



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 289**

51 Int. Cl.:  
**B01J 31/24** (2006.01)  
**C07B 53/00** (2006.01)  
**C07C 51/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05817279 .2**  
96 Fecha de presentación : **05.12.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1830958**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Proceso para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de derivados del ácido acrílico y nuevo sistema catalítico para el catalizado de metal de transición asimétrica.**

30 Prioridad: **27.12.2004 AT A 2174/2004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.06.2011**

73 Titular/es:  
**DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG.**  
**St.-Peter-Strasse 25**  
**4021 Linz, AT**

72 Inventor/es: **Boogers, Jeroen;**  
**Felfer, Ulfried;**  
**Kotthaus, Martina;**  
**De Vries, Andreas, H., M.;**  
**De Vries, Johannes, G.;**  
**Lefort, Laurent y**  
**Steinbauer, Gerhard**

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

ES 2 362 289 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

Proceso para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de derivados del ácido acrílico.

La presente invención se refiere a un proceso para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de derivados del ácido acrílico, por ejemplo, derivados del ácido cinámico *alfa*-sustituidos, para obtener los ácidos o ésteres quirales correspondientes.

Los derivados del ácido acrílico, por ejemplo, derivados del ácido cinámico *alfa*-sustituidos, constituyen intermedios valiosos para preparar productos farmacéuticos, por ejemplo, para *delta*-amino-*gamma*-hidroxi-*omega*-arilalcanocarboxamidas, que poseen propiedades inhibitorias de la renina y se pueden emplear como antihipertensivo en preparados farmacéuticos.

En la bibliografía se han descrito previamente catalizadores y también procesos para hidrogenaciones asimétricas catalizadas por metales de transición de compuestos insaturados.

Por ejemplo, WO 02/02500 establece que la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos *alfa*,*beta*-insaturados con catalizadores de hidrogenación asimétrica homogéneos se conoce *per se* y que específicamente los catalizadores de rutenio y rodio son muy eficaces en esta aplicación. Los ligandos empleados son difosfinas terciarias quirales. Con estos sistemas es posible, de acuerdo con WO 02/02500, conseguir rendimientos ópticos de hasta un 80% de ee. Como mejora de estos catalizadores, WO 02/02500 propone emplear un ligando bidentado con una estructura básica de ferrocenilo.

Adv. Synth. Catal. 2003, 345, p. 160-164 describe otros ligandos difosfina basados en una estructura básica de ferrocenil-arilo, conocidos como la familia de ligandos walphos, que se emplean en la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio o rutenio de olefinas y cetonas. Los ligandos walphos se emplean combinados con una fuente de rutenio o rodio, por ejemplo, Ru(metilalil)<sub>2</sub>COD, [(NBD)<sub>2</sub>Rh]BF<sub>4</sub> o [(COD)<sub>2</sub>Rh]BF<sub>4</sub>, por ejemplo, para la hidrogenación de derivados del ácido cinámico, en la cual se consiguen purezas ópticas de hasta un 95% de ee.

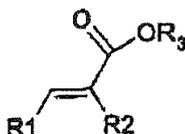
Una desventaja de este proceso es, en particular, los costes elevados del ligando walphos, debido a que la síntesis del ligando es mucho más complicada.

WO 02/04466 presenta otros catalizadores que poseen un ligando monodentado. Sin embargo, se ha descubierto que los sistemas catalíticos monofosfos descritos en esa solicitud son menos activos para derivados del ácido cinámico en particular, por lo cual se requieren tiempos de hidrogenación más prolongados y se obtienen excesos enantioméricos más bajos.

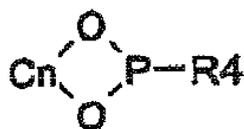
WO 2004/035208 describe mezclas de compuestos monofosforados como sistemas de ligandos para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición. En vista del Ejemplo 8 de la solicitud, se comprueba que se obtienen peores resultados en lo referente a la pureza óptica con una mezcla de ligandos fosfonito o fosfito quirales y un ligando monofosforado aquiral que cuando se emplea una mezcla de compuestos monofosforados quirales.

