



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 604**

51 Int. Cl.:  
**C07C 213/00** (2006.01)  
**C07C 215/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09716090 .7**  
96 Fecha de presentación : **27.02.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2262757**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2010**

54 Título: **Procedimiento para preparar 6-dimetilaminometil-fenil-ciclohexano-1,3-dioles.**

30 Prioridad: **29.02.2008 EP 08003846**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.10.2011**

73 Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, ES**

72 Inventor/es: **Hell, Wolfgang;**  
**Zimmer, Oswald;**  
**Kegel, Markus;**  
**Schäfer, Olaf;**  
**Spindler, Felix;**  
**Schnyder, Anita;**  
**Siegrist, Urs;**  
**Drexler, Hans-Joachim y**  
**Heller, Detlef**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

**ES 2 366 604 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).

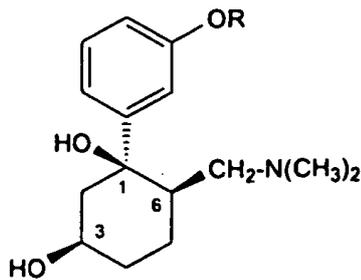
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar 6-dimetilaminometil-fenil-ciclohexano-1,3-dioles.

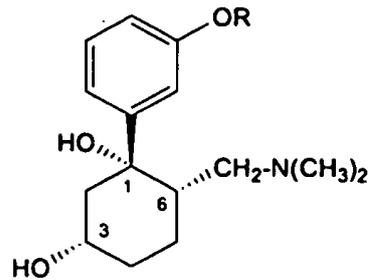
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxi- o 3-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))fenil)ciclohexano-1,3-dioles a partir de 6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxi- o 3-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))fenil)-ciclohexan-3-onas mediante hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores heterogéneos u homogéneos o mediante hidruros metálicos.

En el documento EP-A1-0 753 506 se describen 6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxi o 3-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))fenil)-ciclohexano-1,3-dioles que son adecuados como analgésicos, eficaces en particular para el tratamiento de estados de dolor intenso. Estos compuestos tienen 3 átomos de C asimétricos. Los 6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxi o 3-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))fenil)-ciclohexano-1,3-dioles se obtienen mediante hidrogenación de 3-ciclohexanonas racémicas con hidruros metálicos, por ejemplo borohidruro de sodio (Ejemplo 18) o hidruro de diisobutil-aluminio (Ejemplo 20), y la separación de los racematos formados mediante HPLC en ácidos quirales conduce después a los estereoisómeros 1R,3R,6R- y 1S,3S,6S. Este tipo de preparación de compuestos enantioméricamente puros no es especialmente ventajosa para aplicaciones industriales. También es sabido que tanto los ciclohexano-1,3-dioles mencionados como los materiales de partida (3-ciclohexanonas) se descomponen ligeramente o tienden a experimentar reacciones de eliminación con formación de compuestos insaturados. A causa de esta sensibilidad de los compuestos, la formación de subproductos no deseados durante la hidrogenación puede ser tan alta, o incluso predominante (por ejemplo en la reducción con hidruro de diisobutil-aluminio), que estas reacciones no son especialmente económicas y, en consecuencia, son poco adecuadas para la producción industrial de principios activos farmacéuticos.

Se ha comprobado que determinados estereoisómeros se caracterizan por una especial eficacia. Estos estereoisómeros consisten en los estereoisómeros 1R,3R,6R y 1S,3S,6S de fórmulas III y IV o mezclas de los mismos

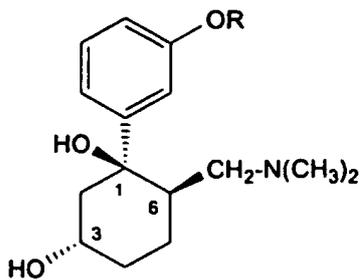


(III),

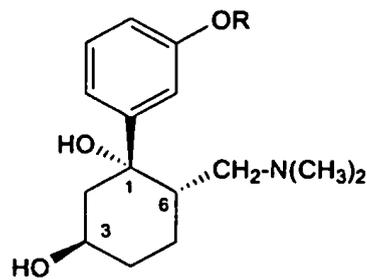


(IV).

En cambio, los estereoisómeros 1R,3R,6R y 1S,3R,6S de fórmulas V y VI



(V),



(VI)

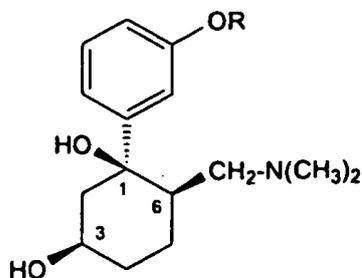
son menos deseables y, por ello, su formación durante el proceso de producción se debería inhibir en la medida de lo posible.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición un procedimiento para la preparación selectiva de los estereoisómeros de fórmulas III y IV o mezclas de los mismos, donde se inhiba en gran medida la formación de subproductos o de productos de descomposición no deseados.

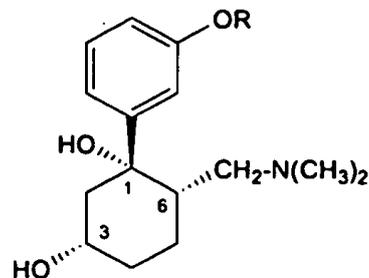
Ahora se ha comprobado sorprendentemente que, cuando el grupo ceto de 1R,6R- o de 1S,6S-6-dimetilaminometil-1-hidroxi-1-(3-hidroxi- o 3-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))fenil)ciclohexan-3-ona o sus mezclas se hidrogena en presencia de determinados catalizadores de hidrógeno en fase heterogénea u homogénea o con trialquilborohidruros de metal alcalino o hidruros de trialquil-aluminio, se pueden preparar selectivamente los estereoisómeros de fórmulas III y IV o mezclas de los mismos y se pueden lograr excelentes selectividades y purezas con tasas de conversión y

rendimientos entre buenos y altos. Sorprendentemente, la formación de subproductos se puede reducir considerablemente, por ejemplo a menos del 10% en peso e incluso a menos del 5% en peso en el producto de reacción. Con frecuencia, cuando se utiliza un producto de partida recién preparado, la proporción de subproductos se puede reducir al 3% en peso o menos.

5 Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en un procedimiento para preparar los compuestos de fórmulas III o IV o mezclas de los mismos,

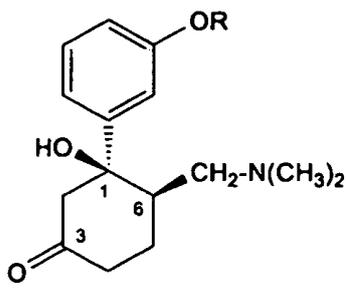


(III),

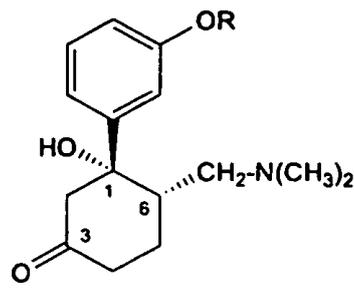


(IV).

donde R representa hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mediante hidrogenación del grupo ceto de los compuestos enantioméricamente puros de fórmulas I o II o mezclas de los mismos,



(I),



(II),

10

caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo

- a) con hidrógeno en presencia de dióxido de platino o níquel de Raney en fase heterogénea;
- b) con hidrógeno en presencia de un complejo de rodio, iridio o rutenio con ligandos de difosfina quirales en fase homogénea; o
- c) con un trialquilborohidruro de metal alcalino o un hidruro de trialquilaluminio de metal alcalino.

15

Cuando R es alquilo, se puede tratar por ejemplo de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, o n-, iso-, sec- y terc-butilo. En una forma de realización preferente, R representa hidrógeno o en especial metilo. En otra forma de realización preferente, R es metilo.

20

De acuerdo con el procedimiento según la invención, los diastereoisómeros de fórmulas III y IV se obtienen esencialmente en forma diastereoisoméricamente pura, es decir, la relación entre los diastereoisómeros de fórmulas III y IV y los diastereoisómeros de fórmulas V y VI (en adelante también llamada selectividad) es, por ejemplo, de al menos 75:25, preferentemente al menos 80:20, en especial al menos 85:15 y en particular al menos 90:10. Dependiendo de la selección de los catalizadores y las condiciones de reacción, en la catálisis heterogénea y homogénea se puede lograr una relación de al menos un 95:5 o superior. La reacción con trialquilborohidruros de metal alcalino o hidruros de trialquilaluminio de metal alcalino conduce incluso a relaciones de al menos 99:1.

25

El procedimiento según la invención se puede llevar a cabo a presión normal o sobrepresión. A presión normal y con una ligera sobrepresión frecuentemente se observan mejores selectividades. La presión de hidrógeno en las variantes de procedimiento a) y b) puede ser por ejemplo de  $10^5$  a  $2 \times 10^7$  Pa (pascales). En la variante de procedimiento a) se utiliza preferentemente una presión de hidrógeno de  $10^5$  a  $10^7$  Pa, preferiblemente de  $10^5$  a  $5 \times 10^6$  Pa, y en la variante de procedimiento b) se utiliza una presión de hidrógeno de  $10^5$  a  $10^7$  Pa, preferentemente de  $10^6$  a  $10^7$  Pa. El procedimiento según la invención se puede llevar a cabo a temperaturas bajas o elevadas, por ejemplo a temperaturas de -80 a 150°C, preferentemente de -20 a 100°C y de forma especialmente preferente de -20 a 80°C. Por regla general, las purzas ópticas son mejores a bajas temperaturas que a temperaturas elevadas. En cambio, las velocidades y las

30

tasas de reacción son menores a bajas temperaturas. La variante de procedimiento c) se lleva a cabo ventajosamente a temperaturas de -100 a 20°C, preferentemente de -90 a 10°C y en especial de -80 a 0°C.

5 El dióxido de platino, un catalizador comercial, se utiliza preferentemente en cantidades del 0,1 al 15% en peso, de forma especialmente preferente del 0,5 al 12,5% en peso y en particular del 1 al 10% en peso con respecto a la cantidad de compuestos de fórmulas I y II. El níquel de Raney, también un catalizador comercial, se utiliza preferentemente en cantidades del 1 al 50% en peso, de forma especialmente preferente del 3 al 50% en peso y en particular del 5 al 40% en peso con respecto a la cantidad de compuestos de fórmulas I y II. Los complejos de rodio, iridio o rutenio con difosfinas quirales se utilizan preferentemente en cantidades del 0,0001 al 10% en peso, de forma especialmente preferente del 0,001 al 5% en peso y en particular del 0,01 al 3% en peso con respecto a la cantidad de compuestos de fórmulas I y II. Los trialquilborohidruros de metal alcalino o hidruros de trialquilaluminio de metal alcalino se utilizan en general en cantidades equivalentes o con un pequeño exceso, de por ejemplo hasta 0,5 equivalentes, o en defecto de hasta 0,2 equivalentes, con respecto a la cantidad de compuestos de fórmulas I y II.

