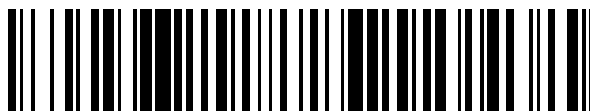


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 066**

51 Int. Cl.:

B01J 23/46 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 06724106 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 1866081**

54 Título: **Preparación de lactonas**

30 Prioridad:

08.04.2005 EP 05007722

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

13.05.2013

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:

**BONRATH, WERNER;
KARGE, REINHARD y
ROESSLER, FELIX**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 403 066 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

Preparación de lactonas

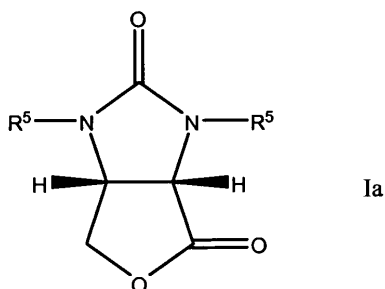
5 El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos monocarboxílicos cíclicos (lactonas) y de compuestos relacionados, por hidrogenación de anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos en la presencia de catalizadores metálicos. Los productos de este procedimiento son útiles como sustancias activas farmacéuticas o del tipo de las vitaminas, o como compuestos intermedios para la preparación de dichas sustancias activas.

10 Mediante la aplicación del procedimiento del invento, en el que los materiales de partida pueden ser unos anhídridos de ácidos carboxílicos cíclicos proquirales, se ha encontrado que las lactonas así preparadas poseen unas quimio- y enantioselectividades sorprendentemente altas y que se pueden obtener en unos rendimientos químicos y ópticos sorprendentemente altos.

15 No se conocen ampliamente hidrogenaciones selectivas de anhídridos. Osakada y colaboradores describen en Tetrahedron Letters, vol. 22, nº 43, páginas 4297-4300 (1981) una hidrogenación asimétrica catalítica de anhídridos cíclicos utilizando unos compuestos complejos de fosfinas quirales con rutenio(II), en la que los substratos son unos anhídridos bicíclicos sustituidos con carbono.

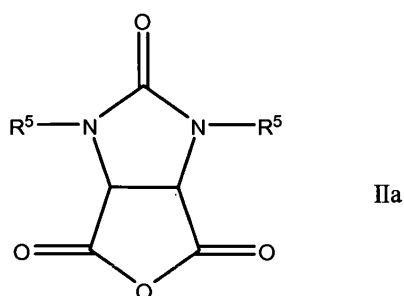
20 Chem. Pharm. Bull. 42(1) 9 □18 (1994) describe una reducción enantioselectiva de anhídridos de ácidos 1,2-dicarboxílicos meso-cíclicos y de 1,2-dicarboximidaz. La reacción se lleva a cabo usando un agente reductor (BINAL-H) en un exceso en comparación con el material de partida (3,5 mmol de BINAL-H y 1,1 mmol del material de partida). Se tenía que llevar a cabo una cromatografía en columna con el fin de separar el producto con respecto de los productos secundarios.

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una lactona de la fórmula general



25 en la que cada R^5 , cada uno de ellos independientemente, significa hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo opcionalmente sustituido en la parte aromática, arilalqueno opcionalmente sustituido en la parte aromática, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el resto cicloalquilo, heterociclilo, alcanoiló sustituido o sin sustituir, aroilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo sililo $Si(\text{alquilo})_3$, $Si(\text{arilo})_3$ o $Si(\text{alquil})_{1 \text{ o } 2}(\text{arilo})_{2 \text{ o } 1}$.

caracterizado porque se hidrogena un anhídrido de ácido dicarboxílico cíclico de la fórmula general



30

en la que los R^5 tienen los significados que más arriba se indican,

5 en la presencia de un catalizador de compuesto complejo con un metal del grupo VIII, y en donde el catalizador es quiral y en donde el metal o el constituyente metálico del catalizador de compuesto complejo con un metal se usa en una proporción, en relación con la cantidad del material de partida anhídrido de ácido dicarboxílico cíclico, situada en el intervalo de desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 10 % en moles, de manera preferible de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 10 % en moles, y de manera sumamente preferible de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5 % en moles.