Puesto que siguen necesitándose procesos mejorados con mejores sistemas catalíticos en el campo de la hidrogenación asimétrica de derivados del ácido acrílico, es un objetivo de la presente invención elaborar un proceso para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de derivados del ácido acrílico, mediante el uso de un sistema catalítico nuevo que permita preparar los compuestos deseados, de una forma simple y económica, con purezas ópticas en comparación superiores a las de la técnica anterior, de hasta un 100% de ee, y con rendimientos mayores de hasta un 100% del teórico.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de derivados del ácido acrílico de fórmula (I)



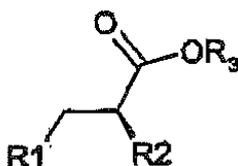
; en la que R1 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, R2 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido y R3 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; que comprende hidrogenar compuestos de fórmula (I), opcionalmente en un disolvente, en presencia de uno o más dadores de H, empleando un sistema catalítico que comprende un metal de transición del grupo conformado por rutenio, rodio e iridio, y una combinación de un ligando fosforado quiral de fórmula (II)



5 ; en la que Cn, junto con los dos átomos de oxígeno y el átomo de fósforo, forma un anillo opcionalmente sustituido que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y R4 es un radical alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi opcionalmente sustituido, o NR5R6, donde R5 y R6 pueden ser cada uno independientemente H o un radical alquilo, arilo, aralquilo o alcarilo opcionalmente sustituido, o, junto con el átomo de nitrógeno, puede formar un anillo; y un ligando fosfina aquiral de fórmula (III)



; en la que R es un radical alquilo o arilo opcionalmente sustituido; para obtener los compuestos correspondientes de fórmula (IV)



10

; en la que R1, R2 y R3 son cada uno como se definieron anteriormente.

15 Los sustratos empleados son derivados del ácido acrílico de fórmula (I) en la que R1 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido o un radical arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, y R2 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido o un radical arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido.

Se debe sobreentender que los radicales alquilo se refieren a radicales alquilo lineales, ramificados o cíclicos que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, donde la cadena alquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, o puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos del grupo N, O y S.

20 Algunos ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, propenilo, *n*-butilo, *t*-butilo, ciclopentilo, butinilo, *n*-hexilo, ciclohexilo, *i*-octilo, undecilo, neoheptilo, pentadecilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidrofuranilo, sulfuro de dimetilo, etc.

Se prefieren los radicales alquilo lineales, ramificados o cíclicos que contienen de 1 a 12 átomos de carbono, donde la cadena alquilo puede contener opcionalmente un doble o triple enlace y puede contener opcionalmente un heteroátomo.

25 Los radicales arilo y heteroarilo son radicales aromáticos que contienen de 5 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopentadienilo, fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo, pirrolilo, furanilo, indolilo, pirridinilo, etc.

Se prefieren el fenilo o naftilo.

30 Los radicales pueden ser mono- o polisustituidos con otros sustituyentes adecuados. Los sustituyentes adecuados son, por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, preferentemente grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, preferentemente fenilo, trifluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente trifluorometilo, grupos polialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I, hidroxilo, aminas, nitro, nitrilo, ácidos carboxílicos, ésteres carboxílicos o carboxamidas, etc.

35 Son sustituyentes particularmente preferidos los grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo, grupos polialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl o Br.

R3 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los sustratos particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R2 es fenilo o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R1 es un radical fenilo opcionalmente mono- o polisustituido y R3 es H.

40 El proceso de acuerdo con la invención para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de derivados del ácido acrílico de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de uno o más dadores de hidrógeno. En este contexto, se debe sobreentender que "dadores de hidrógeno" se refiere a compuestos que son capaces de transferir H al sustrato, por ejemplo, H<sub>2</sub>, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alifáticos o aromáticos, por ejemplo, *i*-

propanol o ciclohexanol, hidrocarburos insaturados que contienen 5-10 átomos de carbono, por ejemplo, 1,4-dihidrobenceno o hidroquinona, o una mezcla de ácido fórmico y trietilamina, etc. (remítase a WO 02/04466).

En algunos casos, por ejemplo, en el caso en que se use un alcohol o un hidrocarburo, el dador de hidrógeno también puede servir como disolvente, de forma que no se necesite emplear otro disolvente.

5 Se prefiere emplear H<sub>2</sub> como dador de hidrógeno. La presión de hidrógeno en el proceso de acuerdo con la invención es de 1 a 200 bar, preferentemente de 10 a 150 bar y más preferentemente de 15 a 100 bar.