Los catalizadores heterogéneos se pueden reciclar, pudiendo compensarse las pérdidas de actividad mediante una sustitución parcial por catalizador nuevo.

15 El procedimiento según la invención y en caso dado una preparación *in situ* de catalizadores homogéneos se pueden llevar a cabo en ausencia o en presencia de disolventes, preferentemente inertes (medio de reacción), pudiendo utilizarse un disolvente o una mezcla de dos o más, por ejemplo dos o tres disolventes. Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos (por ejemplo pentano, hexano, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados alifáticos (por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, di- y tetracloroetano), nitrilos (por ejemplo acetronitrilo, propionitrilo, benzonitrilo), éteres (por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, t-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dietilenglicol monometil o -monoetil éter), ésteres de ácidos carboxílicos y lactonas (por ejemplo acetato de etilo o acetato de metilo, valerolactona), lactamas N-sustituidas (por ejemplo N-metilpirrolidona), amidas de ácido carboxílico (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida), ureas acíclicas (por ejemplo dimetilimidazolina), sulfóxidos y sulfonas (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, dimetilsulfona, sulfóxido de tetrametileno, tetrametilsulfona), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter) y agua. Los disolventes se pueden utilizar individualmente o en forma de mezcla de al menos dos disolventes. Los disolventes básicos son menos preferentes, ya que pueden favorecer la formación de subproductos.

30 Cuando se utiliza dióxido de platino se pueden emplear preferentemente aditivos tales como ácido acético glacial o haluros metálicos (por ejemplo  $MgCl_2$ ), por ejemplo en cantidades de 0,5 a 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de compuestos de fórmulas I y II. La hidrogenación con dióxido de platino se lleva a cabo preferentemente en alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol y butanol) o en ácido acético (por ejemplo ácido acético glacial) como disolventes.

35 La hidrogenación con níquel de Raney se lleva a cabo preferentemente en alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol y butanol), ésteres de ácido carboxílico (por ejemplo acetato de etilo) o hidrocarburos aromáticos (por ejemplo tolueno, xileno) como disolventes.

Los compuestos de fórmulas I y II se pueden utilizar en cantidades tales que se obtengan soluciones o suspensiones.

40 Para el procedimiento según la invención de hidrogenación de los compuestos de fórmulas I y II con hidrógeno mediante catálisis homogénea son adecuados los complejos metálicos de rodio, iridio y preferentemente rutenio con ligandos de difosfina, que en caso dado se pueden formar *in situ*.

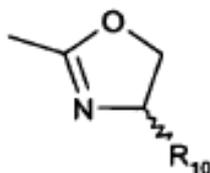
45 Como ligandos de difosfina entran en consideración, por ejemplo, difosfinas y análogos, tales como aquellos que se pueden encontrar por ejemplo en compendios, entre otros en a) H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis, VCH Weinheim, 1993, Vol. 2, página 3 y siguientes; b) R. Noyori y col. en Catalytic Asymmetric Synthesis Second Edition (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000, página 1 y siguientes; c) E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I-III, Springer Berlín, 1999, y las referencias indicadas en éstos.

50 En general también se pueden utilizar estructuras quirales de tipo fosfina secundaria-esqueleto-fosfina secundaria. Los dos grupos fosfina secundarios están unidos a un esqueleto, preferentemente de tal modo que en el complejo metálico junto con el átomo de metal se forma un anillo de 5 a 10 miembros, preferentemente de 5 a 8 miembros. Los dos grupos fosfina secundarios están unidos, en caso dado, en posición terminal a los átomos de C de una cadena ( $C_2-C_8$ ), preferentemente ( $C_2-C_6$ ) y de forma especialmente preferente ( $C_2-C_4$ ), pudiendo sustituirse los átomos de C de la cadena por los heteroátomos O, S, NH y/o por N-alquilo( $C_1-C_4$ ) y pudiendo la cadena de carbonos formar parte de un anillo monocíclico o policíclico. El esqueleto puede incluir de 2 a 30, preferentemente 2 a 20 átomos de C y en caso dado adicionalmente heteroátomos, preferentemente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. El esqueleto también puede presentar átomos de metales de transición, por ejemplo de hierro. Los heteroátomos se seleccionan preferentemente de entre el grupo consistente en O, S, NH y N-alquilo( $C_1-C_4$ ). El esqueleto puede estar no sustituido o

5 sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, por ejemplo con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi, feniltio, benciltio, halógeno (preferentemente F, Cl, Br), OH, tri(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))silo, amino secundario, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -CO<sub>2</sub>R', -SO<sub>3</sub>R', -O-C(O)-R', -NH-C(O)R', -O-SO<sub>3</sub>-R' y -NHSO<sub>3</sub>R', siendo R' alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo o bencilo. En el caso del esqueleto se puede tratar principalmente de grupo bivalentes de alcanos, heteroalcanos, alquenos, cicloalcanos, cicloalquenos, heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, bicicloalcanos, bicicloheteroalcanos, espiro-biscicloalcanos, espiro-biscicloheteroalcanos, arilenos, heteroarilenos, bisarilenos, bisheteroarilenos o metalocenos, por ejemplo ferrocenos, pudiendo uno o los dos grupos fosfina estar unidos a través de un metileno, un alquilideno(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), fenileno o -CR''R\*<sup>10</sup> fenileno, al anillo ciclopentadienilo de un metaloceno. R'' y R\* son, independientemente entre sí, por ejemplo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo. Los enlaces libres se encuentran en uno o en los dos anillos ciclopentadienilo. En los esqueletos cíclicos, los enlaces libres se encuentran preferentemente en posiciones 1,2 y, en 1,1'-bisarilenos, en posición 6,6'. Preferentemente se pueden utilizar ligandos que presentan simetría C<sub>2</sub>.

15 Los grupos fosfina secundarios también pueden estar unidos a átomos de C del esqueleto a través de un átomo de oxígeno (en este caso se trata de fosfinitas).

Un grupo fosfina secundario se puede sustituir por un grupo oxazolinilo de fórmula



en especial en los esqueletos de ferroceno, siendo R<sub>10</sub> alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo.

20 La quiralidad de los ligandos de difosfina se puede basar en particular en una isomería plana (por ejemplo en el caso de los ferrocenos), en una atropoisomería, en la presencia de átomos de C y/o átomos de P asimétricos o en cualquier combinación de éstos.

25 Esqueletos de atropoisómeros son por ejemplo 1,1'-bisarilos y -bisheteroarilos (por ejemplo bifenilo, binaftilo o bistiofenilo) con grupos fosfina secundarios unidos en las posiciones 2,2' y en caso dado otros sustituyentes, en especial en las posiciones 6 o 6,6'. Los especialistas conocen ligandos correspondientes, por ejemplo bajo las denominaciones comunes Binap, Biphep, Biphep y Solphos. Los especialistas también conocen biciclopentanos como esqueleto principal, que se pueden obtener comercialmente bajo la denominación común Bicap.

30 Esqueletos con quiralidad plana son, por ejemplo, aquellos basados en ferrocenos con dos grupos fosfina secundarios unidos directamente a uno de los anillos pentadienilo en cada caso o unidos a un anillo ciclopentadienilo en posición 1,2 y en caso dado sustituyentes quirales en uno o en los dos anillos ciclopentadienilo. Otro ejemplo son ferrocenos en los que un grupo fosfina secundario y otro grupo fosfina secundario están unidos en la posición 1,2 del anillo ciclopentadienilo a través de un átomo de C asimétrico. Otro ejemplo son ferrocenos en los que, en la posición 1,2 del anillo ciclopentadienilo, un grupo fosfina secundario está unido a través de un átomo de C asimétrico y un segundo grupo fosfina secundario está unido a través de 1,2-fenileno. Los especialistas conocen ejemplos de ligandos correspondientes bajo las denominaciones comunes Josiphos, Walphos, Taniaphos, Mandyphos y Ferriphos.

35 También se conocen difosfinas con anillos-P quirales, sustituidas especialmente en una o en las dos posiciones α con respecto al átomo de P, por ejemplo fosfolanos y fosfoetanos. Estos grupos fosfina secundarios pueden estar unidos en la posición 1,2 de benceno, naftaleno, tiofeno, benzotiofeno, etano y ferroceno. Los especialistas conocen ejemplos de ligandos correspondientes bajo las denominaciones comunes Rophos, Butiphane y Kephos.

40 Esqueletos con átomos de C asimétricos son, por ejemplo, sistemas de anillo de cadena abierta con grupos fosfina secundarios unidos en las posiciones 1,2, 1,3 o 1,4, en particular sistemas de anillo bicíclicos alifáticos con grupos fosfina unidos en las posiciones 1,2, o anillos de cinco miembros cíclicos o heterocíclicos con grupos fosfina secundarios unidos en las posiciones 3,4, en caso dado a través de un grupo metileno. También se conocen anillos de cinco miembros con un grupo fosfina secundario unido en la posición 4 y un grupo fosfinmetilo secundario unido en la posición 2. Algunas denominaciones comunes para estos ligandos son Diop, Bppm, Bzppm, Depyphos, Norphos y 45 Phophos.

Difosfinas con átomos de P quirales son, por ejemplo, 1,2-bis(fosfina secundaria)etanos con diferentes sustituyentes en los grupos fosfina. Un representante de estos compuestos se puede obtener bajo la denominación común Dipamp.

50 Los grupos fosfina secundarios pueden incluir grupos hidrocarburo iguales o diferentes como sustituyentes y los dos grupos fosfina secundarios de las difosfinas pueden ser iguales o diferentes. Con frecuencia se pueden obtener buenos resultados si los grupos fosfina secundarios no son idénticos sino diferentes.

Los grupos hidrocarburo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, y/o incluir 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en O, S, -N= y N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)). Pueden contener preferentemente de 1 a 22, preferiblemente de 1 a 12 y de forma especialmente preferente de 1 a 8 átomos de C.

5 Una fosfina secundaria preferente es aquella en la que el grupo fosfina contiene dos grupos iguales o diferentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) o cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-CH<sub>2</sub>- no sustituido o sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o con alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); fenilo, naftilo, furilo o bencilo; o fenilo o bencilo sustituido con halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometoxi, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>Si, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>))<sub>3</sub>Si o amino secundario.

10 Como ejemplos de sustituyentes P en forma de alquilo que preferentemente contiene de 1 a 6 átomos de C se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, e isómeros pentilo y hexilo. Como ejemplos de sustituyentes P en forma de cicloalquilo, en caso dado sustituido con alquilo, se mencionan: ciclopentilo, ciclohexilo, metil- y etilciclohexilo y dimetilciclohexilo. Como ejemplos de sustituyentes P en forma fenilo y bencilo sustituido con alquilo y alcoxi se mencionan: metilfenilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, metilbencilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, trifluorometilfenilo, bis-trifluorometilfenilo, tris-trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, bis-trifluorometoxifenilo, flúor- y clorofenilo y 3,5-dimetil-4-metoxifenilo.