10 En la definición anterior de los diversos significados para R^5 cualquier alquilo abarca grupos alquilo de cadena lineal o (en el caso de 3 o más átomos de carbono) ramificados, de manera preferible con hasta 12 átomos de carbono, de manera más preferible con hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, isopropilo, terc.-butilo, neopentilo y n-hexilo. Esto se aplica igualmente a la parte de alquilo de dichos grupos sustituidos o no sustituidos, tales como los grupos arilalquilo, cicloalquilalquilo, alcanóilo y alquilsulfonilo y al alquilo del grupo sililo $Si(\text{alquilo})_3$ o $Si(\text{alquil})_{1 \text{ o } 2}(\text{arilo})_{2 \text{ o } 1}$. Cualquier alquenilo, como tal o como una parte de un grupo arilalquenilo sustituido o sin sustituir, abarca grupos alquenilo de cadena lineal o ramificados, apropiadamente con hasta 12 átomos de carbono, de manera preferible con hasta 6 átomos de carbono, conteniendo, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta tres dobles enlaces, de manera preferible un doble enlace. Un ejemplo de un grupo alquenilo es alilo. Cualquier cicloalquilo, como tal o como una parte de un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, contiene apropiadamente de 3 a 8 átomos de carbono, de manera preferible de 4 a 7 átomos de carbono. Cualquier arilo, como tal o como una parte de un grupo arilalquilo, arilalquenilo, aroílo o arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, y del grupo sililo $Si(\text{arilo})_3$ o $Si(\text{alquil})_{1 \text{ o } 2}(\text{arilo})_{2 \text{ o } 1}$, es apropiadamente fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, de manera preferible fenilo. Cualquier heterociclilo puede ser un grupo de una naturaleza por lo menos parcialmente saturada o de una naturaleza aromática (heteroaromática) y que contiene como heteroátomos de anillo por lo menos uno seleccionado entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde dos o más de dichos átomos en el anillo pueden ser los mismos o unos diferentes heteroátomos. Ejemplos de dichos grupos son tetrahidrofuranilo, tetrahidrodioxanilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dihidrofuranilo, dihidrodioxanilo, dihidrotiofenilo, pirrolilo y piridilo, y cualquiera de los grupos capaces de contener uno o más anillos de benceno condensados y/o de llevar un sustituyente, particularmente un grupo alquilo, en un átomo de nitrógeno de anillo secundario.

35 Unos sustituyentes apropiados para grupos alquilo, alquenilo, alcanóilo o alquilsulfonilo, sustituidos o sin sustituir, incluyen uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi de C_{1-4} y alquiltio de C_{1-4} , en donde dos o más sustituyentes en el mismo alquilo o alquenilo pueden ser iguales o diferentes. En el caso de alcoxialquilo, éste es de manera preferible un alcoximetilo que opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes alquilo en el resto metileno. Unos sustituyentes apropiados para un cicloalquilo sustituido o sin sustituir incluyen uno o más grupos alquilo de C_{1-4} iguales o diferentes. Unos sustituyentes apropiados para un arilo sustituido o sin sustituir incluyen alquilo de C_{1-4} y alcoxi de C_{1-4} , en donde en este caso, por lo demás, dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Esta información sobre las clases de sustituyentes que entran en cuestión se aplica igualmente a los restos cicloalquilo y arilo cuando se parte de un arilalquilo opcionalmente sustituido en la parte aromática, de un arilalquenilo opcionalmente sustituido en la parte aromática, de un cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, de un aroílo sustituido o sin sustituir y de un arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, según proceda.