La temperatura de reacción es de entre -20 °C y +120 °C, preferentemente de 0 a 80 °C, y más preferentemente de 20 a 65 °C.

La hidrogenación asimétrica se lleva cabo preferentemente en ausencia de oxígeno.

10 El proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo opcionalmente en un disolvente. Los disolventes adecuados son preferentemente disolventes orgánicos, por ejemplo, alcoholes, ésteres, amidas, éteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos halogenados. Se prefiere particularmente el uso de disolventes próticos.

Algunos ejemplos de disolventes preferidos son acetato de etilo, metanol, *i*-propanol, acetona, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno o dibromoetano.

15 Si se desea, también es posible emplear una mezcla de uno o más de los disolventes enumerados anteriormente con agua. Entonces, la proporción en volumen de disolventes respecto al agua es preferentemente de 2:1 a 8:1, más preferentemente de 3:1 a 6:1.

20 Se prefiere una mezcla de uno o más disolventes próticos con agua, como resultado de la cual se puede conseguir un aumento marcado de la pureza enantiomérica. El disolvente empleado en el proceso de acuerdo con la invención es más preferentemente una mezcla de *i*-propanol y agua.

El catalizador empleado de acuerdo con la invención es un sistema catalítico que comprende un metal de transición del grupo conformado por rutenio, rodio e iridio, y una combinación de un ligando fosforado quiral de fórmula (II) y un ligando fosfina aquiral de fórmula (III).

El metal de transición empleado es preferentemente rutenio o rodio, más preferentemente rodio.

25 Se conocen ligandos quirales de fórmula (II) y se describen, por ejemplo, en WO 02/04466 o WO 2004/035208.

En la fórmula (II), los grupos alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo o alcarilo preferentemente contienen 1-20 átomos de carbono y pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes del grupo conformado por hidroxilo, alquilo, alcoxi, fenilo, nitrilo, éster carboxílico o halógeno.

30 R<sub>4</sub> en la fórmula (II) es más preferentemente un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, un radical feniloxi opcionalmente sustituido o un grupo NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son preferentemente cada uno independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido con fenilo que contiene 1-6 átomos de carbono, más preferentemente 1-3 átomos de carbono, o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo que también puede contener opcionalmente un heteroátomo, por ejemplo, O, N o S, por ejemplo, un anillo morfolina, anillo piperidina, anillo pirrolidina, etc. Más preferentemente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 ó 6 miembros que también puede contener opcionalmente un heteroátomo.

35 C<sub>n</sub> es preferentemente una cadena C<sub>4</sub> sustituida quiral (cadena con 4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos) con una configuración predominante, por ejemplo, con un exceso enantiomérico superior a un 95% de ee, preferentemente superior a un 99% de ee.

C<sub>n</sub>, junto con los dos átomos de oxígeno y el átomo de fósforo, forma más preferentemente un anillo de 7 miembros que contiene 4 átomos de carbono, en cuyo caso dos átomos de carbono en cada caso forman parte de un grupo arilo opcionalmente sustituido.

40 El grupo arilo es más preferentemente un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes están preferentemente enlazados en las posiciones *o*.

Los ejemplos de ligandos quirales preferidos de fórmula (II) son compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb)



en las que R4 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R5 y R6 son cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que también puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre, y R7 y R8 son cada uno un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un radical fenilo opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los ligandos quirales se emplean con una pureza enantiomérica de al menos un 50% de ee, preferentemente de al menos un 90% de ee y más preferentemente superior a un 99% de ee.

Como segundo ligando, el sistema catalítico empleado de acuerdo con la invención comprende un ligando fosfina aquiral de fórmula (III), P(R)<sub>3</sub>, en la que R es un radical alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

R es preferentemente un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 4 a 6 átomos de carbono, o un radical fenilo opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Los radicales particularmente preferidos son fenilo, *o*-tolilo, *m*-tolilo, *p*-tolilo, xililo, *m*-clorofenilo, *p*-clorofenilo, *o*-metoxifenilo, *p*-metoxifenilo, *m*-metoxifenilo, mesitilo, ciclohexilo, *n*-butilo y *t*-butilo.

