de iridio-fenilendiamina (catalizador de Ir-PEN) es de fórmula IVb, o enantiómeros del mismo, en la que,

R⁵ es metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptano-1-ilo; tolilsulfonilo o 1,3,5-tri-*i*-propilfenilsulfonilo.

En otro modo de realización preferente, el catalizador de iridio-fenilendiamina (catalizador de Ir-PEN) se selecciona de compuestos de fórmula IVc e IVd



La hidrogenación asimétrica para la formación de la cetona de fórmula IIb se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico adecuado a una presión de hidrógeno de 5 bar a 100 bar, preferentemente de 30 bar a 70 bar, y a una temperatura de reacción de 10 °C a 90 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C.

El disolvente orgánico se puede seleccionar de alcoholes alifáticos seleccionados de metanol, etanol, isopropanol, alcohol *terc*-amílico, de alcoholes sustituidos con halógeno como trifluoroetanol, de haloalcanos como diclorometano, de éteres como tetrahidrofurano o dioxano o de disolventes aromáticos como tolueno o mezclas de los mismos. También son adecuadas mezclas de alcoholes alifáticos, tales como el metanol o etanol, con agua o con dioxano. El disolvente preferente es metanol o etanol, incluso más preferente, etanol.

La reacción se puede realizar sin la presencia de una base.

Sin embargo, las bases se toleran. Las bases adecuadas son bases inorgánicas seleccionadas de carbonatos o hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos o fosfatos o hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos o acetatos o formiatos o bases orgánicas seleccionadas de aminas, alcoholatos alcalinos o amidinas. Normalmente, son preferentes bases orgánicas. Los representantes típicos de bases orgánicas son *terc*-butilato de potasio o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO) y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), el más preferente es DBU.

Se puede elegir convenientemente una proporción entre sustrato y catalizador en un intervalo de 100 a 10.000, preferentemente en un intervalo de 500 a 1000.

La cetona de fórmula IIb se puede separar de la mezcla de reacción mediante evaporación del disolvente. La cristalización posterior en un disolvente adecuado, típicamente en un alcohol alifático como *i*-propanol, produce la cetona de fórmula IIb con buenos rendimientos, alta pureza y alto exceso enantiomérico. De forma alternativa, la cetona de fórmula IIb no se aísla y se hidrogena adicionalmente al triol quiral de fórmula I en presencia del catalizador de Ir-SpiroPAP.

La hidrogenación asimétrica posterior puede tener lugar de la misma manera como se describe en el modo de realización a).

d) La hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa en presencia de una mezcla de un catalizador de Ir-SpiroPAP y un catalizador de Ir-PEN.

En este modo de realización, la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de una mezcla del catalizador de Ir-SpiroPAP y un catalizador de Ir-PEN.

Típicamente, el catalizador de Ir-PEN cataliza la primera etapa de la reacción, es decir, la transformación a la cetona de fórmula IIb, más rápido y con una selectividad quiral mayor que el catalizador de Ir-SpiroPAP.

Por lo tanto, con respecto a la concentración de catalizador de los dos catalizadores, como norma se aplica una concentración mayor de catalizador de Ir-PEN.

Por lo tanto, se puede elegir convenientemente la proporción entre sustrato y catalizador de Ir-PEN en un intervalo de 100 a 10.000, preferentemente en un intervalo de 500 a 1000.

Se puede elegir convenientemente la proporción entre sustrato y catalizador de Ir-Spiro-PAP en un intervalo de 100 a 10.000, preferentemente en un intervalo de 2500 a 7500.

La hidrogenación asimétrica se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico adecuado y una base a una presión de hidrógeno de 5 bar a 100 bar, preferentemente de 30 bar a 70 bar, y a una temperatura de reacción de 10 °C a 90 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C.

El disolvente orgánico se puede seleccionar de alcoholes alifáticos seleccionados de metanol, etanol, isopropanol, alcohol *terc*-amílico, de alcoholes sustituidos con halógeno como trifluoroetanol, de haloalcanos como diclorometano, de éteres como tetrahidrofurano o dioxano o de disolventes aromáticos como tolueno o mezclas de los mismos. También son adecuadas mezclas de alcoholes alifáticos, tales como el metanol o etanol, con agua o con dioxano. El disolvente preferente es metanol o etanol, incluso más preferente, etanol.

Las bases adecuadas son bases inorgánicas seleccionadas de carbonatos o hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos o fosfatos o hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos o acetatos o formiatos o bases orgánicas seleccionadas de aminas, alcoholatos alcalinos o amidinas. Normalmente, son preferentes bases orgánicas. Los representantes típicos de bases orgánicas son *terc*-butilato de potasio o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO) y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), el más preferente es DBU.

El triol quiral de fórmula I se puede separar de la mezcla de reacción mediante evaporación del disolvente. La cristalización posterior en un disolvente adecuado, típicamente en cetonas como metil isobutil cetona o ésteres como acetato de isopropilo, produce el triol quiral de fórmula I con buenos rendimientos, alta pureza y alto exceso enantiomérico.

e) La hidrogenación asimétrica del intermedio IIb, IIc o IId en presencia únicamente de un catalizador de Ir-SpiroPAP

Típicamente, no es necesario aislar los intermedios IIb, IIc o IId y se pueden convertir directamente en el triol quiral deseado de fórmula I.

El intermedio IIb se puede preparar y aislar de acuerdo con el modo de realización c).

También el intermedio IIc o IId se puede aislar, en principio, interrumpiendo la hidrogenación en la etapa apropiada y sometiendo individualmente a la hidrogenación asimétrica con el catalizador de Ir-SpiroPAP solo o bien en presencia de una mezcla de un catalizador de Ir-SpiroPAP y un catalizador de Ir-PEN. También se pueden aplicar de igual modo las condiciones de reacción como se describe en los modos de realización previos.

Como se explica anteriormente, los modos de realización a) a d) son preferentes, los modos de realización a), b) y d) son más preferentes y el modo de realización d) es el más preferente.

Ejemplos

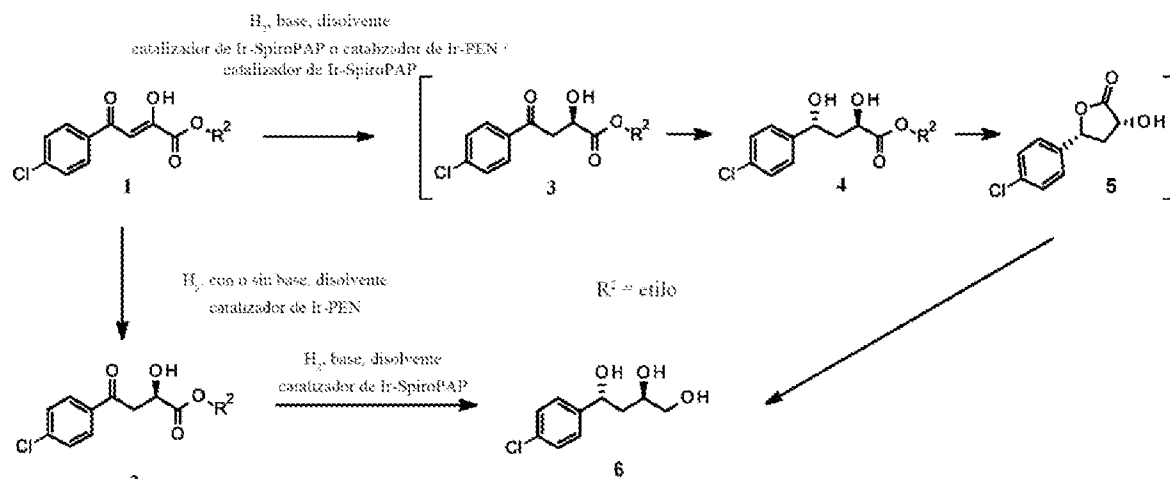
Abreviaturas:

EtOH	Etanol
iPr ₂ O	Éter diisopropílico
MeOH	Metanol
DCM	Diclorometano
Dioxano	1,4-Dioxano
iPrOH	2-Propanol
iPrOAc	Acetato de isopropilo
tAmOH	Alcohol <i>terc</i> -amílico
TFE	Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
DBU	Diazabicycloundeceno
DABCO	1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octano
MTBD	Triazabicyclodeceno
DBN	1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno
BIPY	Bipiridina
COD	Ciclooctadieno
TA	Temperatura ambiente
CDP	Control durante el procedimiento
T	Temperatura
P	Presión de hidrógeno
eq.	Equivalente
TR	Tiempo de reacción
con	Conversión

exp	Experimento
S/C	Proporción sustrato-catalizador
S/L	Proporción sustrato-ligando
S/B	Proporción sustrato-base
S/Ir	Proporción sustrato-iridio