15 Algunos grupos fosfina secundarios preferentes son aquellos que presentan grupos iguales o diferentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 alquilos(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxis(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), bencilo y en especial fenilo, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), F y Cl.

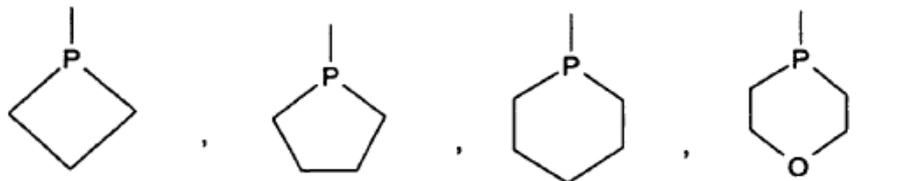
20 El grupo fosfino secundario corresponde preferentemente a la fórmula -PR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, representando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, un grupo hidrocarburo de 1 a 18 átomos de C no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometoxi, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>amino, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>Si, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>))<sub>3</sub>Si y halógeno, y en caso dado uno o más, por ejemplo 1-4, heteroátomos O.

25 Preferentemente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido con uno a tres alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), furilo, bencilo no sustituido o sustituido con uno a tres alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en particular fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres F, Cl, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

30 De forma especialmente preferente, los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopentilo, ciclohexilo, furilo y fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres F, Cl, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son diferentes en el grupo -PR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, se emplean ligandos que adicionalmente son P-quirales.

35 El grupo fosfino secundario puede consistir en fosfinas secundarias cíclicas, por ejemplo aquellas de fórmulas



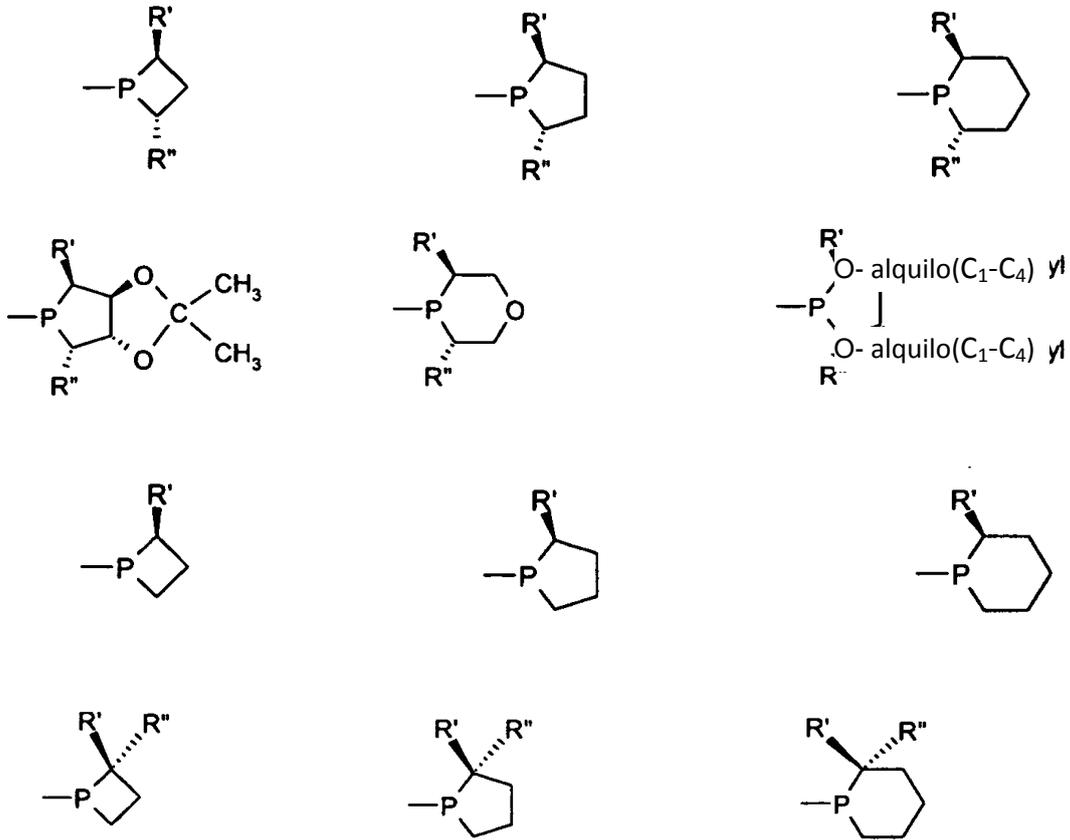
40 no sustituidas o sustituidas de forma simple o múltiple, por ejemplo sustituidas 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)fenilo o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)fenilo, bencilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)bencilo o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)bencilo, benciloxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)benciloxi o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)benciloxi, o alquiliden(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)dioxilo.

Los sustituyentes pueden estar unidos en una o en las dos posiciones  $\alpha$  con respecto al átomo de P para introducir átomos de C quirales. Los sustituyentes en una o en las dos posiciones  $\alpha$  consisten preferentemente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo, por ejemplo metilo, etilo, n- o isopropilo, bencilo o -CH<sub>2</sub>-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CH<sub>2</sub>-O-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

45 Los sustituyentes en las posiciones  $\beta$ ,  $\gamma$  pueden consistir por ejemplo en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), benciloxi, o -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-O- y -O-C(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>-O-. Algunos ejemplos son metilo, etilo, metoxi, etoxi, -O-CH(metil)-O- y -O-C(metil)<sub>2</sub>-O-.

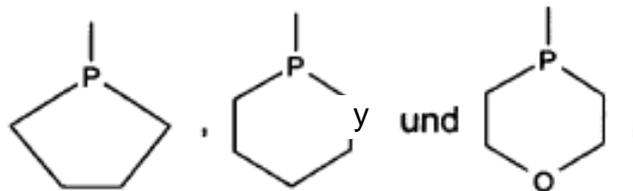
En dos átomos de C adyacentes de los grupos de las fórmulas arriba mostradas puede estar unido por condensación un anillo alifático de 5 o 6 miembros o un benceno. Dependiendo del tipo de sustitución y de la cantidad de sustituyentes, los grupos fosfina cíclicos pueden ser C-quirales, P-quirales o C- y P-quirales.

5 La fosfina secundaria cíclica puede corresponderse, por ejemplo, con las siguientes fórmulas (sólo se indica uno de los diastereoisómeros posibles):



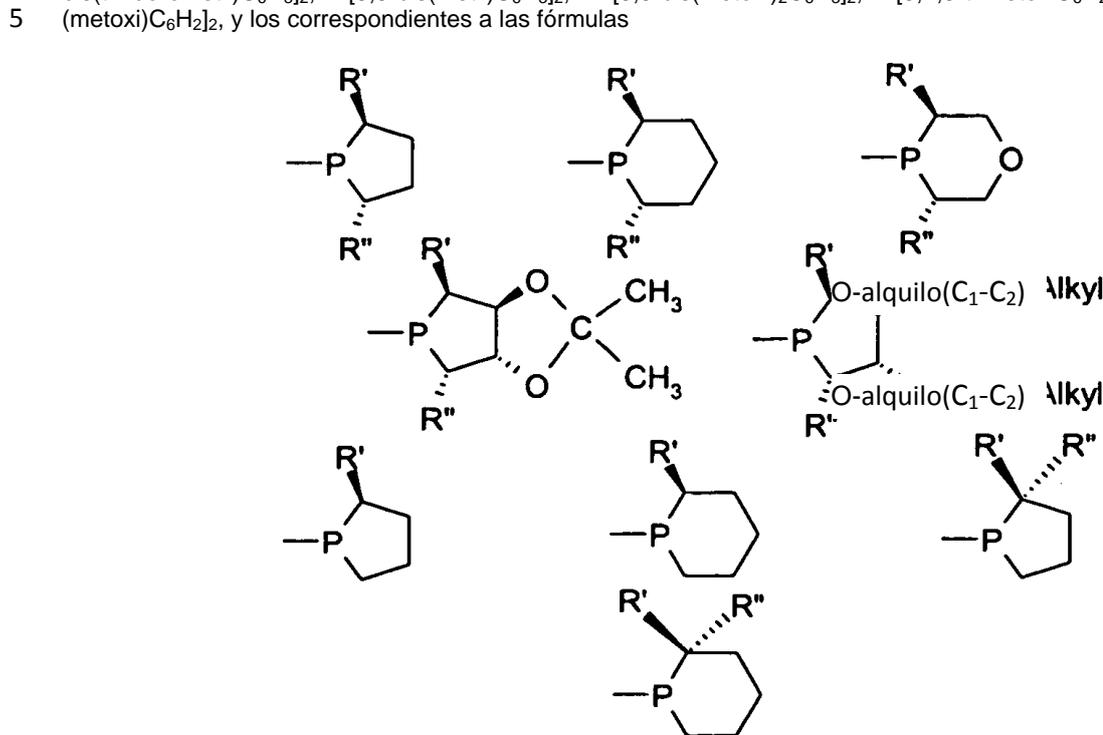
10 donde los grupos R' y R'' representan alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo metilo, etilo, n- o i-propilo, bencilo, o -CH<sub>2</sub>-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CH<sub>2</sub>-O-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), siendo R' y R'' iguales o diferentes.

15 Los dos grupos fosfina secundarios -PR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> de las difosfinas representan preferentemente, independientemente entre sí, una fosfina secundaria no cíclica seleccionada de entre el grupo consistente en -P(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -P(cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>))<sub>2</sub>, -P(bicicloalquilo(C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>))<sub>2</sub>, -P(o-furilo)<sub>2</sub>, -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P[2-(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[2-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[2-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub> y -P[3,5-bis(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>-4-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, o una fosfina cíclica seleccionada de entre el grupo



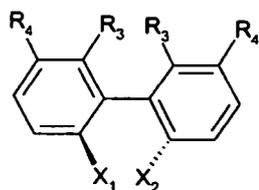
20 no sustituida o sustituida de forma simple o múltiple, por ejemplo sustituida 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fenilo, bencilo, benciloxi y alquiliden(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)dioxilo.

Algunos ejemplos específicos son: -P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -P(iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -P(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(terc-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), -P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, -P(norbornilo)<sub>2</sub>, -P(o-furilo)<sub>2</sub>, -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, P[2-(metil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, P[3-(metil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(metil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[2-(metoxi)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(metoxi)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(metoxi)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(metil)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(metoxi)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,4,5-trimetoxiC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub> y -P[3,5-bis(metil)-4-(metoxi)C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, y los correspondientes a las fórmulas



donde R' representa metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, metoximetilo, etoximetilo o benciloximetilo y R'' tiene, independientemente, el mismo significado que R'.