La proporción de ligando quiral de fórmula (II) respecto a ligando aquiral de fórmula (III) en el proceso de acuerdo con la invención es de 10:1 a 1:5, preferentemente de 5:1 a 1:2, más preferentemente de 2,5:1 a 1,2:1.

El sistema catalítico se puede preparar de forma análoga a WO 02/04466.

Se prefiere hacer reaccionar el ligando quiral y el ligando aquiral con un precursor catalítico que comprenda el metal de transición.

Algunos ejemplos de precursores catalíticos adecuados son (COD=1,5-ciclooctadieno, NBD=norbornadieno) [Rh(COD)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>, [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>, [Rh(NBD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>, Ru(OAc)<sub>3</sub>, Ru(metilalil)<sub>2</sub>COD, [Ru(cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.

La proporción molar de catalizador de metal de transición:ligando quiral es de 1:0,5 a 1:5, preferentemente de 1:1 a 1:2.

La proporción molar del reactivo:catalizador de metal de transición es de 100:1 a 1 000 000:1, preferentemente de 1000:1 a 10 000:1.

En el proceso de acuerdo con la invención, por ejemplo, se disuelven el sustrato de fórmula (I), los ligandos de fórmulas (II) y (III), y el precursor que comprende el metal de transición en el disolvente en un aparato adecuado, por ejemplo, un autoclave. Posteriormente, el aparato se purga preferentemente con un gas inerte, por ejemplo, con N<sub>2</sub>, si se desea eliminar el oxígeno. A continuación, la mezcla se calienta hasta la temperatura de reacción deseada. Sin embargo, preferentemente se disuelve primero únicamente el sustrato en el disolvente, a continuación el aparato se purga, preferentemente con el gas inerte. Tras calentar hasta la temperatura de reacción adecuada, se introducen en la solución de sustrato una suspensión de los ligandos de fórmulas (II) y (III) en el disolvente desgasificado y también el precursor que comprende el metal de transición.

Posteriormente, se agrega el dador de hidrógeno a la temperatura de reacción adecuada. Se prefiere inyectar H<sub>2</sub> hasta obtener la presión deseada. Una vez finalizada la reacción y opcionalmente enfriada la solución de reacción, el producto final deseado se aísla mediante métodos habituales dependiendo del estado de agitación.

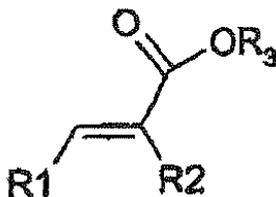
También es posible preparar primero el complejo catalizador, por ejemplo, haciendo reaccionar los ligandos (II) y (III) con un precursor en un disolvente desgasificado a temperatura ambiente, agitando la mezcla de reacción durante un tiempo determinado. Posteriormente, los compuestos volátiles se destilan para obtener un complejo catalizador sólido que se agrega a continuación a la solución de sustrato.

El proceso de acuerdo con la invención y, en particular, el uso del sistema catalítico hacen posible, en primer lugar, hidrogenar los derivados del ácido acrílico de una forma considerablemente más económica que en la técnica anterior y, en segundo lugar, con una enantioselectividad notablemente superior, a consecuencia de lo cual los productos finales tienen una pureza óptica notablemente superior.

La presente invención proporciona además el uso de un sistema catalítico para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición, que comprende un metal de transición del grupo VIII, IX o X y una combinación de un ligando fosforado quiral de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) y un ligando fosfina aquiral de fórmula (III)

P(R)<sub>3</sub>

, en la que R es un radical alquilo o arilo opcionalmente sustituido, en la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de compuestos insaturados, donde los compuestos insaturados son derivados del ácido acrílico de fórmula (I)



5 La proporción de ligando quiral de fórmulas (IIa)-(IIc) respecto a ligando aquiral de fórmula (III), en este caso, puede ser de 10:1 a 1:5.

La proporción es preferentemente de 5:1 a 1:2, más preferentemente de 2,5:1 a 1,2:1.

Los metales de transición adecuados son elementos de los grupos VIII, IX o X; se prefiere emplear rutenio, rodio o iridio.