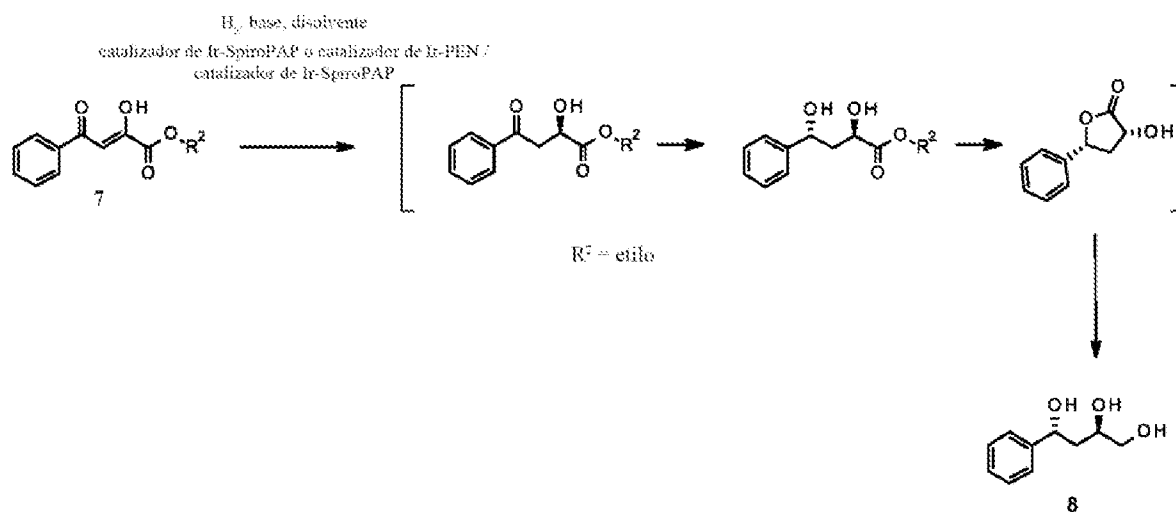
1	Éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-ceto-butíric-2-eno (Nota: los datos de espectros de RMN de ^1H de 1 en $\text{d}_6\text{-EtOH}$ o CD_2Cl_2 confirmaron que la estructura se asigna a: éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-ceto-butíric-2-eno. No se encontró ningún indicio de la presencia de éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-diceto-butírico
<i>(R)</i> - 3 = <i>(2R)</i> - 3	Éster etílico del ácido <i>(2R)</i> -4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-ceto-butírico
<i>(R,R)</i> - 4 = <i>trans</i> - <i>(2R,4R)</i> - 4	Éster etílico del ácido <i>(2R,4R)</i> -4-(4-clorofenil)-2,4-dihidroxi-butírico
<i>trans</i> - 4	mezcla de <i>(R,R)</i> - 4 y <i>(S,S)</i> - 4
<i>cis</i> - 4	mezcla de <i>(R,S)</i> - 4 y <i>(S,R)</i> - 4
<i>(R,R)</i> - 5 = <i>cis</i> - <i>(3R,5R)</i> - 5	<i>(3R,5R)</i> -5-(4-Clorofenil)-3-hidroxi-butirolactona
<i>cis</i> - 5	mezcla de <i>(R,R)</i> - 5 y <i>(S,S)</i> - 5
<i>trans</i> - 5	mezcla de <i>(R,S)</i> - 5 y <i>(S,R)</i> - 5
<i>(R,R)</i> - 4 = <i>trans</i> - <i>(2R,4R)</i> - 4	<i>(2R,4R)</i> -4-(4-Clorofenil)-butano-1,2,4-triol
<i>trans</i> - 6	mezcla de <i>(R,R)</i> - 6 y <i>(S,S)</i> - 6
<i>cis</i> - 6	mezcla de <i>(R,S)</i> - 6 y <i>(S,R)</i> - 6
7	Éster etílico del ácido 4-(fenil)-2-hidroxi-4-ceto-butíric-2-eno (Nota: los datos de espectros de RMN de ^1H de 7 en CD_2Cl_2 confirmaron que la estructura se asigna a: éster etílico del ácido 4-(fenil)-2-hidroxi-4-ceto-butíric-2-eno. No se encontró ningún indicio de la presencia de éster etílico del ácido 4-(fenil)-2-diceto-butírico
<i>(R,R)</i> - 4 = <i>trans</i> - <i>(2R,4R)</i> - 4	<i>(2R,4R)</i> -4-(Fenil)-butano-1,2,4-triol
<i>trans</i> - 8	mezcla de <i>(R,R)</i> - 8 y <i>(S,S)</i> - 8
<i>cis</i> - 8	mezcla de <i>(R,S)</i> - 8 y <i>(S,R)</i> - 8

Esquema 3a



5

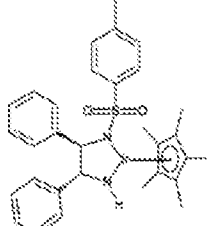
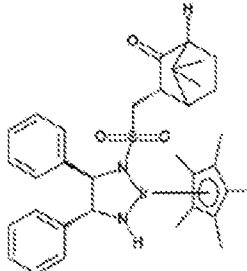
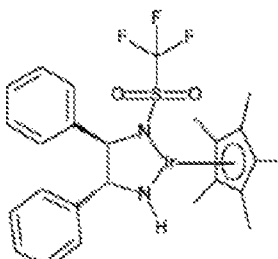
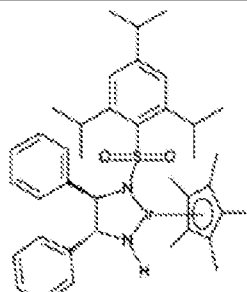
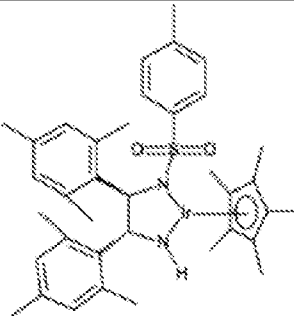
Esquema 3b

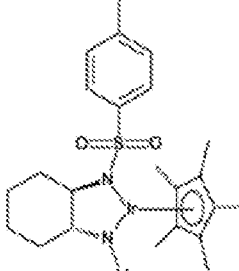
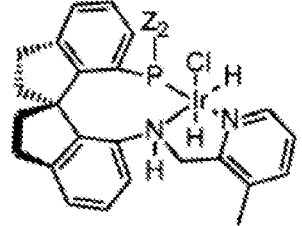
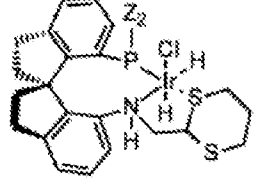
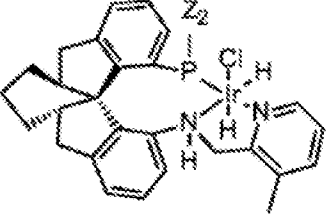
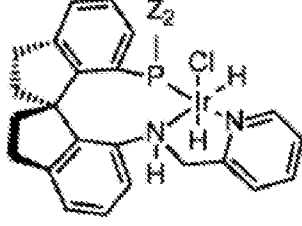
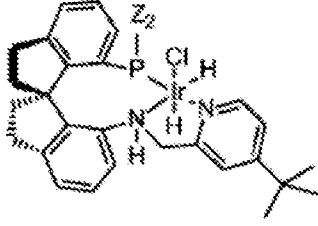
**Precatalizadores, catalizadores y ligandos:**

- 5 Se prepararon **627-630** y **6051-6056** de acuerdo con T. Ohjuma *et al. Organic Letters*, **2007**, 9, 2565.

Todos los demás (pre)catalizadores y ligandos estaban disponibles comercialmente, por ejemplo, de Strem, Sigma Aldrich, Jiuzhou Pharma.

Número	(Pre)catalizadores y ligandos Abreviatura	Estructura
627	[Ir(cp*)((S,S)-Ms-DPEN-2H)] N.º CAS 937378-51-3	
628	[Ir(cp*)((S,S)-Ms-DPEN-H)(OTf)] N.º CAS 917756-11-7	
629	[Ir(cp*)((R,R)-Ms-DPEN-2H)] N.º CAS 1263000-75-4	
630	[Ir(cp*)((R,R)-Ms-DPEN-H)(OTf)] N.º CAS 1201686-18-1	

	(Pre)catalizadores y ligandos	
Número	Abreviatura	Estructura
6051	$[\text{Ir}(\text{cp}^*)((R,R)\text{-Ts-DPEN-2H})]$ N.º CAS 401479-02-5	
6052	$[\text{Ir}(\text{cp}*)((R,R,R)\text{-Cs-DPEN-2H})]$ N.º CAS 895579-52-9	
6053	$[\text{Ir}(\text{cp}*)((S,S)\text{-TFMs-DPEN-2H})]$ N.º CAS 1807637-08-6	
6054	$[\text{Ir}(\text{cp}*)((S,S)\text{-TIPBs-DPEN-2H})]$ N.º CAS 1073339-77-1	
6055	$[\text{Ir}(\text{cp}*)((S,S)\text{-Ts-1,3,5-MeDPEN-2H})]$ N.º CAS 2376389-13-6	