Algunos ligandos difosfina preferentes son los representados por las siguientes fórmulas VII a XV:

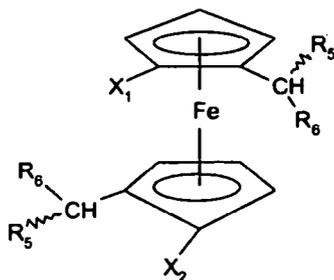


10

(VII),

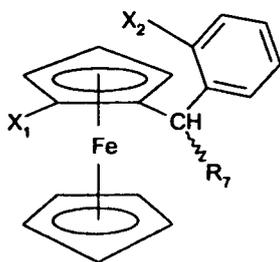
donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan fosfinas secundarias iguales o diferentes, R<sub>3</sub> significa alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sub>4</sub> es hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>3</sub>, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de C a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros o un anillo heterocíclico con uno o más heteroátomos, por ejemplo 1 a 4, seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en O, S, -N= y -N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), por ejemplo R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden representar un grupo seleccionado entre el grupo consistente en -CH=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))CH<sub>2</sub>-, -N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-O-, y -O-C(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>-O-;

15



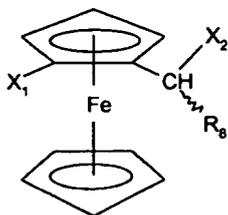
(VIII)

donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes,  $R_6$  es un amino secundario, por ejemplo -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> y en especial dimetilamino, y  $R_5$  representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



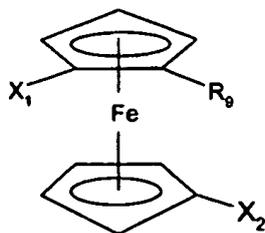
(IX)

5 donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y  $R_7$  significa -OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), fenoxi, benciloxi o aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);



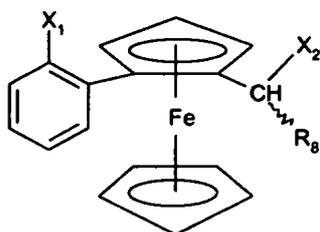
(X)

donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y  $R_8$  significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



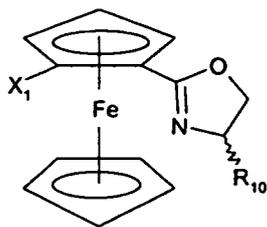
(XI)

10 donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y  $R_9$  significa hidrógeno o representa un grupo -CH(R<sub>7</sub>)R<sub>8</sub>, siendo  $R_7$  -OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), fenoxi, benciloxi o aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y  $R_8$  significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



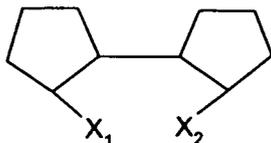
(XII)

15 donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y  $R_8$  significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



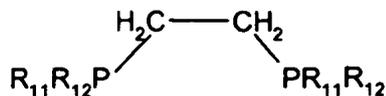
(XIII)

donde  $X_1$  representa fosfina secundaria y  $R_{10}$  significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



(XIV)

donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes; y etilen-1,2-difosfinas P-quirales de fórmula XV



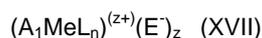
(XV),

donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  representan grupos hidrocarburo diferentes de 1 a 20 átomos de C no sustituidos o sustituidos con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y/o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Un ejemplo conocido es "dipamp" cuando  $R_{11}$  es fenilo y  $R_{12}$  es  $\alpha$ -metoxifenilo.

Los ligandos difosfina, en especial 1,1'-binaftil-6,6'-fosfinas disecundarias, se pueden utilizar en complejos de rutenio junto con diaminas quirales (Noyori Technik), por ejemplo 1,2-difeniletileno-1,2-diamina (dpem) y 1,1-dibencil-2-isopropil-1,2-diamina (daipen).

Los complejos metálicos de los catalizadores Rh- Ir- Ru- con ligandos de disfosfina quirales pueden contener otros ligandos y/o aniones dependiendo del índice de oxidación y el índice de coordinación del metal. También se puede tratar de complejos metálicos catiónicos. Estos complejos metálicos análogos y su preparación han sido descritos en muchas ocasiones en la literatura.

Los complejos metálicos pueden corresponder por ejemplo a las fórmulas generales



donde  $A_1$  representa un ligando difosfina, incluyendo las configuraciones y preferencias, en particular de fórmulas VII a XV; L representa un ligando monodentado aniónico o no iónicos, iguales o diferentes, o dos L representan ligandos bidentados aniónicos o no iónicos, iguales o diferentes; n es igual a 2, 3 o 4 cuando L es un ligando monodentado, o n es igual a 1 o 2 cuando L es un ligando bidentado; z representa 1, 2 o 3; Me significa rodio (Rh), iridio (Ir) y rutenio (Ru), preferentemente Rh e Ir, presentando el metal los grados de oxidación 0, 1, 2, 3 o 4;  $E^-$  es un anión de un oxácido o ácido complejo; y los ligandos aniónicos compensan la carga de los grados de oxidación 1, 2, 3 o 4 del metal.

Los ligandos monodentados no iónicos se pueden seleccionar por ejemplo de entre el grupo de las olefinas (por ejemplo etileno, propileno), alilos (por ejemplo alilo, 2-metalilo), disolventes solvatantes (por ejemplo nitrilos), éteres lineales o cíclicos, en caso dado N-alquilamidas y lactamas, aminas, fosfinas (en particular fosfinas terciarias como trifenilfosfina), alcoholes, ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de ácido sulfónico, monóxido de nitrógeno, monóxido de carbono y arenos (por ejemplo benceno, mesitileno, cumol).

Los ligandos monodentados aniónicos se pueden seleccionar por ejemplo de entre el grupo consistente en ciclopentadienilo, hidruro, haluro (por ejemplo F, Cl, Br, I), pseudohaluro (por ejemplo cianuro, cianato, isocianato) y aniones de ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos (por ejemplo carbonato, formiato, acetato, propionato, metilsulfonato, trifluorometilsulfonato, fenilsulfonato, tosilato).

Los ligandos bidentados no iónicos se pueden seleccionar por ejemplo de entre el grupo de las diolefinas lineales o cíclicas (por ejemplo hexadieno, ciclooctadieno, norbornadieno), dinitrilos (por ejemplo malodinitrilo), diamidas de ácidos carboxílicos en caso dado N-alquiladas, diaminas, difosfinas, dioles, acetonilacetato, diésteres de ácido dicarboxílico y diésteres de ácido disulfónico.

Los ligandos bidentados aniónicos se pueden seleccionar por ejemplo de entre el grupo de aniones de ácidos dicarboxílicos, ácidos disulfónicos y ácidos difosfónicos (por ejemplo de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido metilendisulfónico y ácido metilendifosfónico).

También son preferentes los complejos metálicos en los que E representa  $-\text{Cl}^-$ ,  $-\text{Br}^-$ ,  $-\text{I}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{B}(\text{fenil})_4^-$ ,  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ ,  $\text{B}(3,5\text{-bistrifluorometilfenilo})_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{AsF}_6^-$  o  $\text{SbF}_6^-$ .

Algunos complejos metálicos de Rh e Ir preferentes corresponden a las fórmulas XVIII y XIX,

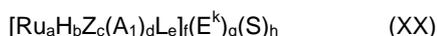


donde  $\text{A}_1$  representa un ligando difosfina, incluyendo las configuraciones y preferencias, en particular de fórmulas VII a XV;  $\text{Me}_1$  significa rodio (Rh) e iridio (Ir); Y representa dos olefinas o un dieno; Z significa Cl, Br, I o  $\text{BF}_4^-$ ; y  $\text{E}_1^-$  representa un anión de un oxácido o ácido complejo.

Cuando Y es una olefina, se puede tratar de una olefina ( $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ ), preferentemente ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) y de forma especialmente preferente ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ ). Como ejemplos se mencionan: propeno, but-1-eno y especialmente etileno. El dieno puede contener de 5 a 12, preferentemente de 5 a 8 átomos de C, y preferentemente se puede tratar de dienos de cadena abierta, cíclicos o policíclicos. Los dos grupos olefina del dieno están unidos preferentemente a través de uno o dos grupos  $\text{CH}_2$ . Como ejemplos se mencionan: 1,3-pentadieno, ciclopentadieno, 1,5-hexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,4- o 1,5-heptadieno, 1,4- o 1,5-cicloheptadieno, 1,4- o 1,5-octadieno, 1,4- o 1,5-ciclooctadieno y norbornadieno.

Preferentemente Y representa dos etilenos o 1,5-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno o norbonadieno.

En la fórmula XVIII, Z representa preferentemente Cl o Br. Como ejemplos de  $\text{E}_1^-$  se mencionan:  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{B}(\text{fenil})_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{AsF}_6^-$  o  $\text{SbF}_6^-$ . Los complejos de rutenio pueden corresponder por ejemplo a la fórmula XX,



donde Z significa Cl, Br o I;  $\text{A}_1$  representa un ligando difosfina y preferentemente una difosfina de fórmulas VII a XV; L representa ligandos iguales o diferentes;  $\text{E}^k$  es un anión de un oxácido, un ácido inorgánico o un ácido complejo; S representa un disolvente apto para la coordinación como ligando; y  $a$  es 1 a 3,  $b$  es 0 a 4,  $c$  es 0 a 6,  $d$  es 1 a 3,  $e$  es 0 a 4,  $f$  es 1 a 3,  $g$  es 1 a 4,  $h$  es 0 a 6 y  $k$  es 1 a 4, siendo neutra la carga total del complejo.

Para los compuestos de fórmula XX son aplicables las preferencias para Z,  $\text{A}_1$ , L y  $\text{E}^-$  arriba indicadas. Los ligandos L pueden consistir adicionalmente en arenos o heteroarenos (por ejemplo benceno, naftaleno, metilbenceno, xileno, cumol, 1,3,5-mesitileno, piridina, bifenilo, pirrol, bencimidazol o ciclopentadienilo) y sales metálicas con función ácido de Lewis (por ejemplo  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  y  $\text{SnCl}_4$ ). En el caso de los ligandos de disolvente se puede tratar por ejemplo de alcoholes, aminas, amidas, lactamas y sulfonas.

En la literatura indicada más abajo y la literatura citada a su vez en la misma se describen complejos de este tipo:

D. J. Ager, S. A. Laneman, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 1997, 3327 - 3355;

T. Ohkuma, R. Noyori en *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlín, 1999, 199-246;

J. M. Brown en *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlín, 1999, 122 - 182;

T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2ª Edición (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH New York, 2000, 1 - 110;

N. Zanetti y col., *Organometallics* 15, 1996, 860.

Los complejos metálicos se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I a III*, Editorial Springer, Berlín, 1999, y la literatura citada en dicho documento).

En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento según la invención se utilizan complejos de rutenio como catalizadores de hidrogenación homogéneos y quirales. Con los catalizadores de tipo  $[\text{Ru}\text{-haluro}_2(\text{difosfina fórmula VII})(\text{diamina quiral})]$  y del tipo  $[\text{Ru}\text{-haluro}_2(\text{ligando fórmula XIII})(\text{fosfina terciaria})]$  se obtienen resultados especialmente sobresalientes en lo que respecta a la selectividad, tiempo de reacción (actividad), reacción completa y formación de cantidades muy pequeñas de subproductos. Preferentemente, el haluro es Cl, Br e I.