**Ejemplo 1:** Preparación del ácido (*R*)-5-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)- $\alpha$ -(1-metiletil)fenilpropanoico

10 En un autoclave de 450 ml, se suspendieron 50 g (178,35 mmol) del ácido *E*-2-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-3-metilbutanoico, 100 mg (0,234 mmol) del ligando de fórmula (IIe) (% de ee>95%) (2,6-dimetil-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-*a*; 3,4-*a*]dinaftalen-4-il)piperidina, 47,6 mg (0,1172 mmol) de Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> y 30,8 mg (0,117 mmol) de trifetilfosfina en 160 ml de isopropanol (IPA):H<sub>2</sub>O = 4:1. El autoclave se purgó 5× con N<sub>2</sub> y se calentó hasta 55 °C. Posteriormente, se purgó 3× con H<sub>2</sub> y a continuación se presurizó hasta 80 bar de H<sub>2</sub> sin agitar. En condiciones de 80 bar/55 °C y con una agitación de 100 rpm, la mezcla se hidrogenó durante la noche.

15 Después de 18 h, se enfrió el autoclave y el producto deseado se aisló.

Rendimiento: 50,35 g (96,6% del teórico).

Pureza óptica: 95,3% de ee.

**Ejemplos 2-8:**

20 De forma análoga al Ejemplo 1, se hidrogenó el ácido *alfa*-metilcinámico.

Los parámetros de reacción se seleccionaron como se indica a continuación: 1 mmol de sustrato, temperatura de reacción = 30 °C; 25 bar de H<sub>2</sub>; 4 ml de disolvente IPA:H<sub>2</sub>O = 4:1, tiempo de reacción = 16 h; 0,01 mmol de Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>, 0,02 mmol de ligando quiral como en el Ejemplo 1, 0,01 mmol del ligando aquiral P(R)<sub>3</sub>; remítase a la Tabla 1 para consultar las definiciones de R.

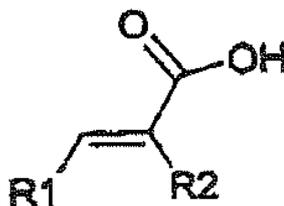
Tabla 1:

Ej.:	R	% de ee
2	fenilo	88
3	<i>o</i> -tolilo	97
4	<i>m</i> -tolilo	87
5	xililo	89
6	<i>m</i> -clorofenilo	89
7	<i>p</i> -clorofenilo	90
8	ciclohexilo	87

En todos los ejemplos se consiguió una conversión del 100%.

25 **Ejemplos 9-13:**

De forma análoga al Ejemplo 1, se hidrogenaron derivados del ácido acrílico de fórmula



La definición particular de los radicales R1 y R2 se muestra en la Tabla 2.

5 Los parámetros de reacción se seleccionaron como se indica a continuación: 1 mmol de sustrato, temperatura de reacción = 30 °C; 25 bar de H<sub>2</sub>; 4 ml de disolvente IPA:H<sub>2</sub>O = 4:1, tiempo de reacción = 16 h; 0,01 mmol de Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>, 0,02 mmol de ligando quiral como en el Ejemplo 1 salvo que el anillo en algunos casos contiene un átomo de oxígeno (remítase a la Tabla 2), 0,01 mmol del ligando aquiral P(R)<sub>3</sub>; remítase a la Tabla 2 para consultar las definiciones de R.

Tabla 2:

<u>Ej.:</u>	<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R</u>	<u>Anillo</u>	<u>% de ee<sup>a</sup></u>
9	metilo	metilo	fenilo	O	87
10	fenilo	<i>i</i> -propilo	<i>o</i> -tolilo	CH <sub>2</sub>	99 <sup>b</sup>
11	3,4-MeOPh	<i>i</i> -propilo	fenilo	CH <sub>2</sub>	92
12	4-CF <sub>3</sub> Ph	<i>i</i> -propilo	<i>m</i> -tolilo	CH <sub>2</sub>	95
13*	fenilo	fenilo	<i>o</i> -tolilo	CH <sub>2</sub>	95

\*El Ejemplo 13 se llevó a cabo a 60 °C.

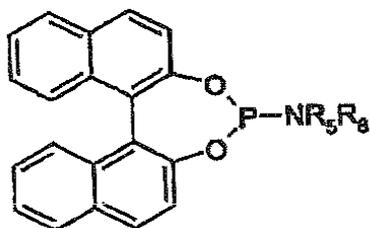
<sup>a</sup> Todos los ejemplos con una conversión del 100% salvo

<sup>b</sup> con una conversión del 98%.