Número	(Pre)catalizadores y ligandos Abreviatura	Estructura
6056	[Ir(cp*)((<i>R,R</i>)-Ts-DACH-2H)] N.º CAS 1099830-96-2	 The structure shows an iridium center coordinated to a chiral ferrocenyl phosphine ligand (cp*) and a chiral diamine ligand (DACH-2H) which is substituted with a tosyl (Ts) group.
680	[IrClH ₂ ((<i>S</i>)-DTB-SpiroPAP-3-Me)] N.º CAS 1418483-59-6 Disponible de Jiuzhou Pharma, CN N.º de catálogo JZ-S033-2	 The structure shows an iridium center coordinated to a chloride ligand, two hydride ligands, and a chiral ferrocenyl phosphine ligand (DTB-SpiroPAP-3-Me). Z = 3,5- ^t Bu ₂ -C ₆ H ₃
682	[IrClH ₂ ((<i>S</i>)-DTB-SpiroSAP)] N.º CAS no disponible Disponible de Jiuzhou Pharma, CN N.º de catálogo JZ-S034-2	 The structure shows an iridium center coordinated to a chloride ligand, two hydride ligands, and a chiral ferrocenyl phosphine ligand (DTB-SpiroSAP). Z = 3,5- ^t Bu ₂ -C ₆ H ₃
6046	[IrClH ₂ ((<i>S,S,S</i>)-DTB-PSpiroPAP-3-Me)] N.º CAS no disponible Disponible de Jiuzhou Pharma, CN N.º de catálogo JZ-S036-1	 The structure shows an iridium center coordinated to a chloride ligand, two hydride ligands, and a chiral ferrocenyl phosphine ligand (DTB-PSpiroPAP-3-Me). Z = 3,5- ^t Bu ₂ -C ₆ H ₃
6048	[IrClH ₂ ((<i>S</i>)-DTB-SpiroPAP)] N.º CAS no disponible Disponible de Jiuzhou Pharma, CN N.º de catálogo no disponible	 The structure shows an iridium center coordinated to a chloride ligand, two hydride ligands, and a chiral ferrocenyl phosphine ligand (DTB-SpiroPAP). Z = 3,5- ^t Bu ₂ -C ₆ H ₃
6049	[IrClH ₂ (<i>R</i>)-DTB-SpiroPAP-4- ^t Bu)] N.º CAS no disponible Disponible de Jiuzhou Pharma, CN N.º de catálogo no disponible	 The structure shows an iridium center coordinated to a chloride ligand, two hydride ligands, and a chiral ferrocenyl phosphine ligand (DTB-SpiroPAP-4- ^t Bu). Z = 3,5- ^t Bu ₂ -C ₆ H ₃

(Pre)catalizadores y ligandos		
Número	Abreviatura	Estructura
6050	$[\text{IrClH}_2((R)\text{-DTB-SpiroPAP-6-Me})]$ N.º CAS no disponible Disponible de Jiuzhou Pharma, CN N.º de catálogo no disponible	 $Z = 3,5\text{-}^t\text{Bu}_2\text{-C}_6\text{H}_3$
1508	$(S)\text{-DTB-SpiroPAP-3-Me}$ N.º CAS no disponible Disponible de Jiuzhou Pharma, CN N.º de catálogo JZ-S022-2	 $Z = 3,5\text{-}^t\text{Bu}_2\text{-C}_6\text{H}_3$
600	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ N.º CAS 35138-23-9	
601	$[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ N.º CAS 12112-67-3	
650	$[\text{Ir}(\text{acac})(\text{COD})]$ N.º CAS 12154-84-6	
657	$[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ N.º CAS 12148-71-9	

Procedimientos analíticos

a) Procedimiento de CL aquiral para determinar la conversión y purezas de 1, 3 y los isómeros *cis* y *trans* de 4-6

5

Fase estacionaria	Kinetex® (2,6 µm PFP 100 Å, columna de CL 50 x 4,6 mm)
Eluyente:	A) Acetonitrilo B) H ₂ O + acetonitrilo al 5 % D) Tampón TBAHS (1 g de TBAHS en 800 ml de acetonitrilo y 200 ml de H ₂ O). Programa de bombeo (gradiente): 10 A: 80 B: 10 D → 80 A: 10 B: 10 D
Tiempo de desarrollo:	16 min
Caudal:	1 ml/min
Temperatura del horno de columna	40 °C
Volumen de inyección:	5 µl
Detección:	DAD 210 nm

Tiempos de retención:	1 , 13,23 min; 3 , 6,91 min; <i>trans</i> - 4 , 6,04 min; <i>cis</i> - 4 , 5,73 min; <i>trans</i> - 5 , 5,49 min; <i>cis</i> - 5 , 5,19 min; <i>trans</i> - 6 , 2,40 min; <i>cis</i> - 6 , 2,18 min
-----------------------	---

b) Procedimiento de CL quiral para determinar la pureza enantiomérica de 3

Fase estacionaria:	Daicel Chiralpak IC-3, L = 150 mm, DI = 4,6 mm, 3,0 µm
Eluyente:	A) H ₂ O + acetonitrilo al 5 % B) Acetonitrilo C) 6,25-6,35 g de formiato de amonio en 950,0 ml de agua ajustada a pH 9,0 con solución de hidróxido de amonio (25 %) + 50,0 ml de acetonitrilo, programa de bombeo (isocrático): 60 A: 30 B: 10 C
Tiempo de desarrollo:	20 min
Caudal:	1 ml/min
Temperatura del horno de columna:	30 °C
Volumen de inyección:	2,5 µl
Detección:	DAD 254 nm
Tiempos de retención:	(S)- 3 , 10,60 min; (R)- 3 , 12,20 min

5 c) Procedimiento de CL quiral para determinar las purezas enantioméricas de 3, 4, 5 y 6

Fase estacionaria:	Daicel Chiralpak IB-N; L = 150 mm, DI = 4,6 mm, 3,0 µm
Eluyente:	A) CO ₂ B) Isopropanol, programa de bombeo (isocrático): 90 A: 10 B
Tiempo de desarrollo:	9 min
Caudal:	3 ml/min
Temperatura del horno de columna:	20 °C
Volumen de inyección:	5 µl
Detección:	DAD 220 nm
Tiempos de retención:	1 , 1,19 min; (R)- 3 , 1,85 min; (S)- 3 , 1,95 min; (R,R)- 4 , 2,24 min; (S,S)- 4 , 2,58 min; (R,S)- 4 , 3,09 min; (S,R)- 4 , 3,93 min; (R,R)- 5 , 3,08 min; (S,S)- 5 , 3,92 min; (R,S)- 5 , 2,33 min; (S,R)- 5 , 2,33 min; (R,R)- 6 , 5,11 min; (S,S)- 6 , 5,78 min; (R,S)- 6 , 6,37 min; (S,R)- 6 , 6,95 min

1. Preparación de (R)-3 por medio de hidrogenación asimétrica de 1

10 Ejemplo 1.1

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (20,0 g, 78,5 mmol), **630** (60,2 mg, 78,3 x 10⁻⁶ mol, S/C 1000) y EtOH (200 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno, se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomaron muestras de reacción después de 1 h (conversión de un 50 %) y 2 h (conversión >99,9 %) para seguir el progreso de la reacción. Después de un tiempo de reacción total de 2,5 h, se ventiló la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (20 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar (R)-**3** bruto (19,9 g) con una pureza de un 96,7 % en área y un 94,3 % de ee. Se detectó un 0,9 % de *trans*-**4** como impureza importante (nota: *trans*-**4** demostró tener una estabilidad limitada y se convirtió gradualmente durante la manipulación y el almacenamiento en *trans*-**5**).

Después, se disolvió (R)-**3** bruto (5,00 g) en iPr₂O (25 ml) a 60 °C. Se dejó enfriar la solución transparente a 0 °C en 6 h y se agitó a esta temperatura durante otras 1,5 h. Se filtraron los cristales blancos formados, se lavaron con 9 ml de iPr₂O helado y se secaron durante 1 h a 40 °C a vacío (10 mbar) para dar (R)-**3** puro (4,15 g, rendimiento del 82 %) con una pureza de un 99,9 % en área y un 99,6 % de ee.

Datos analíticos para 3

CL-EM IEN (m/z): 256,0 [M⁺]

RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,50 (m, 3H), 4,65 (td, J = 5,8, 3,8 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Datos analíticos para trans-4

CG-EM IEN (m/z): 258,0 [M⁺]

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ ppm 7,35-7,38 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H), 5,44 (s an., 2H), 4,73 (d an., J = 9,6 Hz, 1H), 4,25 (d an., J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53-1,78 (m, 1H), 1,45-1,99 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

5 Ejemplo 1.2:

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (20,0 g, 78,5 mmol), **629** (48,4 mg, 78,3 x 10⁻⁶ mol, S/C 1000) y EtOH (200 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno, se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomó una muestra de reacción después de 3,5 h (conversión de un 98 %) para seguir el progreso de la reacción. Después de un tiempo de reacción total de 4 h, se ventiló la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (20 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar (*R*)-**3** bruto (20,0 g) con una pureza de un 94 % en área y un 94,5 % de ee. Se detectó un 1,3 % de *trans*-**4** como impureza importante. Después, se disolvió (*R*)-**3** bruto (20,0 g) en iPr₂O (200 ml) a 40 °C. A continuación, se dejó enfriar la solución transparente a 0 °C en 6 h y se agitó a esta temperatura durante otras 1,5 h. Se filtraron los cristales blancos formados, se lavaron con 45 ml de iPr₂O helado y se secaron durante 1 h a 40 °C a vacío (10 mbar) para dar 15,62 g de (*R*)-**3** puro (15,62 g, rendimiento del 78 %) con una pureza de un 99,2 % en área y un 99,8 % de ee.