45 En el catalizador de metal del grupo VIII empleado, el metal del grupo VIII (hierro, cobalto, níquel, rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio o platino) es especialmente rutenio (Ru), rodio (Rh) o iridio (Ir). El catalizador puede ser homogéneo o heterogéneo.

50 El catalizador de metal puede ser el propio metal junto con un modificador quiral, el metal junto con un modificador quiral y un modificador aquiral o un compuesto complejo con un metal en el que el metal tiene formalmente un estado de oxidación cero o positivo. El compuesto complejo con un metal puede estar libre o inmovilizado sobre un soporte apropiado, tal como carbón activo, un polímero orgánico, un intercambiador de iones inorgánico u orgánico o un material inorgánico, p.ej. óxido de silicio, óxido de titanio u óxido de aluminio. El modificador en el caso del metal propiamente dicho, y la molécula formadora de un compuesto complejo en el caso del catalizador de compuesto complejo metálico, pueden ser un compuesto mono-, bi- o multidentado que contenga uno o más átomos de fósforo, nitrógeno, oxígeno y/o azufre que actúan como los sitios de enlace con el átomo de metal.

55 Por lo demás, unos compuestos orgánicos adicionales con propiedades formadoras de compuestos complejos con metales y que contienen uno o más átomos de fósforo, nitrógeno y/o azufre y/o unos grupos funcionales que se pueden coordinar con el metal, pueden estar presentes como una parte

integrante del sistema catalítico o una parte integrante del sistema catalítico. Unos grupos funcionales apropiados incluyen dobles enlaces, tal como aparecen en olefinas con uno o más dobles enlaces y en compuestos aromáticos.

5 Otros constituyentes del sistema catalítico puede ser sales inorgánicas y/u orgánicas y/o ácidos protónicos.

Unos apropiados catalizadores de compuestos complejos con metales, homogéneos, tienen, por ejemplo la fórmula III o IV:



10 en las que **A₁** significa dos ligandos de monofosfinas terciarias o un ligando de difosfina dterciaria que junto con el átomo de metal (Me) forma(n) un anillo de 5 a 10 miembros, de manera preferible de 5 a 8 miembros, de manera especial un anillo de 5 a 7 miembros,

Me significa un metal noble, especialmente Rh, Ru ó Ir,

Y significa dos olefinas o un compuesto diénico,

Z significa Cl, Br ó I, y

15 **E₁⁻** significa el anión de un ácido protónico o complejo.

Las apropiadas olefinas **Y** incluyen una olefina de C₂₋₁₂, de manera preferible de C₂₋₆ y de manera especial de C₂₋₄ tal como propeno, 1-buteno y (de manera sumamente preferible) etileno. El compuesto diénico, que es el significado alternativo de **Y**, puede contener 5-12, de manera preferible 5-8, átomos de carbono, y puede ser alifático, cíclico o policíclico. Los dos dobles enlaces en el compuesto diénico están separados de manera preferible por un único o dos grupo(s) metileno. Ejemplos de esto son 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- ó 1,5-ciclooctadieno y norbornadieno. De manera preferible, **Y** significa dos etilenos o 1,5-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno.

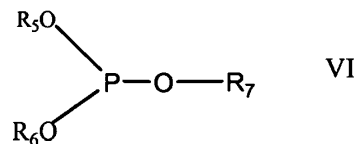
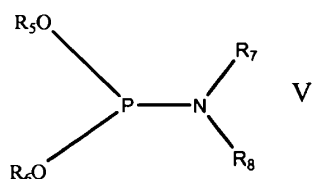
25 **Z** en la fórmula III es de manera preferible Cl o Br. Ejemplos de **E₁⁻** en la fórmula IV son ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻, CH₃SO₃⁻, HSO₄⁻, BF₄⁻, B(fenilo)₄⁻, B(3,5-di(trifluorometil)-fenilo)₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsF₆⁻ y SbF₆⁻