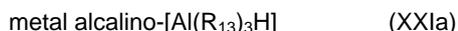
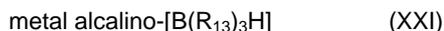
Puede resultar ventajoso llevar a cabo la hidrogenación homogénea en presencia de aditivos. La cantidad puede llegar a cantidades equimolares o más, con respecto a los compuestos de fórmulas I y II. Como ejemplos se mencionan: ácidos, bases inorgánicas (por ejemplo NaOH) y alcoholatos de metal alcalino (por ejemplo t-butolato de potasio).

5 Puede resultar especialmente conveniente, por ejemplo cuando se utiliza el sustrato en forma de base libre, llevar a cabo la hidrogenación en presencia de ácidos, por ejemplo ácidos orgánicos como ácidos sulfónicos (por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanoico), ácidos carboxílicos (por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico), ácidos fosfónicos (por ejemplo ácido metanofosfónico), ácidos inorgánicos como hidrácidos de halógeno (por ejemplo HCl, HBr, HI), ácido sulfúrico, ácido fosforoso, ácido fosfórico (véase por ejemplo US-A-5.371.256, US-A-10 5.446.844 y US-A-5.583.241 y EP-A-0 691 949). El ácido se puede elegir de tal modo que se obtenga directamente la sal deseada del principio activo. Correspondientemente, la cantidad de ácido puede ser igual a 1 equivalente o más, por ejemplo un exceso de hasta 1,5 equivalentes, con respecto a la cantidad de sustrato a hidrogenar. Un rango de cantidades adecuado es de 0,01 a 1 equivalentes de ácido, con respecto a la cantidad de sustrato a hidrogenar.

15 Los complejos metálicos utilizados como catalizadores se pueden añadir como compuestos aislados preparados por separado o, preferentemente, también se pueden formar *in situ* antes de la reacción y después mezclar con el sustrato a hidrogenar. Cuando en la reacción se utilizan complejos metálicos aislados, puede resultar ventajoso añadir adicionalmente ligandos, o en el caso de la preparación *in situ* puede resultar ventajoso utilizar un exceso de ligando. El exceso puede ser por ejemplo del 1 al 10 y preferentemente del 1 al 5 por ciento en moles, con respecto al compuesto metálico utilizado para la preparación.

20 El procedimiento según la invención se lleva a cabo en general de tal modo que se dispone el catalizador y después se introduce preferentemente bajo presión el sustrato, en caso dado agentes auxiliares de reacción y el compuesto gaseoso a añadir en forma de hidrógeno. El procedimiento se puede llevar a cabo en diferentes tipos de reactor, de forma continua o por lotes.

25 Los trialquilborohidruros de metal alcalino y los hidruros de trialquil-aluminio de metal alcalino utilizados según la invención pueden corresponder en particular a las fórmulas XXI y XXIa,



30 donde el término "metal alcalino" representa Li, Na o K, y R<sub>13</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 18, preferentemente de 3 a 18, en especial de 4 a 12 y en particular de 4 a 8 átomos de C. Cuando R<sub>13</sub> es alquilo ramificado, puede presentar al menos un átomo de C ramificado, pero esto no es tan decisivo como la influencia de la exigencia espacial en cuanto a la selectividad.

R<sub>13</sub> está ramificado por ejemplo preferentemente en la posición α. No obstante, R<sub>13</sub> también puede estar ramificado en las posiciones β, γ y/o δ. Como ejemplos se mencionan: but-2-ilo, pent-2-ilo, hex-2-ilo, hept-2-ilo, oct-2-ilo, 2- y 1,2-dimetilbut-1-ilo, 2-etilpent-1-ilo, hex-2-ilo, 2-metil- o 2-etilhex-1-ilo, 1,2,2-trimetilet-1-ilo y 1,2-dimetilbut-1-ilo.

35 Los compuestos de fórmulas XXI y XXIa se pueden obtener en parte comercialmente, por ejemplo bajo la denominación Selectride®, o se pueden preparar análogamente de acuerdo con procedimientos conocidos. La estereoselectividad es especialmente alta y la relación entre los diastereoisómeros de fórmulas III y IV y los diastereoisómeros de fórmulas V y VI puede ser >99,5:<0,5. La reactividad es alta y se pueden lograr reacciones completas en tiempos de reacción cortos. La formación de subproductos se puede inhibir eficazmente, en particular a temperaturas de -20°C e inferiores, a cantidades de entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10% en peso con respecto al producto de reacción. Puede resultar conveniente observar el desarrollo de la reacción y determinar el final de la misma para evitar tiempos de reacción innecesariamente largos, ya que se puede producir una descomposición del producto. Como disolventes (medios de reacción) son especialmente adecuados éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, etilenglicol dimetil éter, dioxano y tetrahidrofurano.

45 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin por ello limitarla a los mismos.

### Ejemplos

50 El producto de partida en forma de racemato de (3R,4R)-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)ciclohexanona y (3S,4S)-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)ciclohexanona (compuestos de fórmulas I y II donde R representa en cada caso CH<sub>3</sub>) se designa en adelante como cis-1. Su preparación se describe por ejemplo en el documento EP-A1-0 753 506 (Ejemplo 18). El cis-1 se puede separar de otros estereoisómeros (3R,4S)-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)ciclohexanona y (3S,4R)-4-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)ciclohexanona mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo cristalización fraccionada o separación cromatográfica.

55 La mezcla de reacción obtenida de acuerdo con el ejemplo correspondiente se analizó mediante cromatografía líquida a alta presión (HPLC) con una columna Nucleosil C8, 25 x 4,6 mm, 5 μm, a temperatura ambiente. Se utilizaron

dos fases móviles: A) acetonitrilo/agua/ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  aq. 0,5M = 5/90/5; y B) acetonitrilo/agua/ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  aq. 0,5M = 60/35/5, con el siguiente gradiente (porcentajes en volumen): 0 minutos, 90% A / 10% B; 50 minutos, 100% B; 55 minutos, 100% B; 56 minutos, 90% A / 10% B. El flujo era de 20  $\mu\text{l}$  y la detección se llevó a cabo a 220 nm. Los productos se eluyeron en el siguiente orden: después de 12,5 minutos, los diastereoisómeros de fórmulas V y VI; después de 14,9 minutos, los compuestos de fórmulas I y II (cis-1); y después de 18,5 minutos, los diastereoisómeros de fórmulas III y IV (producto deseado).

La relación entre los diastereoisómeros de fórmulas III y IV y los diastereoisómeros de fórmulas V y VI se denomina selectividad. Los porcentajes en peso de los catalizadores indicados más abajo se refieren en cada caso a la cantidad utilizada de cis-1.

## 10 A) Hidrogenación heterogénea

*Ejemplo A1: Hidrogenación con  $\text{PtO}_2$*

500 mg (1,8 mmol) de cis-1 y 5 ml de etanol se introdujeron en un matraz de vidrio junto con 1,1 equivalentes de ácido acético glacial y 15 mg de  $\text{PtO}_2$  (3% en peso) y a continuación se cerró el matraz de vidrio. Después, el matraz se lavó en cuatro ciclos con argón y en 4 ciclos con hidrógeno. Se introdujeron a presión  $1,1 \times 10^5$  Pa de hidrógeno y la reacción se inició poniendo en marcha el agitador. La carga se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, el matraz de vidrio se lavó con argón y a continuación se separó el catalizador por filtrado. El filtrado se analizó por cromatografía. La tasa de conversión fue del 91% y la selectividad fue de 93:7.

Al aumentar la concentración de catalizador al 10% en peso, por lo demás bajo condiciones iguales, se logró una conversión completa con una selectividad de 95:5.

## 20 Ejemplo A2: Hidrogenación con níquel de Raney

En un matraz de vidrio se introdujeron 200 mg (0,72 mmol) de cis-1, 2 ml de disolvente y níquel de Raney humedecido con agua (RaNi; tipo H467, firma Engelhard, actualmente BASF), el matraz de vidrio se introdujo en un autoclave y a continuación se cerró. Después, el autoclave se lavó en cuatro ciclos con argón y en cuatro ciclos con hidrógeno. Se introdujo hidrógeno a presión y la reacción se inició poniendo en marcha el agitador. La mezcla se agitó al menos hasta el final de la reacción, el matraz de vidrio se lavó con argón y a continuación se separó el catalizador por filtración. El filtrado se analizó por cromatografía. La siguiente Tabla 1 muestra los datos detallados del análisis y también los resultados del mismo.

La cantidad de RaNi está indicada en porcentaje en peso (% p/p) (calculado como catalizador humedecido con agua, contenido de agua aproximadamente 50% en peso). La temperatura (T) se indica en  $^\circ\text{C}$ , salvo cuando se trata de temperatura ambiente (TA). La presión de hidrógeno está indicada en  $10^5$  Pa. El tiempo de reacción está indicado en horas. Los datos porcentuales de cis-1, diastereoisómeros de fórmulas III y IV (III/IV), diastereoisómeros de fórmulas V y VI (V/VI) y STPS (suma de todos los subproductos) con porcentajes superficiales determinados por cromatografía. MeOH es metanol. EtOH es etanol. EtAc es acetato de etilo. iPrOH es isopropanol. Tol es tolueno.

**Tabla 1**

Cantidad RaNi	Disolvente	T	Presión	Tiempo	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS %	Selectividad
40	MeOH	TA	5	17,3	0	96	4	0	96:4
40	MeOH	TA	50	40,3	0	95	4	1	96:4
40	EtOH	TA	6	24	0	95	3	2	97:3
20	EtOH	TA	6	24	14	78	3	5	96:4
10	EtOH	TA	6	24	37	55	2	6	96:4
5	EtOH	TA	6	24	55	36	1	8	97:3
40	EtAc	TA	6	24	3	87	9	1	91:9
20	iPrOH	TA	6	24	13	80	3	4	96:4
20	Tol	TA	6	24	4	90	4	2	96:4
20	Tol	TA	10	6,6	55	39	2	4	95:5

Cantidad RaNi	Disolvente	T	Presión	Tiempo	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS %	Selec- tividad
20	Tol	TA	10	23,3	29	62	3	7	95:5
40	Tol	TA	5	4,8	66	25	1	8	96:4
40	Tol	TA	5	27,2	2	85	3	10	97:3
20 <sup>a)</sup>	Tol	TA	20	24	76	8	0	16	100:0
20 <sup>a)</sup>	Tol	60	20	24	8	79	3	10	96:4
20 <sup>a)</sup>	Tol	0	20	24	79	8	0	13	100:0
20 <sup>a)</sup>	Tol	60	5	24	64	16	1	19	94:6
40 <sup>b)</sup>	Tol	TA	5	24	36	61	2	1	97:3
40 <sup>b)</sup>	Tol	TA	5	24	37	60	2	1	97:3
40 <sup>b,c)</sup>	EtOH	TA	5	24	3	92	2	3	98:2

<sup>a)</sup> El cis-1 ya contenía productos de descomposición (coloración marrón).