Ejemplos 1.3-1.6

De forma análoga al *ejemplo 1.1*, se hidrogenó **1** (0,5 g, 1,96 mmol) durante 20 h en EtOH (5 ml) y en presencia de los catalizadores enumerados en la *tabla 1* a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar de H₂.

Tabla 1:

exp	catalizador	conv	3	(<i>R</i>)- 3	<i>trans</i> - 4
		[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]
1.3	629	>99,9	90	95,0	7
1.4	6051	>99,9	95,8	95,0	2,2
1.5	6052	>99,9	94	92	1,9
1.6	6053	60	40	63 (S)	0

30 Ejemplos 1.7-1.10

De forma análoga al *ejemplo 1.1*, se hidrogenó **1** (0,25 g, 0,98 mmol) durante 2 h en EtOH (5 ml) y en presencia de los catalizadores enumerados en la *tabla 2* a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar de H₂.

Tabla 2:

exp	catalizador	conv	3	(<i>R</i>)- 3	<i>trans</i> - 4
		[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]
1.7	629	59	52	95,0	0
1.8	6054	21	9	n.d.	0
1.9	6055	9	7	n.d.	0
1.10	6056	42	38	15	0

Ejemplos 1.11-1.14

De forma análoga al *ejemplo 1.1*, se hidrogenó **1** (0,25 g, 0,98 mmol) durante 2 h en EtOH (5 ml) a 30 °C en presencia de los catalizadores (S/C 1000) y presiones iniciales de hidrógeno como se enumera en la *tabla 3*.

Tabla 3:

exp	catalizador	P	conv	3	(<i>R</i>)- 3	<i>trans</i> - 4
		[bar]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]
1.11	629	30	75	71	n.d.	0
1.12	629	50	89	87	n.d.	0
1.13	630	30	>99,9	96,5	95,7	0
1.14	630	50	>99,9	95,9	95,7	0,4

45 Ejemplos 1.15-1.20

De forma análoga al *ejemplo 1.1*, se hidrogenó **1** (0,25 g, 0,98 mmol) durante 2 h en EtOH (5 ml) a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar en presencia de diversas cantidades de catalizadores y DBU como base como se enumera en la *tabla 4*.

5 **Tabla 4:**

Exp	catalizador	S/C	DBU [eq.]	conv [%]	3 [% en área]	(<i>R</i>)- 3 [% de ee]	<i>trans</i> - 4 [% en área]
1.15	630	1000	-	>99,9	90,3	95,6	0,3
1.16	630	1000	10	95,0	94,5	96,5	0
1.17	630	500	50	>99,9	97	n.d.	1,4
1.18	630	1000	50	98,3	96,9	96,4	0
1.19	630	2000	50	56	55	n.d.	0
1.20	630	2000	-	46	46	n.d.	0

2. Preparación de (*R,R*)-**6** por medio de hidrogenación asimétrica de **1**

10 Ejemplo 2.1

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (10,0 g, 39,3 mmol), **680** (38,4 mg, 39,3 x 10⁻⁶ mol, S/C 1000), DBU (597,8 mg, 3,93 mmol, S/B 10) y EtOH (200 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Después de un tiempo de reacción total de 20 h (conversión de >99,9 %), se ventilo la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (20 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar **6** bruto (9,0 g) con una pureza de un 98,4 % en área (DBU no integrado) y una proporción *trans/cis* de 7,7. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un 98,8 % de ee.

Datos analíticos para *cis*-**5**

CG-EM IEN (m/z): 212,0 [M⁺]

RMN de ¹H (DMSO-D₆, 600 MHz): δ 7,47-7,51 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,02 (s an., 1H), 5,40 (dd, J = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 2,89 (ddd, J = 12,2, 8,2, 5,4 Hz, 1H), 1,93 (dt, J = 12,1, 11,0 Hz, 1H)

Datos analíticos para *trans*-**5**

CG-EM IEN (m/z): 212,0 [M⁺]

RMN de ¹H (DMSO-D₆, 600 MHz): δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 6,18 (d an., J = 5,2 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 7,0, 4,9 Hz, 1H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H)

Datos analíticos para *trans*-**6**

CG-EM IEN (m/z): 216,0 [M⁺]

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,40-7,31 (m, 4H), 5,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 6,5, 5,5 Hz, 2H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H).

RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 146,6, 131,3, 128,4, 127,9, 68,7, 68,6, 66,8, 44,3.

Datos analíticos para *cis*-**6**

CG-EM IEN (m/z): 216,0 [M⁺]

RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 7,31-7,34 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 4,98 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (d an., J = 2,4 Hz, 1H), 3,45-3,70 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 1,65-1,95 (m, 2H), 1,08 (s, 2H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 151 MHz) δ 142,7, 133,3, 128,7, 127,1, 73,82, 72,3, 66,7, 41,6.

55 Ejemplo 2.2

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (10,0 g, 39,3 mmol), **601**

(29,4 mg, $19,6 \times 10^{-6}$ mol, S/lr 1000), **1508** (13,2 mg, $39,3 \times 10^{-6}$ mol, S/L 1000), DBU (597,8 mg, 3,93 mmol, S/B 10) y EtOH (200 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Después de un tiempo de reacción total de 20 h (conversión de >99,9 %), se ventilo la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (20 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar **6** bruto (9,1 g) con una pureza de un 96,5 % en área (DBU no integrado) y una proporción *trans/cis* de 8,3. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *trans*-**5** (0,8 %)

Ejemplo 2.3

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (10,0 g, 39,3 mmol), **601** (29,4 mg, $19,6 \times 10^{-6}$ mol, S/lr 1000), **1508** (13,2 mg, $39,3 \times 10^{-6}$ mol, S/L 1000), K_{OT}Bu (437,6 mg, 3,93 mmol, S/B 10) y EtOH (200 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Después de un tiempo de reacción total de 42 h (conversión de >99,9 %), se ventilo la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (20 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar **6** bruto (9,0 g) con una pureza de un 84,2 % en área y una proporción *trans/cis* de 8,0. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un 98,6 % de ee.

Impureza especificada: *trans*-**5** (0,9 %)

Ejemplos 2.4-2.8

De forma análoga al *ejemplo 2.1*, se hidrogenó **1** (0,25 g, 0,98 mmol) durante 20 h en EtOH (5 ml) a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar en presencia de K_{OT}Bu ($4,9 \times 10^{-5}$ mol, S/B 20) y de los catalizadores (S/C 1000) como se enumera en la *tabla 5*.

Tabla 5:

exp	cat	conv [%]	3 [% en área]	<i>trans</i> - 4 [% en área]	<i>trans</i> - 5 [% en área]	6 [% en área]	(<i>R,R</i>)- 6 [% de ee]	6 [<i>trans/cis</i>]
2.4	682	>99,9	0	51	27	15	99,9	35
2.5	6046	85	67	0	0	0	-	-
2.6	6048	>99,9	0,3	0	1,2	93	99,9	7,8
2.7	6049	99,1	1,1	0	1,4	88	99,8	7,2
2.8	6050	77	56	0,4	0	0	-	-

Ejemplos 2.9-2.16

De forma análoga al *ejemplo 2.2*, se hidrogenó **1** (0,25 g, 0,98 mmol) durante 20 h en EtOH (5 ml) a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar en presencia de **1508** ($0,98 \times 10^{-6}$ mol, S/L 1000), presencia o ausencia de DBU ($0,98 \times 10^{-4}$ mol, S/B 10) y presencia de un precatalizador (S/lr 1000) como se enumera en la *tabla 6*.

Tabla 6:

exp	precatalizador	base	conv [%]	3 [% en área]	<i>trans</i> - 4 [% en área]	<i>trans</i> - 5 [% en área]	6 [% en área]	(<i>R,R</i>)- 6 [% de ee]	6 [<i>trans/cis</i>]
2.9	600	DBU	99,5	0	1,0	1,5	93	99,9	8,3
2.10	601	DBU	99,6	0	0	0,7	96,7	99,6	7,5
2.11	650	DBU	99,7	0	0	0,8	96,0	99,6	7,3
2.12	657	DBU	99,3	0	0	0,7	97,3	99,5	6,9
2.13	600	-	82	69	1,0	0	0	-	-
2.14	601	-	95	52	7	1,7	0	-	-
2.15	650	-	75	64	0,6	0	0	-	-
2.16	657	-	>99,9	20	70	0,5	0	-	-

Ejemplos 2.17-2.29

De forma análoga al *ejemplo 2.1*, se hidrogenó **1** (0,10 g, 0,39 mmol o 0,25 g, 0,98 mmol) durante 20 h en EtOH (2 ml para experimentos a escala de 0,10 g, resp. 4 ml para experimentos a escala de 0,25 g) a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar en presencia de **680** ($9,8 \times 10^{-7}$ mol, S/C 1000), presencia de una base (S/B 10) como se enumera en la *tabla 7*.