Los ligandos de monofosfinas terciarias, que son uno de los dos significados para **A₁** en ambas fórmulas III y IV, contienen, unidos a un átomo de fósforo, tres sustituyentes unidos con oxígeno (fosfitos), dos sustituyentes unidos con oxígeno y un sustituyente unido con nitrógeno o tres sustituyentes unidos con carbono. El alternativo (único) ligando de difosfina dterciaria es uno en el que dos átomos de fósforo están enlazados por un grupo de puente y los átomos de fósforo están unidos al grupo de puente a través de átomos de oxígeno, nitrógeno o carbono, y en donde los átomos de fósforo llevan dos sustituyentes unidos con oxígeno o carbono.

35 Dos sustituyentes unidos con oxígeno forman de manera preferible el residuo de un compuesto diólico, de manera tal que se presenta un grupo fosfonito cíclico. Los compuestos diólicos son de manera preferible 2,2'-dihidroxi-1,1'-difenilos o -binaftilos, que pueden estar monosustituidos o sustituidos de manera múltiple, especialmente en las posiciones 6 y/o 6', por ejemplo con alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₅₋₈, cicloalquil C₅₋₈-alquilo de C₁₋₄, arilo de C₆₋₁₀, aralquilo de C₇₋₁₂, alcoxi de C₁₋₈, cicloalquilo de C₅₋₈, cicloalquil de C₅₋₈-alcoxi de C₁₋₄, ariloxi de C₆₋₁₀ o aralquilo de C₇₋₁₂. Ejemplos de éstos son metilo, etilo, propilo, butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi, feniloxi y benciloxi.

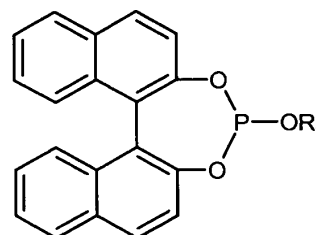
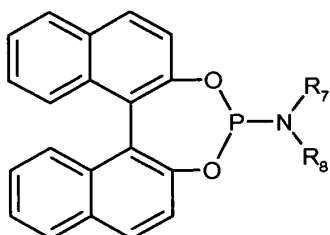
Las monofosfinas terciarias y difosfinas dterciarias son bien conocidas en numerosos ejemplos y se describen en la bibliografía. Las monofosfinas y difosfinas pueden ser quirales, favoreciendo de esta manera la formación de isómeros ópticos en un amplio grado cuando unos anhídridos de ácidos dicarboxílicos proquirales son hidrogenados de acuerdo con el procedimiento del presente invento.

Unas apropiadas monofosfinas terciarias con tres sustituyentes unidos a oxígeno o dos sustituyentes unidos a oxígeno y un sustituyente unido a nitrógeno tienen las fórmulas V y VI



- 5 en las que **R₅**, **R₆**, **R₇** y **R₈**, independientemente, significan un grupo alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, cicloalifático-alifático, heterocicloalifático-alifático, aromático, heteroaromático, aromático-alifático o heteroaromático-alifático monovalente, sin sustituir o sustituido, **R₅** y **R₆** juntos forman un grupo bivalente, alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, cicloalifático-alifático, heterocicloalifático-alifático, aromático, heteroaromático, aromático-alifático o heteroaromático-alifático bivalente, sin sustituir o sustituido, y **R₇** y **R₈** en común con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 ó 6 miembros.

R₅ y **R₆** juntos forman de manera preferible un grupo bivalente, especialmente 1,1'-binaft-2,2'-diílo o 1,1'-bifen-2,2'-diílo especialmente sin sustituir o sustituido. Ejemplos de estos últimos son los ligandos de las fórmulas