### Ejemplos de comparación

10 De forma análoga a los Ejemplos 2-8, se hidrogenó el ácido *alfa*-metilacrílico. A efectos comparativos, la hidrogenación se realizó una vez en cada caso empleando un sistema de ligandos de la invención que consistía en una combinación de un ligando quiral y un ligando aquiral PPh<sub>3</sub>, y solamente una vez empleando un ligando quiral (sin ligando aquiral).

15 Los parámetros de reacción se seleccionaron como se indica a continuación: 1 mmol de sustrato, temperatura de reacción = 60 °C; 25 bar de H<sub>2</sub>; 4 ml de disolvente IPA, tiempo de reacción = 5 h; 0,01 mmol de Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>, 0,02 mmol de un ligando quiral de la siguiente fórmula y en algunos casos 0,01 mmol del ligando aquiral P(Ph)<sub>3</sub>.

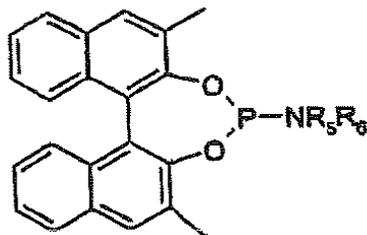


**L1a:** NR5R6 = NMe<sub>2</sub>

**L1b:** NR5R6 = morfolina

**L1c:** NR5R6 = piperidina

**L1d:** NR5R6 = (R)- $\alpha$ -metilbencilamina



**L2a:** NR5R6 = NMe<sub>2</sub>

**L2b:** NR5R6 = morfolina

**L2c:** NR5R6 = piperidina

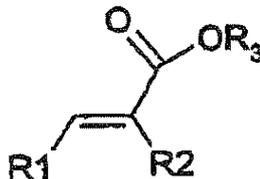
**L2d:** NR5R6 = pirrolidina

Tabla 3:

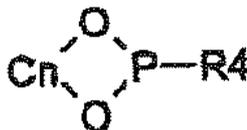
<u>Experimento de comparación</u>	<u>Ligando</u>	<u>Conversión (%)</u>	<u>ee (%)</u>
1	<b>L1a</b>	43	8
2	<b>L1a + PPh<sub>3</sub></b>	100	43
3	<b>L1b</b>	72	0
4	<b>L1b + PPh<sub>3</sub></b>	100	55
5	<b>L1c</b>	76	0
6	<b>L1c + PPh<sub>3</sub></b>	100	63
7	<b>L1d</b>	91	0
8	<b>L1d + PPh<sub>3</sub></b>	100	37
9	<b>L2a</b>	91	10
10	<b>L2a + PPh<sub>3</sub></b>	100	80
11	<b>L2b</b>	82	3
12	<b>L2b + PPh<sub>3</sub></b>	100	80
13	<b>L2c</b>	81	2
14	<b>L2c + PPh<sub>3</sub></b>	100	85
15	<b>L2d</b>	86	16
16	<b>L2d + PPh<sub>3</sub></b>	100	76

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de derivados del ácido acrílico de fórmula (I)



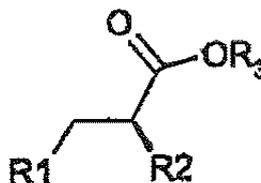
5 ; en la que R1 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, R2 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido y R3 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; que comprende hidrogenar compuestos de fórmula (I), opcionalmente en un disolvente, en presencia de uno o más dadores de H, empleando un sistema catalítico que comprende un metal de transición del grupo conformado por rutenio, rodio e iridio, y una combinación de un ligando fosforado quiral de fórmula (II)



10 ; en la que Cn, junto con los dos átomos de oxígeno y el átomo de fósforo, forma un anillo opcionalmente sustituido que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y R4 es un radical alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi opcionalmente sustituido, o NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, donde R5 y R6 pueden ser cada uno independientemente H o un radical alquilo, arilo, aralquilo o alcarilo opcionalmente sustituido, o, junto con el átomo de nitrógeno, puede formar un anillo; y un ligando fosfina aquiral de fórmula (III)



15 ; en la que R es un radical alquilo o arilo opcionalmente sustituido; para obtener los compuestos correspondientes de fórmula (IV)



20 ; en la que R1, R2 y R3 son cada uno como se definieron anteriormente.