<sup>b)</sup> El cis-1 se recristalizó a partir de diisopropil éter antes de la hidrogenación.

<sup>c)</sup> Variante del Ejemplo A2: autoclave de acero 50 ml, 2 g (7,2 mmol) cis-1 y 20 ml disolvente

*Ejemplo A3: Hidrogenación con níquel de Raney*

Se repitió el procedimiento del Ejemplo A2 con un 40% en peso de RaNi (contenido de agua aproximadamente un 50% en peso) y en este proceso se variaron los parámetros de reacción. Se comprobó que una temperatura elevada reduce ligeramente la selectividad y sólo influye un poco en la actividad del catalizador. Con una presión elevada se pueden lograr tiempos de reacción más cortos y la selectividad permanece prácticamente invariable. La adición de aditivos (por ejemplo 0,5 equivalentes de MgCl<sub>2</sub>, 1,5 equivalentes de ácido acético glacial o 50% en peso de NaOH, en cada caso con respecto al cis-1 utilizado) conduce a un fuerte incremento de subproductos en la mezcla de reacción. La Tabla 2 muestra los detalles.

**Tabla 2**

T	Presión	Tiempo	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS (%)	Selectividad
TA	5	24	3	92	2	3	98:2
60	5	28	0	91	5	4	95:5
40	5	27	0	94	4	2	96:4
40	10	24	0	90	6	4	94:6
40	20	24	0	89	3	8	96:4
40	1,1	24	17	70	3	10	96:4
40 <sup>a)</sup>	5	24	7	64	3	26	96:4
40	5	24	0	89	3	8	96:4
40 <sup>b)</sup>	5	24	0	9	<1	90	98:2
40 <sup>c)</sup>	5	21	0	27	0	73	100:0

T	Presión	Tiempo	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS (%)	Selectividad
<sup>a)</sup> Adición de 0,5 equivalentes de MgCl <sub>2</sub> , <sup>b)</sup> 1,5 equivalentes de ácido acético glacial o <sup>c)</sup> 50% en peso de NaPH. En los 4 últimos ensayos, el cis-1 ya contiene productos de descomposición (coloración marrón)							

*Ejemplo A4: Hidrogenación con níquel de Raney*

5 Se repitió el Ejemplo A2 con un 40% en peso de diferentes tipos de catalizador húmedo de las firmas Engelhard y Degussa en etanol a 40°C y 5x10<sup>5</sup> Pa. El tiempo de reacción fue de 24 horas. El tipo de catalizador influye poco en el resultado. El producto de partida cis-1 contenía aproximadamente un 6% de subproductos. La siguiente Tabla 3 muestra los detalles.

**Tabla 3**

Tipo de RaNi	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS (%)	Selectividad
EtOH-RaNi H467	0	89	3	8	96:4
RaNi B111W	0	85	6	9	93:7
RaNi Actimet M	0	88	4	8	95:5
RaNi B113W	0	87	7	6	92:8
RaNi BLM 112 W	0	86	6	8	93:7
RaNi BP 113EXP-B	0	87	7	6	92:8
RaNi Actimet M (lavado con EtOH)	0	91	6	3	94:6

*Ejemplo A5: Hidrogenación con níquel de Raney y reutilización del catalizador*

10 En un autoclave de acero de 300 ml con placa de filtro sinterizada se introdujeron 3,0 g (10,8 mmol) de cis-1 suspendidos en 80 ml de etanol. Después se añadieron 1,2 g de níquel de Raney humedecido con etanol (RaNi; tipo H467, firma Engelhard, suspendido en 20 ml de etanol) y se cerró el autoclave. A continuación, el autoclave se lavó en tres ciclos con argón y en tres ciclos con hidrógeno. Se introdujo hidrógeno a presión (4x10<sup>5</sup> Pa) y la reacción se inició poniendo en marcha el agitador. La carga se agitó durante 24 horas, se lavó con nitrógeno, a continuación se separó el catalizador por filtración y la carga se lavó con etanol. El filtrado se analizó por cromatografía. En la tercera reutilización, antes de usarlo de nuevo el catalizador se lavó con etanol, NaOH 0,5N y con metanol. El material de partida cis-1 ya contenía aproximadamente un 25% de subproductos. La siguiente Tabla 4 muestra otros datos y los resultados.

**Tabla 4**

Observación	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS	Selectividad
Reacción inicial	0	79	5	16	94:6
1ª reutilización	6	77	5	12	94:6
2ª reutilización	23	56	2	19	98:2
3ª reutilización	0	59	1	40	98:2

**Ejemplo A6: Hidrogenación con níquel de Raney y cantidad creciente de producto de partida**

Se repitió el Ejemplo A2 utilizando cantidades crecientes de cis-1. Los 4 primeros ensayos se llevaron a cabo de acuerdo con la variante del Ejemplo A2 en autoclave de acero de 50 ml. En el primer ensayo, el material de partida cis-1 ya contenía aproximadamente un 6% de subproductos. La Tabla 5 muestra otros detalles.

5

**Tabla 5**

mg cis-1 / ml	T	Presión	Tiempo	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS (%)	Selectividad
100	45	9	23	1	89	3	7	97:3
200	45	9	23	0	94	3	3	97:2
267	45	9	24	0	91	4	5	96:4
333	45	9	24	0	94	4	2	98:2
500	40	5	24	0	95	3	2	97:3
1000	40	5	24	0	96	3	1	97:3
2000	40	5	24	26	70	1	3	98:2

**Ejemplo A7: Hidrogenación con níquel de Raney con una cantidad mayor de producto de partida**

Se repitió el Ejemplo A5 con 20 g de cis-1 a 40°C en presencia de un 40% en peso de RaNi (H<sub>2</sub>O-H467 o EtOH-H467) en etanol con una concentración de 1000 mg de cis-1 por ml de etanol (ensayos 1 y 2). En los ensayos 1 y 2, el material de partida cis-1 contenía aproximadamente un 2% de subproductos.

10

Se repitió el Ejemplo A1 con 50 g de cis-1 a 40°C en presencia de un 40% en peso de RaNi (Actimet M) en etanol con una concentración de 1000 mg de cis-1 por ml de etanol (ensayo 3). En el ensayo 3 el material de partida cis-1 contenía aproximadamente un 15% de subproductos. Antes de la filtración es necesario añadir disolventes para disolver el material no disuelto. Los resultados están resumidos en la Tabla 6.

15

**Tabla 6**

Tipo RaNi	Presión	Tiempo	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS (%)	Selectividad
H <sub>2</sub> O-H467 <sup>a)</sup>	9,5	23	0	88	8	4	92:8
EtOH-H467 <sup>a)</sup>	9,5	3	0	87	9	4	91:9
Actimet M <sup>b)</sup>	7	2 <sup>c)</sup>	2	73	5	20	93:7
<sup>a)</sup> Firma Engelhard. <sup>b)</sup> Firma Degussa. <sup>c)</sup> Absorción de hidrógeno finalizada después de 30 minutos							

**B) Hidrogenación homogénea**

Los ligandos utilizados corresponden a las siguientes estructuras:

- L1: Fórmula VII, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son juntos -CH=CH-CH=CH-, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L2: Fórmula XIII, R<sub>10</sub> es t-butilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L3: Fórmula XIII, R<sub>10</sub> es i-propilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L4: Fórmula XIII, R<sub>10</sub> es i-propilo, X<sub>1</sub> es -P[(3,5-dimetil-4-metoxiC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>.

20

- L5: Fórmula XIII, R<sub>10</sub> es fenilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L6: Fórmula VII, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son juntos -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P[(3,5-dimetil-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].
- L7: Fórmula VII, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son juntos -O-CF<sub>2</sub>-O-, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L8: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (configuración R,R).
- 5 L9: Fórmula XIV, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L10: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P[(3,5-dimetil-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].
- L11: Fórmula VII, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son juntos -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P[(3,5-dimetil-4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>].
- L12: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P[(3,5-dimetil-4-metil-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].
- L13: Fórmula VIII, R<sub>5</sub> es fenilo y R<sub>6</sub> es dimetilamino, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso P[(3,5-dimetil-4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>].
- 10 L14: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L15: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(t-butilo)<sub>2</sub> (configuración S,R).
- L16: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> y X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (configuración S,R).
- L17: Fórmula IX, R<sub>7</sub> es metoxi, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L18: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(t-butilo)<sub>3</sub> (configuración R,S).
- 15 L19: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P[(3,5-dimetil-4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(metil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].
- L20: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(t-butilo)<sub>2</sub>.
- L21: Fórmula IX, R<sub>7</sub> es hidroxilo, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L22: Fórmula XV, R<sub>11</sub> es fenilo, R<sub>12</sub> es 2-metoxifen-1-ilo.
- L23: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(norbornilo)<sub>2</sub>.
- 20 L24: Fórmula XI, R<sub>9</sub> es H, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(i-propilo)<sub>2</sub>.
- L25: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P[(3,5-di(metil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].
- L26: Fórmula VII, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son juntos -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

*Ejemplo B1: Hidrogenación con complejos de rutenio*

25 Un autoclave con una presión aplicada de 10-12 bar se cargó con argón y luego se descargó de nuevo. Esta operación se llevó a cabo cuatro veces. En un recipiente basculante de 10 ml con agitador magnético se introdujeron 0,277 g (1,0 mmol) de cis-1 y el recipiente se sometió seis veces a una secuencia de aplicación de alto vacío y descompresión con argón. Después se añadieron 5 ml de metanol recién destilado. A continuación, a la solución formada se añadieron con cuidado 60 µl de ácido clorhídrico (1N). En otro recipiente basculante de 10 ml, sometido a argón de acuerdo con el procedimiento arriba indicado, se introdujeron un complejo metálico (0,005 mmol) y un ligando

30 (0,0106 mmol) y se disolvieron en 5 ml de metanol. Las dos soluciones se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se transfirieron a los autoclaves mediante cánulas y una ligera corriente de argón. El autoclave se llenó de gas de hidrógeno (10 bares, cinco veces) y a continuación se introdujo a presión gas hidrógeno hasta alcanzar la presión deseada. Después se ajustó la temperatura de reacción deseada y se puso en marcha el agitador. Después de 16 horas de reacción, la presión se descargó hasta la presión normal y la mezcla de reacción se

35 enfrió a temperatura ambiente. Se obtuvo una solución clara que se analizó por cromatografía de acuerdo con el método arriba mencionado. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7**

Complejo metálico	Ligando (config.)	Aditivo (ml)	Disolvente	Presión 10 <sup>6</sup> Pa	T (°C)	Conv. (%)	Selectividad
[RuCl <sub>2</sub> (S,S-dpen)]	L1	0,3 <sup>a</sup>	iPrOH	2	25	100	>99,5:<0,5