Tabla 7:

exp	base	conv	3	<i>trans</i> - 4	<i>trans</i> - 5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
		[%]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
2.17	-	8	6	0	0	0	-	-
2.18	KOtBu	>99,9	0	1,6	0	85	99,9	13
2.19	NaHCO ₃	79	67	2,4	0	0	-	-
2.20	DBU	>99,9	0	3,5	0	91	99,9	20
2.21	NEt ₃	>99,9	0	62	34	0,7	-	-
2.22	KH ₂ PO ₄	25	20	0	0	0	-	-
2.23	Cs ₂ CO ₃	96,7	0	0	0	85	99,6	12
2.24	NaOCHO	51	40	0	0	0	-	-
2.25	NaOAc	57	46	0	0	0	-	-
2.26	DABCO	93	86	3,4	0	0	-	-
2.27	DBN	>99,9	0	26	50	17	n.d.	38
2.28	BIPY	6	11	0	0	0	-	-
2.29	MTBD	>99,9	0	0	0,6	96,3	99,9	8,3

Ejemplos 2.30-2.42

De forma análoga al *ejemplo 2.1*, se hidrogenó **1** (0,25 g, 0,98 mmol) durante 20 h a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar en presencia de **680** ($0,98 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000 o bien $0,20 \times 10^{-6}$ mol, S/C 5000), presencia de KOtBu (0,98 mmol, S/B 10) y un disolvente o mezclas de disolventes (5 ml) como se enumera en la *tabla 8*.

Tabla 8:

exp	disolvente	S/C	conv	3	<i>trans</i> - 4	<i>trans</i> - 5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
			[%]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
2.30	EtOH	1000	>99,9	0	1,6	0	85	99,8	13
2.31	MeOH	1000	>99,9	0	0	0	92	97,0	4,0
2.32	EtOH	5000	53	14	0	0	0	-	-
2.33	MeOH	5000	68	20	5	0	0	-	-
2.34	iPrOH	5000	23	5	0	0	0	-	-
2.35	tAmOH	5000	15	2,0	0	0	0	-	-
2.36	DCM	5000	22	6	0	0	0	-	-
2.37	THF	5000	19	8	0	0	0	-	-
2.38	tolueno	5000	16	4,4	0	0	0	-	-
2.39	TFE	5000	52	16	2,9	0	0	-	-
2.40	dioxano	5000	3,8	0	0	0	0	-	-
2.41	EtOH/H ₂ O 95:5	5000	99,0	47	0	0	0	-	-
2.42	EtOH/dioxano 1:1	5000	28	6	0	0	0	-	-

Ejemplos 2.43-2.51

De forma análoga al *ejemplo 2.1*, se hidrogenó **1** (0,20 g, 0,79 mmol) durante 20 h en EtOH (5 ml) en presencia de **680** ($0,79 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000 o bien $0,16 \times 10^{-6}$ mol S/C 5000), presencia de diversas cantidades de KOtBu, diferentes temperaturas y presiones de hidrógeno iniciales, todas ellas enumeradas en la *tabla 9*.

Tabla 9:

exp	S/C	S/B	T	P	conv	3	<i>trans</i> - 4	<i>trans</i> - 5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
				[bar]	[%]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
2.43	1000	1000	30	70	30	25	0	0	0	-	-
2.44	1000	100	30	70	75	65	0	0	0	-	-

exp	S/C	S/B	T	P [bar]	conv [%]	3 [% en área]	<i>trans-4</i> [% en área]	<i>trans-5</i> [% en área]	6 [% en área]	(<i>R,R</i>)- 6 [% de ee]	6 [<i>trans/cis</i>]
2.45	1000	10	30	70	>99,9	0	0	0	87	98,8	7,3
2.46	1000	1000	60	70	85	76	0	0	0	-	-
2.47	1000	100	60	70	>99,9	0	0	0	88	97,9	7,3
2.48	1000	10	60	70	>99,9	0	0	0	8	96,5	5,2
2.49	5000	1	30	70	17	0	1,2	0	13	99,9	7,8
2.50	5000	1	30	100	16	0	1,3	0	12	99,9	8,0
2.51	5000	1	90	100	>99,9	0	4,6	0	0	-	-

Ejemplo 2.52

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 180 ml con **1** (1,00 g, 3,93 mmol), **629** (1,21 mg, $1,96 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2000), **680** (1,92 mg, $1,96 \times 10^{-6}$ mol, S/C 2000), DBU (59,8 mg, $3,93 \times 10^{-4}$ mol, S/B 10) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 10*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 10:

TR [h]	conv [%]	3 [% en área]	<i>trans-4</i> [% en área]	<i>trans-5</i> [% en área]	6 [% en área]	(<i>R,R</i>)- 6 [% de ee]	6 [<i>trans/cis</i>]
1	16	11	0	0	0	-	-
2	51	46	0,1	0	0,2	-	-
4	96,4	76	11	7	0,3	-	-
6	95,9	0,7	30	41	17	99,9	48
8	97,5	0	2,0	14	74	99,9	55
24	>99,9	0	0	0,8	98,4	99,9	14

Ejemplo 2.53

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 180 ml con **1** (1,00 g, 3,93 mmol), **629** (2,42 mg, $3,93 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000), **680** (0,77 mg, $0,79 \times 10^{-6}$ mol, S/C 5000), DBU (30,0 mg, $1,97 \times 10^{-4}$ mol, S/B 20) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 11*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 11

TR [h]	conv [%]	3 [% en área]	<i>trans-4</i> [% en área]	<i>trans-5</i> [% en área]	6 [% en área]	(<i>R,R</i>)- 6 [% de ee]	6 [<i>trans/cis</i>]
1	52	50	0	0	0	-	-
2	84	82	0,3	0	0	-	-
4	99,1	76	16	6	0	-	-
6	98,5	23	46	24	1,2	-	-
8	97,7	3,8	49	28	13	n.d.	n.d.
22	>99,9	0	0,9	2,7	94	99,9	32

Ejemplo 2.54

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 180 ml con **1** (1,00 g, 3,93 mmol), **629** (2,42 mg, $3,93 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000), **680** (0,77 mg, $0,79 \times 10^{-6}$ mol, S/C 5000), DBU (5,98 mg, $3,93 \times 10^{-5}$ mol, S/B 100) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 12*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 12:

TR	conv	3	<i>trans</i> -4	<i>trans</i> -5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
1	15	13	0	0	0	-	-
2	49	47	0	0	0	-	-
4	83	76	1,1	0	0	-	-
6	98,3	81	9	1,6	0,4	-	-
8	98,9	2,3	28	14	53	99,9	55
22	>99,9	0	0	0	98,0	99,9	16

Ejemplo 2.55

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 180 ml con **1** (1,00 g, 3,93 mmol), **630** (3,00 mg, $3,93 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 30 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 30 bar durante 4 h. Después, se liberó la presión a 1-2 bar y se volvió a colocar la autoclave en la cámara estanca donde, bajo atmósfera de argón, se abrió y se cargó con **680** (0,77 mg, $0,79 \times 10^{-6}$ mol, S/C 5000), DBU (30,0 mg, $1,97 \times 10^{-4}$ mol, S/B 20). Se selló la autoclave de nuevo y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. La reacción continuó durante 18 h a 70 bar y se calentó a 30 °C. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 13*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 13:

TR	conv	3		trans-4	trans-5	6	(R,R)-6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[trans/cis]
1	54	52	-	0	0	0	-	-
2	87	85	95	0	0	0	-	-
4	>99,9	93	95,2	0,4	0	0	-	-
6	>99,9	31	-	19	18	0,7	-	-
23	>99,9	0.8	-	23	10	56	99.9	78

Ejemplo 2.56

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 180 ml con **1** (1,00 g, 3,93 mmol), **630** (3,00 mg, $3,93 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000), **680** (0,77 mg, $0,79 \times 10^{-6}$ mol, S/C 5000), DBU (12,0 mg, $7,86 \times 10^{-5}$ mmol, S/B 50) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 30 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 30 bar durante 4 h. Después, se incrementó la presión a 70 bar y se llevó a cabo la reacción durante 19 h adicionales. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 14*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 14:

TR	conv	3		trans-4	trans-5	6	(R,R)-6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[trans/cis]
1	34	34	-	-	-	-	-	-
2	48	48	92,4	-	-	-	-	-
4	67	66	91,9	0,2	-	-	-	-
6	74	73	91,1	0,3	-	-	-	-
23	>99.9	0.9	-	3.8	0.3	92	>99.9	20

Ejemplo 2.57

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 180 ml con **1** (1,00 g, 3,93 mmol), **630** (3,00 mg, $3,93 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000), **680** (0,77 mg, $0,79 \times 10^{-6}$ mol, S/C 5000), DBU (12,0 mg, $7,86 \times 10^{-5}$ mmol, S/B 50) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar durante 23 h. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 15*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 15:

TR	conv	3		<i>trans</i> -4	<i>trans</i> -5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
1	30	30	-	-	-	-	-	-
2	62	61	92,6	-	-	-	-	-
4	96,0	91	92,7	3,9	-	-	-	-
6	>99,9	43	-	40	16	0,4	-	-
23	>99,9	-	-	-	-	98,1	>99,9	15

Ejemplo 2.58

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 180 ml con **1** (1,00 g, 3,93 mmol), **630** (3,00 mg, 3,93 x 10⁻⁶ mol, S/C 1000), **680** (0,77 mg, 0,79 x 10⁻⁶ mol, S/C 5000), DBU (30,0 mg, 1,97 x 10⁻⁴ mol, S/B 20) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar durante 23 h. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 16*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 16:

T R	conv	3		<i>trans</i> -4	<i>trans</i> -5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
1	22	19	-	-	-	-	-	-
2	88	85	94,3	1,6	-	-	-	-
4	97	77	93,6	11	4,2	-	-	-
6	>99,9	9	-	54	30	5	-	-
23	>99,9	-	-	1,7	0,4	96,2	>99,9	24

Ejemplo 2.59

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (15,0 g, 59 mmol), **630** (45,1 mg, 5,9 x 10⁻⁵ mol, S/C 1000), **680** (11,5 mg, 1,2 x 10⁻⁵ mol, S/C 5000), DBU (179,3 mg, 1,2 mmol, S/B 50) y EtOH (300 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 17*) para seguir el progreso de la reacción. Después de un tiempo de reacción total de 48 h (conversión de >99,9 %), se ventilo la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (200 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para dar **6** bruto (12,1 g, se podría lograr un mayor rendimiento si se omite el muestreo de CDP) con una pureza de un 99,4 % en área y una proporción *trans/cis* de 15. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impurezas especificadas: *cis*-**6** (6,1 %), *trans*-4 (0,2 %), *trans*-5 (0,1 %)

Después, se suspendió (*R,R*)-**6** bruto (12,1 g) en iPrOAc (100 ml) y se agitó la suspensión durante 2 h a 50 °C. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h, se filtró y los residuos de filtración se lavaron con iPrOAc helado (60 ml) en 3 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** puro (9,8 g, rendimiento del 77 %) con una pureza de un 99,5 % en área y una proporción *trans/cis* de 104. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis*-**6** (0,95 %)

Posteriormente, se disolvió (*R,R*)-**6** (9,8 g) anterior en iPrOAc (78 ml) a 90 °C. Se enfrió la solución incolora a 25 °C en 2 h, con lo que el producto comenzó a cristalizar. Se mantuvo la suspensión formada a 25 °C durante 2 h y se enfrió a 0 °C en 30 min. Se filtraron los cristales y se lavaron con iPrOAc helado (30 ml) en 2 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** cristalino de color blanquecino (9,0 g, rendimiento del 71 %; se podría lograr un rendimiento mayor si se omitiera el muestreo de CDP durante el desarrollo de la hidrogenación) con una pureza de >99,9 % en área y una proporción *trans/cis* de 713. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis*-**6** (0,14 %)

Tabla 17:

TR	conv	3		trans-4	trans-5	6	(R,R)-6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[trans/cis]
2	89	88	94	0,4	0	0	-	-
4	>99,9	85	93	11	0	0,1	-	-
6	>99,9	34	92	44	19	0,4	-	-
20	>99,9	0	-	0,9	0,2	96,4	>99,9	18
23	>99,9	0	-	0,7	0,1	97,0	>99,9	18
46	>99,9	0	-	0,2	0,1	96,8	>99,9	15

Ejemplo 2.60

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (15,0 g, 59 mmol), **630** (45,1 mg, $5,9 \times 10^{-5}$ mol, S/C 1000), **680** (11,5 mg, $1,2 \times 10^{-5}$ mol, S/C 5000), DBU (179,3 mg, 1,2 mmol, S/B 50) y EtOH (300 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 18*) para seguir el progreso de la reacción. Después de un tiempo de reacción total de 23 h (conversión de >99,9 %), se ventilo la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (200 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar **6** bruto (12,4 g, se podría lograr un mayor rendimiento si se omite el muestreo de CDP) con una pureza de un 98,7 % en área y una proporción *trans/cis* de 14. Se obtuvo (R,R)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impurezas especificadas: *cis-6* (6,5 %), *trans-4* (0,2 %), *trans-5* (0,4 %)

Después, se suspendió (R,R)-**6** bruto (12,4 g) en DCM (100 ml) y se agitó la suspensión durante 2 h a 50 °C. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h, se filtró y los residuos de filtración se lavaron con DCM helado (60 ml) en 3 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** puro (11,0 g, rendimiento del 91 %) con una pureza de un 99,8 % en área y una proporción *trans/cis* de 65. Se obtuvo (R,R)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis-6* (1,52 %)

Posteriormente, se disolvió (R,R)-**6** (11,0 g) anterior en iPrOAc (88 ml) a 90 °C. Se enfrió la solución incolora a 25 °C en 2 h, con lo que el producto comenzó a cristalizar. Se mantuvo la suspensión formada a 25 °C durante 2 h y se enfrió a 0 °C en 30 min. Se filtraron los cristales y se lavaron con iPrOAc helado (30 ml) en 2 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** cristalino de color blanquecino (9,0 g, rendimiento del 75 %; se podría lograr un rendimiento mayor si se omitiera el muestreo de CDP durante el desarrollo de la hidrogenación) con una pureza de >99,9 % en área y una proporción *trans/cis* de 713. Se obtuvo (R,R)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis-6* (0,14 %)

Tabla 18:

TR	conv	3		trans-4	trans-5	6	(R,R)-6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[trans/cis]
2	89	87	95	0,4	0	0	-	-
4	>99,9	95	93	4,5	0,1	0,2	-	-
23	>99,9	-	-	0,2	0,4	98,1	>99,9	14

Ejemplo 2.61

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 380 ml con **1** (15,0 g, 59 mmol), **630** (45,1 mg, $5,9 \times 10^{-5}$ mol, S/C 1000), **680** (11,5 mg, $1,2 \times 10^{-5}$ mol, S/C 5000), DBU (179,3 mg, 1,2 mmol, S/B 50) y EtOH (300 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Después de un tiempo de reacción total de 23 h (conversión de >99,9 %), se ventilo la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (200 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para dar **6** bruto (13,2 g) con una pureza de un 99,4 % en área y una proporción *trans/cis* de 18. Se obtuvo (R,R)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impurezas especificadas: *cis*-**6** (5,1 %), *trans*-**5** (0,3 %)

Después, se suspendió (*R,R*)-**6** bruto (13,2 g) en iPrOAc (106 ml) y se agitó la suspensión durante 2 h a 50 °C. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h, se filtró y los residuos de filtración se lavaron con iPrOAc helado (60 ml) en 3 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** puro (10,6 g, rendimiento del 83 %) con una pureza de un 99,8 % en área y una proporción *trans/cis* de 91. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis*-**6** (1,1 %)

Posteriormente, se disolvió (*R,R*)-**6** (10,6 g) anterior en iPrOAc (85 ml) a 90 °C. Se enfrió la solución incolora a 25 °C en 2 h, con lo que el producto comenzó a cristalizar. Se mantuvo la suspensión formada a 25 °C durante 2 h y se enfrió a 0 °C en 30 min. Se filtraron los cristales y se lavaron con iPrOAc helado (30 ml) en 2 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** cristalino de color blanquecino (9,8 g, rendimiento del 77 %) con una pureza de >99,9 % en área y una proporción *trans/cis* de 249. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis*-**6** (0,41 %)

Datos analíticos para *trans*-**6**

CG-EM IEN (m/z): 216,0 [M⁺]

RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,27-7,42 (m, 4H), 5,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,69-4,82 (m, 1H), 4,48 (d an., *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,20-3,31 (m, 2H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,42 (ddd, *J* = 13,9, 9,5, 2,2 Hz, 1H).

3. Preparación de (*R,R*)-**6** por medio de hidrogenación asimétrica de (*R*)-**3**

Ejemplo 3.1

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 185 ml con (*R*)-**3** (1,00 g, 3,91 mmol, calidad: un 99,9 % de ee, pureza de un 99,8 % en área), **680** (3,83 mg, 3,91 x 10⁻⁶ mol, S/C 1000) y DBU (59,5 mg, 3,91 x 10⁻⁴ mol, S/B 10) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomaron muestras de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 19*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 19:

TR	conv	<i>trans</i> - 4	<i>trans</i> - 5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
1	46	14	7	0,8	n.d.	-
2	99,2	19	19	54	99,9	84
3	>99,9	0,4	1,1	94	99,9	49
4	>99,9	0	0,2	95	99,9	40
5	>99,9	0	0	95,5	99,9	37
6	>99,9	0	95,7	95,7	99,9	38

Ejemplo 3.2-3.3

De forma análoga al *ejemplo 3.1*, se hidrogenó **3** (0,25 g, 0,98 mmol) en presencia de **680** (0,19 mg, 0,20 x 10⁻⁶ mol, S/C 5000) durante 23 h en EtOH (4 ml) a 30 °C y en presencia de DBU como base en cantidades como se enumeran en la *tabla 20*.