2. El proceso reivindicado en la reivindicación 1, donde los dadores de hidrógeno adecuados actúan como disolventes o los disolventes empleados son alcoholes, ésteres, amidas, éteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos halogenados, opcionalmente combinados con agua.

25 3. El proceso reivindicado en la reivindicación 2, donde los disolventes se emplean combinados con agua, siendo la proporción en volumen de disolvente respecto a agua de 2:1 a 8:1.

4. El proceso reivindicado en la reivindicación 3, donde el disolvente empleado es una mezcla de 2-propanol y agua en una proporción en volumen de 3:1 a 6:1.

5. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 4, donde el dador de hidrógeno empleado es H<sub>2</sub>.

30 6. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la temperatura de reacción es de entre -20 °C y +120 °C.

7. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 6, donde el ligando quiral se emplea con una pureza enantiomérica de al menos un 90% de ee.

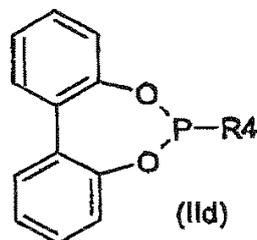
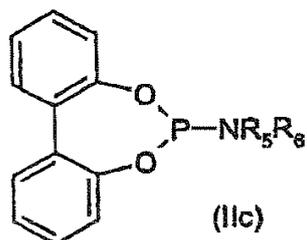
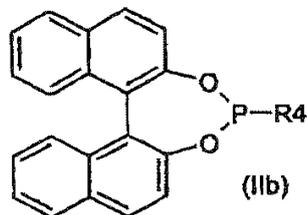
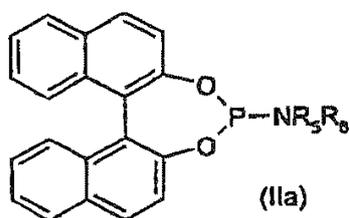
8. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 7, donde el metal de transición empleado es rutenio o rodio.

5

9. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 8, donde se emplean ligandos quirales de fórmula (II) en los que R4 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido o un grupo NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, en el que R5 y R6 son cada uno independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido con fenilo que contiene 1-6 átomos de carbono, o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo que también puede contener opcionalmente un heteroátomo.

10

10. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 9, donde se emplean ligandos quirales de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId)

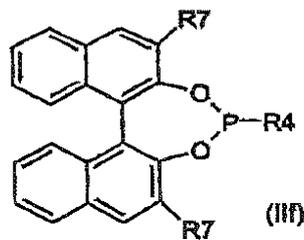
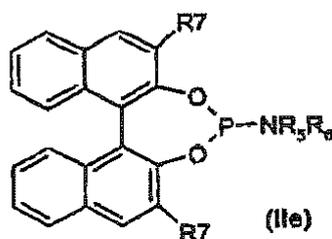


15

en las que los grupos naftilo y fenilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos con halógeno, alquilo, alcoxi, arilo o ariloxi, R4 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R5 y R6 son cada uno independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido con fenilo que contiene 1-6 átomos de carbono, o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo.

20

11. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1-10, donde se emplean ligandos quirales de fórmula (IIe), (IIf), (IIg) o (IIh)



25

en las que R4 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R5 y R6 son cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que también puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre, y R7 y R8 son cada uno un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un radical fenilo

opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

12. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1-11, donde se emplean ligandos aquirales de fórmula (II) en la que R es un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono o un radical fenilo opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

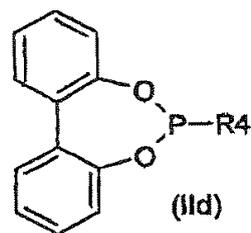
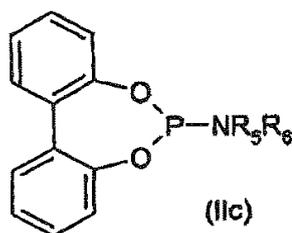
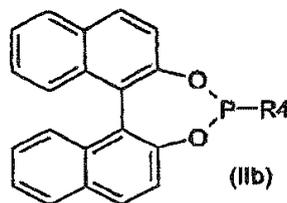
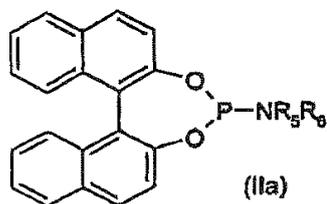
13. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1-12, donde la proporción de ligando quiral de fórmula (II) respecto a ligando aquiral de fórmula (III) es de 10:1 a 1:5.

14. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1-13, donde la proporción molar de catalizador de metal de transición respecto a ligando quiral de fórmula (II) es de 1:0,5 a 1:5.

15. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1-14, donde el metal de transición se emplea en forma de un precursor catalítico seleccionado del grupo conformado por (COD = 1,5-ciclooctadieno, NBD = norbornadieno), [Rh(COD)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>, [Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], [Rh(NBD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], Ru(OAc)<sub>3</sub>, Ru(metalilil)<sub>2</sub>COD y [Ru(cimeno)Cl]<sub>2</sub>.

16. El proceso reivindicado en una de las reivindicaciones 1-15, donde se disuelven primero el sustrato de fórmula (I), los ligandos de fórmulas (II) y (III), y el precursor que comprende el metal de transición en el disolvente en un aparato adecuado, posteriormente el aparato se purga opcionalmente con un gas inerte y a continuación se calienta hasta la temperatura de reacción deseada o se disuelve primero únicamente el sustrato de fórmula (I) en el disolvente, posteriormente el aparato se purga opcionalmente con un gas inerte y únicamente tras calentar hasta la temperatura de reacción adecuada se agregan una suspensión de los ligandos de fórmulas (II) y (III) en disolvente desgasificado y también el precursor que comprende el metal de transición a la solución del sustrato y a continuación, en ambos casos, se agrega el dador de hidrógeno a la temperatura de reacción adecuada.

17. El uso de un sistema catalítico para la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición, que comprende un metal de transición del grupo VIII, IX o X y una combinación de un ligando fosforado quiral de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId)



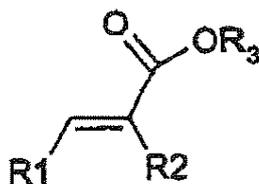
; en las que los grupos naftilo y fenilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos con halógeno, alquilo, alcoxi, arilo o ariloxi, R4 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido, un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con fenilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R5 y R6 son cada uno independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido con fenilo que contiene 1-6 átomos de carbono, o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo;

y un ligando fosfina aquiral de fórmula (III)



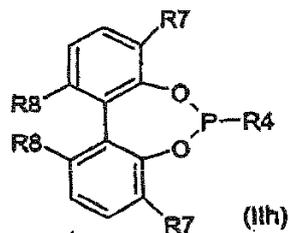
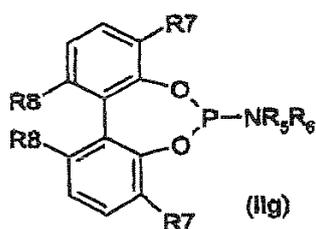
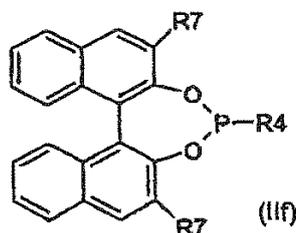
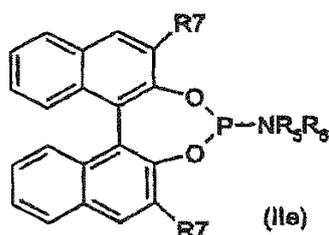
; en la que R es un radical alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

en la hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición de compuestos insaturados, donde los compuestos insaturados son derivados del ácido acrílico de fórmula (I)



; en la que R1 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, R2 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido y R3 es H o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 5 18. El uso como el reivindicado en la reivindicación 17 de un sistema catalítico, en el que el metal de transición empleado es rutenio, rodio o iridio.
19. El uso como el reivindicado en la reivindicación 17 ó 18 de un sistema catalítico, en el que el ligando quirral empleado es un ligando de fórmula (Ile), (Ilf), (Ilg) o (Ilh)



- 10 en las que R4 es un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un radical fenilo opcionalmente sustituido o un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo, R5 y R6 son cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que también puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre, y R7 y R8 son cada uno un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado.
- 15 20. El uso como el reivindicado en una de las reivindicaciones 17 a 19 de un sistema catalítico, en el que la proporción molar de ligando quirral respecto a ligando aquiral es de 2,5:1 a 1,2:1.