Complejo metálico	Ligando (config.)	Aditivo (ml)	Disolvente	Presión 10 <sup>6</sup> Pa	T (°C)	Conv. (%)	Selectividad
[RuCl <sub>2</sub> (R-daipen)]	L1	0,3 <sup>a)</sup>	iPrOH	2	25	100	96,7:3,3
[RuCl <sub>2</sub> (P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	L2 (S,S)	0,5 <sup>b)</sup>	Tol	5	25	100	92,5:7,5
[RuCl <sub>2</sub> (P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	L2 (S,S)	1,0 <sup>b)</sup>	Tol	2	25	100	92,5:7,5
[RuCl <sub>2</sub> (P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	L3 (R,R)	1,0 <sup>b)</sup>	Tol	2	25	100	90:10
[RuCl <sub>2</sub> (P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	L3 (S,S)	1,0 <sup>b)</sup>	Tol	2	25	100	90:10
[RuCl <sub>2</sub> (P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	L4 (S,S)	1,0 <sup>b)</sup>	Tol	2	25	> 99	87:13
[RuCl <sub>2</sub> (P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	L5 (S,S)	1,0 <sup>b)</sup>	Tol	2	25	> 98,5	75:25
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L6 (S)	0,06 <sup>c)</sup>	MeOH	8	70	> 93	92,5:7,5
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L7 (R)	--	MeOH	8	70	> 97	92:8
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L8 (R,R)	--	MeOH	9	70	20	90:10
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L9 (R,R)	--	MeOH	9	50	40	89:11
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L10 (R,S)	--	MeOH	8	60	50	89:11
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L6 (R)	0,06 <sup>c)</sup>	MeOH	8	70	92	87,4:12,6
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L11	0,06 <sup>c)</sup>	MeOH	8	70	100	87:13
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L12 (R,R)	--	MeOH	9	50	35	86:14
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L13 (R,S)	--	MeOH	9	50	48	86:14
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L14 (R,R)	--	MeOH	9	50	65	86:14
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L15 (S,R)	--	MeOH	9	60	60	85:15
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L16 (S,R)	--	MeOH	9	70	80	84:16
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L17 (S,S)	--	MeOH	8	80	99	83:17
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L18 (R,S)	--	MeOH	9	60	50	81:19
[Ru <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	L19 (R,S)	--	MeOH	8	70	80	80:20

<sup>a)</sup> t-butilato de potasio (1M); <sup>b)</sup> NaOH (1N); <sup>c)</sup> Ácido clorhídrico (1N).

La relación molar (mol/mol) entre el cis-1 y el catalizador era igual a 200 (1 mmol de cis-1 por 0,005 mmol de catalizador (precursor)).

*Ejemplo B2: Hidrogenación con complejos de rodio*

Se llevaron a cabo hidrogenaciones con complejos de rodio correspondientemente a las instrucciones de procedimiento de acuerdo con el Ejemplo B1.

- 5 Las abreviaturas significan: nbd = norbornadieno, cod = ciclooctadieno. El aditivo ácido metanosulfónico (MsOH) se añade en una cantidad de 0,5 equivalentes por equivalente de cis-1. La Tabla 8 muestra los resultados.

**Tabla 8**

Complejo metálico	Ligando (config.)	Aditivo (ml)	Disolvente	Presión 10 <sup>6</sup> Pa	T (°C)	Conv. (%)	Selectividad
[Rh(nbd) <sub>2</sub> ] BF <sub>4</sub>	L15 (R,S)	--	MeOH	9	70	100	89,6:10,4
[Rh(nbd) <sub>2</sub> ] BF <sub>4</sub>	L11 (R)	MsOH	MeOH	9	60	100	82:18
[Rh(nbd) Cl] <sub>2</sub>	L20 (R,S)	--	Tol	9	70	100	82:18
[Rh(nbd) <sub>2</sub> ] BF <sub>4</sub>	L21 (S,S)	--	MeOH	5	25	68	80:20
[Rh(cod) L22]BF <sub>4</sub>	L22 (S,S)	--	MeOH	8	50	70	79:21
[Rh(nbd) <sub>2</sub> ] BF <sub>4</sub>	L23 (R)	--	MeOH	9	50	93	79:21
[Rh(cod) L22]BF <sub>4</sub>	L24	MsOH	MeOH	5	50	100	73,5:26,5

*Ejemplo B3: Hidrogenación con complejos de iridio*

- 10 Se llevaron a cabo hidrogenaciones con complejos de iridio correspondientemente a las instrucciones de procedimiento de acuerdo con el Ejemplo B1. El tiempo de reacción fue de 18 horas. El aditivo ácido metanosulfónico (MsOH) se añade en una cantidad de 0,5 equivalentes por equivalente de cis-1. La cantidad de disolvente es de 10 ml. La Tabla 9 muestra los resultados.

**Tabla 9**

Complejo metálico	Ligando (config.)	Aditivo (ml)	Disolvente	Presión 10 <sup>6</sup> Pa	T (°C)	Conv. (%)	Selectividad
[Ir(cod)Cl] <sub>2</sub>	L6 (R)	--	EtOH	5	25	80	83,5:16,5
[Ir(cod)Cl] <sub>2</sub>	L25 (R,S)	--	EtOH/Tol <sup>a)</sup>	5	25	50	83,5:16,5
[Ir(cod)Cl] <sub>2</sub>	L26 (R)	MsOH	EtOH	5	25	30	74,5:25,5
<sup>a)</sup> Relación en volumen 1:1							

**C) Hidrogenación con hidruros metálicos***Ejemplo C1:*

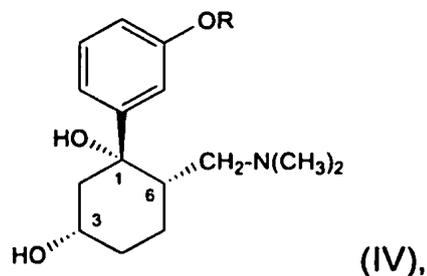
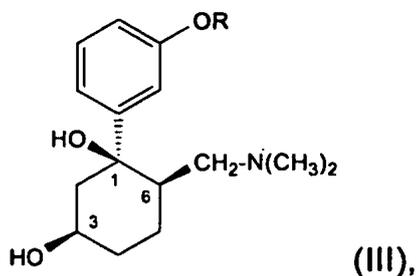
5 En un matraz basculante de 10 ml se introdujeron 0,1 g de cis-1 (0,36 mmol) y a continuación el matraz se inertizó mediante aplicación de vacío y lavado con argón (tres veces en total). Después se añadieron 1,7 ml de tetrahidrofurano (THF) a través de un tamiz molecular. La solución amarilla se enfrió a la temperatura deseada. A esta temperatura se añadieron 0,36 ml de una solución 1M de hidruro metálico en THF (0,36 mmol) a lo largo de 15 minutos. Una vez finalizada la reacción, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se analizó por cromatografía. La Tabla 10 muestra los resultados. El Li-Selectride y el Na-Selectride son borohidruro de litio-tris-butilo secundario y borohidruro de sodio-tris-butilo secundario, respectivamente. LiBH es borohidruro de litio-tris-isoamilo.

**Tabla 10**

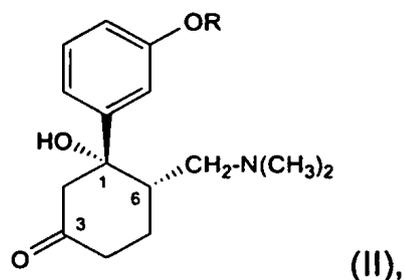
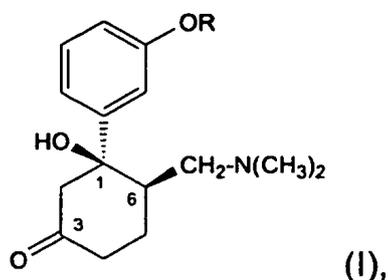
Hidruro metálico (eq.)	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	cis-1 (%)	III/IV (%)	V/VI (%)	STPS (%)	Selectividad
Li-Selectride (1)	THF	-78	1	0	98	<0,5	2	>99,5:<0,5
Li-Selectride (1)	THF	-20	1	0	90	<0,5	10	>99,5:<0,5
Li-Selectride (1)	THF	-12	0,17	0	95	<0,5	5	>99,5:<0,5
Li-Selectride (0,8)	THF	-12	0,17	2	89	<0,5	9	>99,5:<0,5
Na-Selectride (1)	THF	-15	1	0	90	<0,5	10	>99,5:<0,5
LiBH (1)	THF	-15	1	0	84	0	16	>99,5:<0,5

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos de fórmulas III o IV o mezclas de las mismas

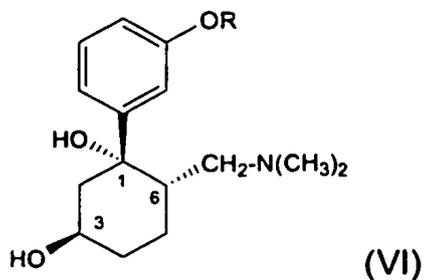
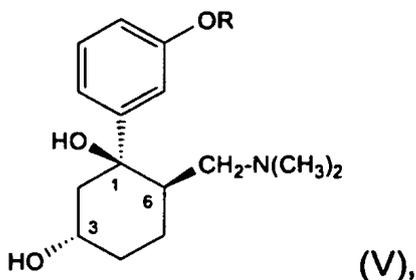


- 5 donde R representa hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mediante hidrogenación del grupo ceto de los compuestos de fórmulas I o II o mezclas de los mismos,



caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo

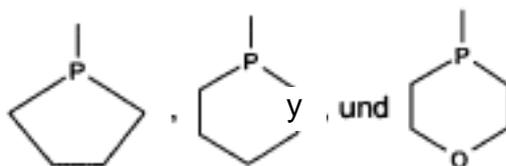
- a) con hidrógeno en presencia de dióxido de platino, cloruro de platino (IV), cloruro de platino (II) o níquel de Raney en fase heterogénea;
- 10 b) con hidrógeno en presencia de un complejo de rodio, iridio o rutenio con al menos un ligando de difosfina, ligando de diamina o ligando de fosfinita quiral en fase homogénea; o
- c) con un trialquilborohidruro de metal alcalino o un hidruro de trialquil-aluminio de metal alcalino.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa hidrógeno o metilo.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la relación entre los diastereoisómeros de fórmulas III y IV y los diastereoisómeros de fórmulas V y VI
- 15



es al menos igual a 75:25.

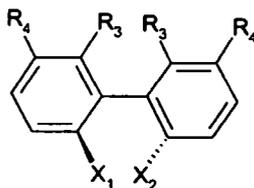
4. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la presión de hidrógeno en las variantes de procedimiento a) y b) es de  $10^5$  a  $2 \times 10^7$  Pa (pascales).

5. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque la temperatura es de -80 a 150°C.
6. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el dióxido de platino se utiliza en cantidades del 0,1 al 15% en peso, el níquel de Raney en cantidades del 1 al 50% en peso, los complejos de rodio, iridio o rutenio con difosfinas quirales en cantidades del 0,0001 al 10% en peso y los trialquilborohidruros de metal alcalino e hidruros de trialquil-aluminio de metal alcalino en cantidades de 0,5 a 1,5 equivalentes, en cada caso con respecto a los compuestos de fórmulas I y/o II.
7. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque la hidrogenación con dióxido de platino se lleva a cabo en alcoholes, preferentemente metanol, etanol o sus mezclas, y la hidrogenación con níquel de Raney se lleva a cabo en alcoholes, ésteres de ácido carboxílico, hidrocarburos aromáticos o mezclas de al menos dos de estos disolventes.
8. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el ligando de difosfina corresponde a la fórmula fosfina secundaria-esqueleto-fosfina secundaria, el ligando con el átomo metálico forma un anillo de cinco a diez miembros y el esqueleto incluye de 2 a 30 átomos de C y en caso dado heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en O, S, NH y N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en caso dado también átomos de metales de transición.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el esqueleto consiste en grupos bivalentes de alcanos, heteroalcanos, alquenos, cicloalcanos, cicloalquenos, heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, bicicloalcanos, bicicloheteroalcanos, espiro-bicicloalcanos, espiro-bicicloheteroalcanos, arilenos, heteroarilenos, bisarilenos, bisheteroarilenos, metalocenos, preferentemente ferroceno, y el grupo no está sustituido o está sustituido de forma simple o múltiple, seleccionándose los sustituyentes de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi, feniltio, benciltio, halógeno, OH, tri(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sililo, amino secundario, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -CO<sub>2</sub>R', -SO<sub>3</sub>R', -O-C(O)-R', -NH-C(O)R', -O-SO<sub>3</sub>-R' y -NHSO<sub>3</sub>R', siendo R' alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo o bencilo.
10. Procedimiento según la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque los grupos fosfina secundarios contienen grupos hidrocarburo iguales o diferentes como sustituyentes y los dos grupos fosfina secundarios del ligando de difosfina son iguales o diferentes.
11. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 8-10, caracterizado porque los dos grupos fosfina secundarios representan, independientemente entre sí, una fosfina secundaria no cíclica seleccionada de entre el grupo consistente en -P(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -P(cicloalquil(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>))<sub>2</sub>, -P(bicicloalquil(C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>))<sub>2</sub>, -P(o-furilo)<sub>2</sub>, -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P[2-(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[2-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[2-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(trifluorometil)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-bis(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, y -P[3,5-bis(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>-4-(alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, o una fosfina cíclica seleccionada de entre el grupo



en cada caso no sustituidas o sustituidas de forma simple o múltiple con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fenilo, bencilo, benciloxi y alquiliden(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)dioxilo.

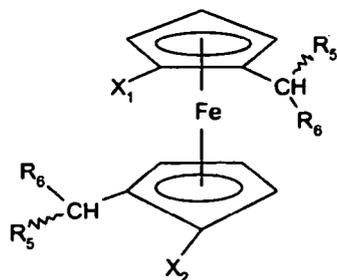
12. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 8-11, caracterizado porque los ligandos de difosfina corresponden a las fórmulas VII a XV:



(VII),

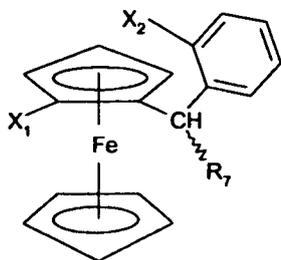
donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan fosfinas secundarias iguales o diferentes, R<sub>3</sub> significa alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sub>4</sub> es hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>3</sub>, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de C a los que están

unidos, forman un anillo carbocíclico de cinco o seis miembros o un anillo heterocíclico con uno o más heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en O, S, -N= y -N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)),



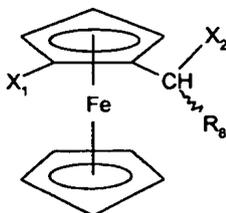
(VIII)

5 donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan fosfinas secundarias iguales o diferentes, R<sub>6</sub> es un amino secundario y R<sub>5</sub> representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



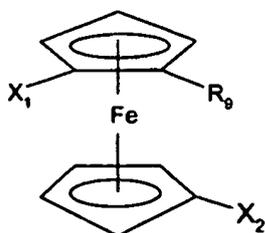
(IX)

10 donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y R<sub>7</sub> significa -OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), fenoxi, benciloxi o aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);



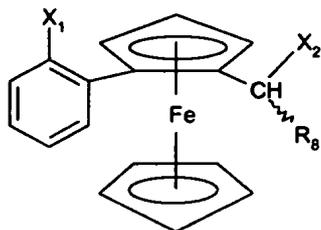
(X)

10 donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y R<sub>8</sub> significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



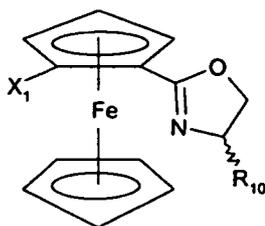
(XI)

15 donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y R<sub>9</sub> significa hidrógeno o representa un grupo -CH(R<sub>7</sub>)R<sub>8</sub>, siendo R<sub>7</sub> -OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), fenoxi, benciloxi o aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y R<sub>8</sub> significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



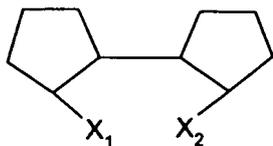
(XII)

donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes y  $R_8$  significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



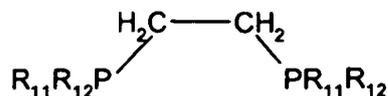
(XIII)

5 donde  $X_1$  representa fosfina secundaria y  $R_{10}$  significa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclohexilo, fenilo o bencilo;



(XIV)

donde  $X_1$  y  $X_2$  representan fosfinas secundarias iguales o diferentes; y



(XV),

10 donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  representan grupos hidrocarburo diferentes de 1 a 20 átomos de C no sustituidos o sustituidos con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y/o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se utilizan los ligandos L1-L26 que se definen de la siguiente manera:

L1: Fórmula VII,  $R_3$  y  $R_4$  son juntos  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $X_1$  y  $X_2$  son en cada caso  $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

L2: Fórmula XIII,  $R_{10}$  es t-butilo,  $X_1$  es  $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

15 L3: Fórmula XIII,  $R_{10}$  es i-propilo,  $X_1$  es  $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

L4: Fórmula XIII,  $R_{10}$  es i-propilo,  $X_1$  es  $-\text{P}[(3,5\text{-dimetil-4-metoxiC}_6\text{H}_2)]_2$ .

L5: Fórmula XIII,  $R_{10}$  es fenilo,  $X_1$  es  $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

L6: Fórmula VII,  $R_3$  y  $R_4$  son juntos  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $X_1$  y  $X_2$  son en cada caso  $-\text{P}[(3,5\text{-dimetil-C}_6\text{H}_3)]_2$ .

L7: Fórmula VII,  $R_3$  y  $R_4$  son juntos  $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ ,  $X_1$  y  $X_2$  son en cada caso  $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

20 L8: Fórmula XII,  $R_8$  es metilo,  $X_1$  es  $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ,  $X_2$  es  $-\text{P}[(3,5\text{-di(trifluorometil)-C}_6\text{H}_3)]_2$  (configuración R,R).

L9: Fórmula XIV,  $X_1$  y  $X_2$  son en cada caso  $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

L10: Fórmula X,  $R_8$  es metilo,  $X_1$  es  $-\text{P}[(3,5\text{-dimetil-C}_6\text{H}_3)]_2$ ,  $X_2$  es  $-\text{P}[(3,5\text{-di(trifluorometil)-C}_6\text{H}_3)]_2$ .

L11: Fórmula VII,  $R_3$  y  $R_4$  son juntos  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $X_1$  y  $X_2$  son en cada caso  $-\text{P}[(3,5\text{-dimetil-4-metoxi-C}_6\text{H}_2)]_2$ .

- L12: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P[(3,5-dimetil-4-metil-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)]<sub>2</sub>.
- L13: Fórmula VIII, R<sub>5</sub> es fenilo y R<sub>6</sub> es dimetilamino, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso P[(3,5-dimetil-4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>.
- L14: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- 5 L15: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(t-butilo)<sub>2</sub> (configuración S,R).
- L16: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> y X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> (configuración S,R).
- L17: Fórmula IX, R<sub>7</sub> es metoxi, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L18: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(t-butilo)<sub>3</sub> (configuración R,S).
- L19: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P[(3,5-dimetil-4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P[(3,5-di(metil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)]<sub>2</sub>.
- 10 L20: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(t-butilo)<sub>2</sub>.
- L21: Fórmula IX, R<sub>7</sub> es hidroxilo, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
- L22: Fórmula XV, R<sub>11</sub> es fenilo, R<sub>12</sub> es 2-metoxifen-1-ilo.
- L23: Fórmula XII, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> es -P(4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, X<sub>2</sub> es -P(norbornilo)<sub>2</sub>.
- L24: Fórmula XI, R<sub>9</sub> es H, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(i-propilo)<sub>2</sub>.
- 15 L25: Fórmula X, R<sub>8</sub> es metilo, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P[(3,5-di(metil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)]<sub>2</sub>.
- L26: Fórmula VII, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son juntos -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son en cada caso -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.
14. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque se utilizan complejos de rutenio del tipo [Ru-haluro<sub>2</sub>(difosfina fórmula VII)(diamina quiral)] o del tipo [Ru-haluro<sub>2</sub>(ligando fórmula XIII)(fosfina terciaria)] como catalizadores de hidrogenación homogéneos y quirales, siendo el haluro preferentemente Cl, Br o I.
- 20 15. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque los trialquilborohidruros de metal alcalino y los hidruros de trialquil-aluminio de metal alcalino corresponden a las fórmulas XXI y XXIa
- $$\text{metal alcalino-[B(R}_{13}\text{)}_3\text{H]} \quad (\text{XXI}),$$
- $$\text{metal-alcalino [Al(R}_{13}\text{)}_3\text{H]} \quad (\text{XXIa}),$$
- 25 en las que el concepto "metal alcalino" representa Li, Na o K, y R<sub>13</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 18, preferentemente de 3 a 18 y de forma especialmente preferente de 4 a 12 átomos de C.
16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque el alquilo está ramificado en la posición α.
17. Procedimiento según la reivindicación 15 o 16, caracterizado porque R<sub>13</sub> es un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en but-2-ilo, pent-2-ilo, hex-2-ilo, hept-2-ilo, oct-2-ilo, 2- y 1,2-dimetilbut-1-ilo, 2-etilpent-1-ilo, hex-2-ilo, 2-metil- o 2-etilhex-1-ilo, 1,2,2-trimetilet-1-ilo y 1,2-dimetilbut-1-ilo.
- 30