Tabla 20:

EXP	base	S/B	conv	<i>trans</i> - 4	<i>trans</i> - 5	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
			[%]	[% en área]	[% en área]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
3.2	DBU	20	>99,9	0,3	0,1	94	>99,9	39
3.3	DBU	50	>99,9	0,1	0,1	97,2	>99,9	36

Ejemplo 3.4

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 185 ml con (*R*)-**3** (6,0 g, 23,0 mmol,

calidad: un 99,9 % de ee, pureza de un 99,8 % en área), **680** (22,9 mg, $2,3 \times 10^{-5}$ mol, S/C 1000) y DBU (71,2 mg, $4,7 \times 10^{-4}$ mol, S/B 50) y EtOH (120 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Después de un tiempo de reacción total de 23 h (conversión de un 99,9 %), se ventiló la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (20 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar (*R,R*)-**6** bruto (5,2 g) con una pureza de un 98,7 % en área y una proporción *trans/cis* de 28. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impurezas especificadas: *cis*-**6** (3,40 %), **3** (0,10 %)

Después, se suspendió (*R,R*)-**6** bruto (5,2 g) en iPrOAc (52 ml) y se agitó la suspensión durante 2 h a 50 °C. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h, se filtró y los residuos de filtración se lavaron con iPrOAc helado (30 ml) en 3 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** puro (4,1 g, rendimiento del 81 %) con una pureza de un 99,5 % en área y una proporción *trans/cis* de 125. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis*-**6** (0,79 %)

Posteriormente, se disolvió (*R,R*)-**6** (4,1 g) anterior en iPrOAc (34 ml) a 90 °C. Se enfrió la solución incolora a 25 °C en 2 h, con lo que el producto comenzó a cristalizar. Se mantuvo la suspensión formada a 25 °C durante 2 h y se enfrió a 0 °C en 30 min. Se filtraron los cristales y se lavaron con iPrOAc helado (14 ml) en 2 porciones para dar, después del secado (25 °C, 10 mbar), **6** cristalino de color blanquecino (3,7 g, rendimiento del 73 %) con una pureza de >99,9 % en área y una proporción *trans/cis* de 586. Se obtuvo (*R,R*)-**6** con un >99,9 % de ee.

Impureza especificada: *cis*-**6** (0,17 %)

4. Preparación de (*R,R*)-**6** por medio de hidrogenación asimétrica de (*R,R*)-**5**

Ejemplo 4.1

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 185 ml con (*R,R*)-**5** (1,00 g, 4,71 mmol; calidad: un 99,9 % de ee, pureza de un 99,9 % en área), **680** (4,62 mg, $4,71 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000), DBU (71,7 mg, $4,71 \times 10^{-4}$ mol, S/B 10) y EtOH (20 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Se tomó una muestra de reacción en diferentes puntos temporales (véase la *tabla 21*) para seguir el progreso de la reacción.

Tabla 21:

TR	conv	6	(<i>R,R</i>)- 6	6
[h]	[%]	[% en área]	[% de ee]	[<i>trans/cis</i>]
1	90	82	99,9	>100
2	>99,9	98,2	99,9	>100

Ejemplo 4.2

De forma análoga al ejemplo 4.1, se hidrogenó (*R,R*)-**5** (0,25 g, 1,18 mmol; calidad: un 99,9 % de ee, pureza de un 99,9 % en área) en presencia de **680** (0,23 mg, $2,36 \times 10^{-7}$ mol, S/C 5000) y DBU (9,0 mg, $0,59 \times 10^{-4}$ mol, S/B 20) en EtOH (5 ml) para proporcionar, después de 20 h a 30 °C y una presión de hidrógeno inicial de 70 bar, (*R,R*)-**6** bruto con un 96,7 % de pureza y >99,9 % de ee (conversión de un 99 %; proporción *trans/cis* >100)

5. Preparación de (*R,R*)-**8** por medio de hidrogenación asimétrica de **7**

Ejemplo 5.1

En una cámara estanca bajo atmósfera de argón, se cargó una autoclave de 35 ml con **7** (250 mg, 1,1 mmol), **680** (1,1 mg, $1,1 \times 10^{-6}$ mol, S/C 1000), KOtBu (12,1 mg, $1,1 \times 10^{-4}$ mol, S/B 10) y EtOH (5 ml). Se selló la autoclave y se retiró de la cámara estanca con guantes, se conectó a una línea de hidrógeno y se presurizó con hidrógeno gaseoso a 70 bar y se calentó a 30 °C. Con agitación, la hidrogenación se desarrolló a una presión de hidrógeno constante de 70 bar. Después de un tiempo de reacción total de 20 h, se ventiló la autoclave y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción con ayuda de EtOH (5 ml) de la autoclave a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se evaporó la solución de reacción naranja en un rotavapor a 40 °C/10 mbar hasta un peso constante para proporcionar *trans*-**8** bruto (enantiómero mayoritario presumible: (*R,R*)-**8**, 245 mg) con una pureza por CL/EM >95 %.

Datos analíticos para *trans*-8

5

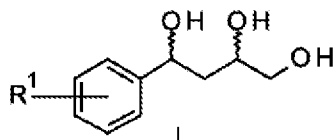
CG-EM IEN (m/z): 182,1 [M⁺]

RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 7,30-7,42 (m, 1H), 7,28-7,42 (m, 3H), 5,03 (d an., J = 3,8 Hz, 1H), 3,98 (s an., 1H), 3,44-3,64 (m, 2H), 3,03-3,44 (m, 2H), 2,38-2,86 (m, 1H), 1,72-2,03 (m, 3H)

RMN de ¹³C (CDCl₃, 151 MHz) δ ppm 144,2, 128,5, 127,5, 125,5, 71,4, 69,4, 66,8, 41,0 ppm.

REIVINDICACIONES

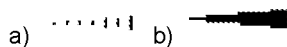
1. Procedimiento para la preparación de un triol quiral de fórmula I



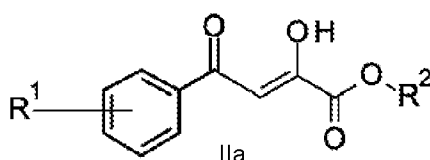
en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno y

indica un enlace discontinuo (a) o un enlace en cuña (b)



que comprende la hidrogenación asimétrica de un compuesto de cetona de fórmula IIa

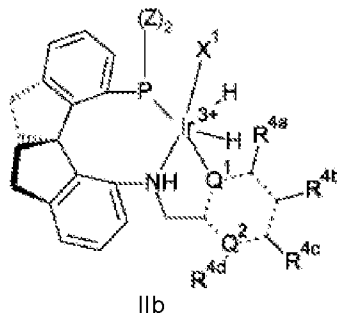
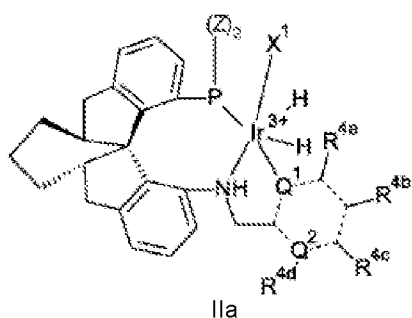


en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno y

R² es alquilo C₁₋₆;

con hidrógeno en presencia de un catalizador de espiro-piridilamidofosfina de iridio (catalizador de Ir-SpiroPAP) de fórmula IIIa o IIIb, o enantiómeros del mismo,



en la que

R⁴ᵃ, R⁴ᵇ, R⁴ᶜ y R⁴ᵈ, independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

el anillo punteado significa un anillo aromático cuando Q¹ es nitrógeno y Q² es carbono y el anillo punteado significa un anillo de cicloalcano en el que Q¹ y Q² son azufre;

X¹ es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de halógeno, alcoxi C₁₋₆, tetrahalogenoborato, hexahalogenoborato, tetraquis(3,5-bis(trihalógeno-alquil C₁₋₆)fenil)borato, acetilacetato, hexahalogénofosfato, p-tolilsulfonato (OTs) o trihalogenometanosulfonato y

Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, halogenoalquilo C₁₋₈ o fenilo; cicloalquilo C₃₋₈, sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₈ o dialquil C₁₋₈ fosfinilo.

2. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador de Ir-SpiroPAP se selecciona de los compuestos

IIIa o IIIb, o enantiómeros de los mismos,

en los que

- 5 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

el anillo punteado significa un anillo aromático cuando Q^1 es nitrógeno y Q^2 es carbono y el anillo punteado significa un anillo de cicloalcano en el que Q^1 y Q^2 son azufre;

- 10 X^1 es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de halógeno, metoxi, tetrafluoroborato (BF_4), hexafluoroborato (BF_6), tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (barf), acetilacetato (acac), hexafluorofosfato (PF_6), p-tolilsulfonato (OTs) o trifluorometanosulfonato (OTf) y;

- 15 Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-4} o fenilo, o es cicloalquilo C_{4-7} .

3. Procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el catalizador de Ir-SpiroPAP se selecciona de los compuestos IIIa o IIIb, o enantiómeros de los mismos

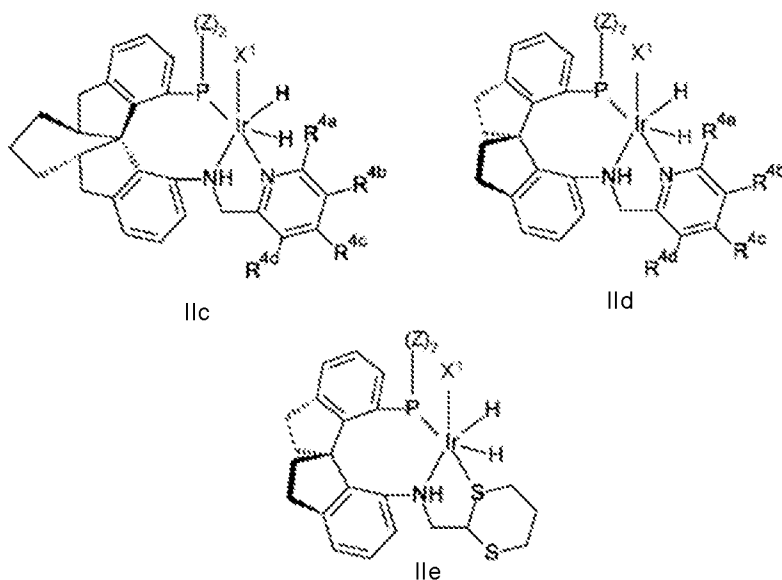
- 20 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

el anillo punteado significa un anillo aromático cuando Q^1 es nitrógeno y Q^2 es carbono y el anillo punteado significa un anillo de cicloalcano en el que Q^1 y Q^2 son azufre;

- 25 X^1 es halógeno;

Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-4} o fenilo, o es ciclopentilo o ciclohexilo.