- 15 en las que **R₇** y **R₈** tienen los significados indicados más arriba

- 20 Unas apropiadas monofosfinas terciarias incluyen tres sustituyentes unidos a C seleccionados entre grupos alifáticos, heteroalifáticos, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, heterocicloalifático-alifáticos, aromáticos, heteroaromáticos, aromático-alifáticos y heteroaromático-alifáticos sin sustituir o sustituidos, que de manera apropiada contienen hasta 18, de manera preferible hasta 12, y de manera especial hasta 8 átomos de carbono y/o heteroátomos, y de 4 a 8, de manera preferible de 5 a 7, de manera especial 5 ó 6 miembros de anillo. Los grupos cíclicos pueden estar enlazados, condensados o condensados y enlazados a grupos policíclicos, y dichos sistemas de anillos pueden contener por ejemplo de 2 a 6, de manera preferible de 2 a 4, átomos de carbono cíclicos o heterocíclicos.
- 25 Los heteroátomos o las agrupaciones en grupos heterocíclicos se pueden seleccionar entre -O-, -S-, =N-, -HN- o -R_aN- en donde **R_a** significa de manera preferible alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₅₋₈, cicloalquil de C₅₋₈-alquilo de C₁₋₄, arilo de C₆₋₁₀, aralquilo de C₇₋₁₂ o acilo de C₁₋₈. Los grupos alifáticos o heteroalifáticos pueden ser por ejemplo un alquilo de C₁₋₁₂, de manera preferible un alquilo de C₃₋₈, de cadena lineal o ramificado, que opcionalmente contiene uno o más átomos de oxígeno y/o azufre interpolados (y por lo tanto son por ejemplo grupos alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltioalquiltioalquilo, etc. o grupos análogos que contienen los miembros de cadena tanto oxígeno como tio). Los grupos cicloalifáticos son de manera apropiada cicloalquilo de C₅₋₈, y los grupos heterocicloalifáticos son apropiadamente unos grupos cíclicos con 5 a 8 miembros de anillo, incluyendo los átomos de carbono y, como heteroátomos o agrupaciones, uno o más -O-, -S- y/o -NR_a- (**R_a** es como se ha indicado anteriormente). Los grupos cicloalifático-alifáticos son apropiadamente cicloalquil de C₅₋₈-alquilo de C₁₋₄, y los grupos heterocicloalifático-alifáticos contienen la parte heterocicloalifática del grupo que antes se ha explicado más arriba para "heterocicloalifático" y la parte de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos aromáticos y heteroaromáticos son apropiadamente arilo de C₆₋₁₂ y, respectivamente, heteroarilo de C₅₋₁₁ que contiene(n) uno(a) o más heteroátomos o agrupaciones seleccionados(as) entre -O-, -S-, =N-, -HN- y -R_aN- (**R_a** es como se ha indicado anteriormente). En los grupos aromático-alifáticos o

heteroaromático-alifáticos, que son apropiadamente aril de C₆₋₁₂-alquilo de C₁₋₄ o, respectivamente, heteroaril de C₅₋₁₁-alquilo de C₁₋₄, la parte de heteroarilo de C₅₋₁₁ del último grupo es como se ha explicado más arriba para "heteroarilo de C₅₋₁₁"

- 5 Las monofosfinas terciaras pueden también ser unos anillos cíclicos con P sustituidos en P que tienen por ejemplo en total 4-6 miembros de anillo (fosfetanos, fosfolanos y fosfanos). Los sustituyentes en P pueden estar sustituidos, por ejemplo, tal como se explica más tarde para las difosfinas ditiarias. Ejemplos de las monofosfinas son trimetil-fosfina, tri-terc.-butil-fosfina, trihexil-fosfina, triciclohexil-fosfina, trinorbornil-fosfina, triadamantil-fosfina, trifenil-fosfina, tritoluol-fosfina, trixilil-fosfina, fenil-fosfolano y difenil-terc.-butil-fosfina.
- 10 Las difosfinas ditiarias aquirales y quirales incluyen aquellas en las que ambos grupos de fosfina están unidos a grupos hidrocarbilo enlazadores de cadena lineal o cíclicos en diferentes posiciones, preferiblemente
- (a) a diferentes átomos de carbono de una cadena de carbonos de C₂₋₆, siendo dicha cadena una parte de un anillo monocíclico o una parte de un sistema de anillo bicíclico, tal como por ejemplo bifenilo o binaftilo, o ciclopentadienil-fenilo, ciclopentadienil-CH₂-fenilo o ciclopentadienil-CH(OCH₃)-fenilo en ferrocenos, o
- 15 (b) en cada caso a un anillo de ciclopentadienilo de un ferroceno sustituido o no sustituido.

- 20 Los ligandos de difosfinas ditiarias contienen dos grupos de fosfinas secundarias **X**₁ y **X**₂, que pueden contener dos grupos hidrocarbilo idénticos o diferentes, de manera preferible dos grupos hidrocarbilo idénticos. Además, los grupos de fosfinas secundarias **X**₁ y **X**₂ pueden ser iguales o diferentes.

- 25 Los grupos hidrocarbilo pueden estar sin sustituir o sustituidos y/o contener unos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. Ellos pueden contener de 1 a 22, de manera preferible de 1 a 12, y de manera especial de 1 a 8 átomos de carbono. Una fosfina secundaria preferida es una en la que el grupo de fosfina contiene dos grupos iguales o diferentes seleccionados entre alquilo de C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificado; cicloalquilo de C₅₋₁₂ o cicloalquilo de C₅₋₁₂-metilo no sustituido, o estos grupos sustituidos con alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆; fenilo, naftilo, furilo o bencilo; o bien fenilo o bencilo sustituido (en el caso de bencilo, en el anillo aromático) con halógeno (particularmente con F, Cl o Br), alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆ (p.ej. trifluorometilo), alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆ (p.ej. trifluorometoxi), (C₆H₅)₃Si, (alquil de C₁₋₁₂)₃Si, dialquilamino o -CO₂-alquilo de C₁₋₆ (p.ej. -CO₂CH₃).

- 30 Ejemplos de los sustituyentes en P que son alquilo, que contiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc. butilo y los isómeros de pentilo y hexilo. Ejemplos de los sustituyentes en P que son cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo son ciclopentilo, ciclohexilo, metil- and etil-ciclohexilo, y dimetil-ciclohexilo. Ejemplos de los sustituyentes en P que son fenilo y bencilo sustituidos con alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y halógeno son o-, m- y p-fluoro-fenilo, o-, m- y p-cloro-fenilo, difluoro- y dicloro-fenilo, pentafluoro-fenilo, metil-fenilo, dimetil-fenilo, trimetil-fenilo, etil-fenilo, metil-bencilo, metoxi-fenilo, dimetoxi-fenilo, trifluorometil-fenilo, bis-trifluorometil-fenilo, tris-trifluorometil-fenilo, trifluorometoxi-fenilo, bis-trifluorometoxi-fenilo y 3,5-dimetil-4-metoxi-fenilo.

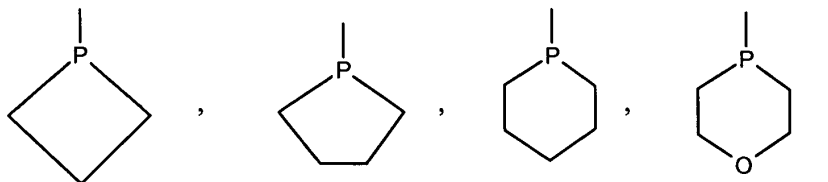
- 40 Unos preferidos grupos de fosfinas secundarias son los que contienen grupos idénticos seleccionados entre alquilo de C₁₋₆; ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir; ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₄ y/o alcoxi de C₁₋₄; y fenilo y bencilo, cada uno de ellos sin sustituir o sustituido (en el caso de bencilo, en la parte aromática) con 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, fluoro, cloro, fluoro-alquilo de C₁₋₄ y/o fluoro-alcoxi de C₁₋₄ (hasta 3 de los sustituyentes iguales o diferentes).