- 30 4. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador de Ir-SpiroPAP se selecciona de los compuestos



- 35 en los que;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 40 X^1 es halógeno;

Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-4} o fenilo, o es ciclopentilo o ciclohexilo.

- 45 5. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de un disolvente orgánico y una base a una presión de hidrógeno de 5 bar a 100 bar y a una

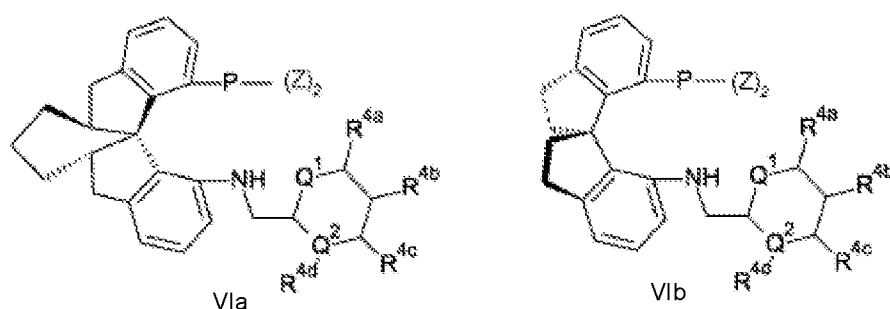
temperatura de reacción de 10 °C a 90 °C.

6. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente orgánico es un alcohol alifático, un alcohol sustituido con halógeno, un éter o un disolvente aromático o es una mezcla de los mismos.

7. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la base es una base inorgánica seleccionada de carbonatos o hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos o fosfatos o hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos o acetatos o formiatos o bases orgánicas seleccionadas de aminas, alcoholatos alcalinos o amidinas.

8. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la proporción entre sustrato y catalizador se selecciona en un intervalo de 100 a 10.000.

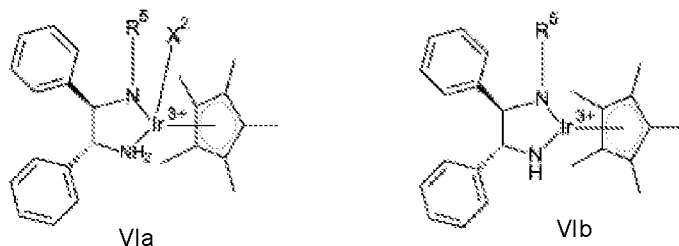
9. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el catalizador de Ir-SpiroPAP de fórmula IIIa o IIIb se prepara *in situ* en el transcurso de la reacción de hidrogenación asimétrica juntando un complejo de precatalizador de iridio con un ligando de espiro-piridilamidofosfina de fórmula



en las que R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} , Q^1 y Q^2 y Z tienen los significados que se explican anteriormente.

10. Procedimiento de la reivindicación 9, en el que el complejo de precatalizador de iridio se selecciona de $[Ir(cod)_2]BF_4$, $[IrCl(COD)]_2$, $[Ir(acac)(COD)]$, $[Ir(OMe)(COD)]_2$, $[Ir(cod)_2]BARF$, $[Ir(cod)_2]PF_6$.

11. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa se realiza, en una primera etapa, en presencia del catalizador de Ir-PEN de fórmula IVa o IVb, o enantiómeros del mismo,

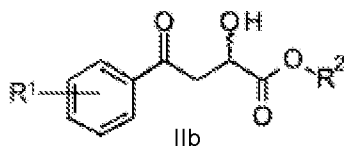


en las que,

R^5 es alquil C_{1-6} sulfonilo en el que el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno; con un grupo 7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptano-1-ilo o fenilsulfonilo, en el que el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-6} y

X^2 es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de un grupo alquil C_{1-6} sulfonilo que está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno; de halógeno, alcoxi C_{1-6} , tetrahalogenoborato, hexahalogenoborato, tetraquis(3,5-bis(trihalógeno-alquil C_{1-6})fenil)borato, acetilacetato, hexahalogenofosfina, p-tolilsulfonato (OTs) o trihalogenometansulfonato.

para formar la cetona de fórmula IIb,



en la que R¹ y R² son como anteriormente,

y, en una etapa posterior, la cetona de fórmula IIb se somete además a una hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador de Ir-SpiroPAP de fórmula IIIa o IIIb, o enantiómeros del mismo, para formar el triol quiral de fórmula I.

12. Procedimiento de la reivindicación 11, en el que

R⁵ es metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptano-1-ilo; toilsulfonilo o 1,3,5-tri-*i*-propilfenilsulfonilo;

X² es un ligando coordinado o un contraanión seleccionado de un grupo metilsulfonilo que está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor; de halógeno, metoxi, tetrafluoroborato (BF₄), hexafluoroborato (BF₆), tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (barf), acetilacetato (acac), hexafluorofosfina (PF₆), *p*-tolilsulfonato (OTs) o trifluorometanosulfonato (OTf).

13. Procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que el catalizador de iridio-fenilendiamina (catalizador de Ir-PEN) es de fórmula IVa, o enantiómeros del mismo, en la que,

R⁵ es metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptano-1-ilo; toilsulfonilo o 1,3,5-tri-*i*-propilfenilsulfonilo;

X² es un grupo trifluorometilsulfonil-oxi; o

es de fórmula IVb, o enantiómeros del mismo, en la que,

R⁵ es metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptano-1-ilo; toilsulfonilo o 1,3,5-tri-*i*-propilfenilsulfonilo.

14. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa se realiza en presencia de un disolvente orgánico a una presión de hidrógeno de 5 bar a 100 bar y a una temperatura de reacción de 10 °C a 90 °C.

15. Procedimiento de la reivindicación 14, en el que el disolvente orgánico es un alcohol alifático, un alcohol sustituido con halógeno, un éter o un disolvente aromático o es una mezcla de los mismos.

16. Procedimiento de las reivindicaciones 14 o 15, en el que la proporción entre sustrato y catalizador se selecciona en un intervalo de 100 a 1000.

17. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa tiene lugar en presencia de una mezcla de un catalizador de Ir-SpiroPAP de fórmula IIIa o IIIb, o de un enantiómero del mismo, y un catalizador de Ir-PEN de fórmula IVa o IVb, o de un enantiómero del mismo.

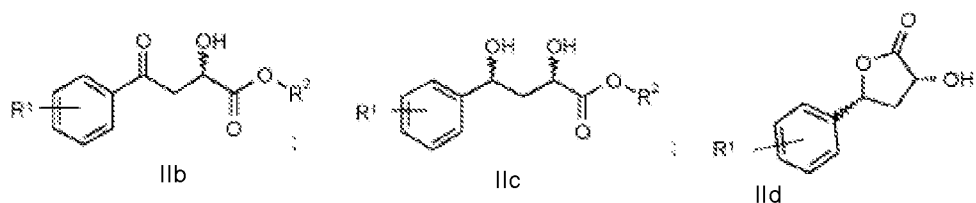
18. Procedimiento de la reivindicación 17, en el que la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico y una base a una presión de hidrógeno de 5 bar a 100 bar y a una temperatura de reacción de 10 °C a 90 °C.

19. Procedimiento de las reivindicaciones 17 o 18, en el que el disolvente orgánico es un alcohol alifático, un alcohol sustituido con halógeno, un éter o un disolvente aromático o es una mezcla de los mismos.

20. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que la base es una base inorgánica seleccionada de carbonatos o hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos o fosfatos o hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos o acetatos o formiatos o bases orgánicas seleccionadas de aminas, alcoholatos alcalinos o amidinas.

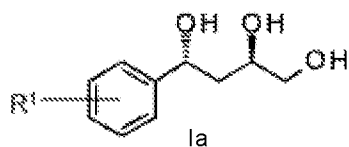
21. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que la proporción entre sustrato y catalizador de Ir-PEN se selecciona en un intervalo de 100 a 10.000, preferentemente en un intervalo de 500 a 1000, y la proporción entre sustrato y catalizador de Ir-SpiroPAP se selecciona en un intervalo de 100 a 10.000, preferentemente en un intervalo de 2500 a 7500.

22. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que los intermedios en la hidrogenación asimétrica de la cetona de fórmula IIa al triol quiral de fórmula I de fórmula



en las que R¹ y R² son como anteriormente, se aíslan individualmente y se someten individualmente a la hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador de Ir-SpiroPAP de fórmula IIIa o IIIb.

23. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que el triol quiral tiene la fórmula Ia



R¹ es hidrógeno o halógeno.

24. Procedimiento de la reivindicación 23, en el que R¹ es halógeno.

25. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que el triol quiral tiene la fórmula Ib