- 45 El grupo fosfino secundario tiene preferiblemente la fórmula -PR⁹R¹⁰, en la que cada uno de los **R**⁹ y **R**¹⁰, independientemente uno de otro, significa un grupo hidrocarbilo con 1 a 18 átomos de carbono y que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, (alquil de C₁₋₄)₂-amino, (C₆H₅)₃Si, (alquil de C₁₋₁₂)₃Si o -CO₂-alquilo de C₁₋₆, y/o heteroátomos O.

- 50 De manera preferible, **R**⁹ y **R**¹⁰ son los mismos grupos seleccionados entre alquilo de C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir; ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₄ y/o alcoxi de C₁₋₄; furilo; bencilo sin sustituir; bencilo sustituido en la parte aromática con 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₄ y/o alcoxi de C₁₋₄; o, especialmente, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 3 grupos/átomos seleccionados entre los mismos o diferentes grupos alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, amino, di(alquil de C₁₋₆)amino, hidroxilo, fluoro, cloro, fluoro-alquilo de C₁₋₄ y fluoro-alcoxi de C₁₋₄. **R**⁹ y **R**¹⁰ significan de manera sumamente preferible unos grupos idénticos seleccionados entre alquilo de C₁₋₆,

ciclopentilo, ciclohexilo, furilo o fenilo sustituido o sin sustituir, siendo los sustituyentes opcionalmente presentes hasta tres grupos alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ y fluoro-alquilo de C₁₋₄, y, cuando están presentes dos o tres de tales sustituyentes, siendo éstos iguales o diferentes.

- 5 Los grupos de fosfinas secundarias X₁ y X₂ puede ser un fosfino secundario cíclico, p.ej, con estructuras anulares sustituidas o sin sustituir



siendo los sustituyentes opcionalmente presentes uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₄₋₈, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, fenilo, alquil de C₁₋₄- o alcoxi de C₁₋₄-fenilo, bencilo, alquil de C₁₋₄- o alcoxi de C₁₋₄-bencilo, benciloxi, alquil de C₁₋₄- o alcoxi de C₁₋₄-benciloxi, y alquiliden de C₁₋₄-dioxi.

10

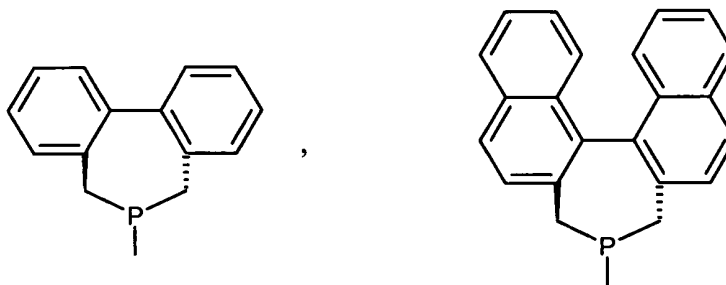
Los sustituyentes pueden estar presentes en una o ambas de las posiciones α con respecto al átomo de fósforo para hacer posible la presencia de átomos de carbono quirales. De manera preferible, los sustituyentes en una o ambas posiciones α son alquilo de C₁₋₄, p.ej. metilo, etilo, n- o iso-propilo; alcoxi de C₁₋₄-metilo, bencilo; o ariloxi de C₆₋₁₀-metilo.

15

Los sustituyentes opcionalmente presentes pueden estar presentes alternativamente en las dos posiciones β y γ con respecto al átomo de fósforo, y en este caso los sustituyentes pueden incluir unos sustituyentes divalentes unidos en las posiciones β y γ. Ejemplos de sustituyentes para las posiciones β y/o γ son alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, benciloxi y (sustituyentes divalentes) -O-CH₂-O-, -O-CH(alquil de C₁₋₄)-O- y -O-C(alquilo de C₁₋₄)₂-O-. Son preferidos entre tales sustituyentes metilo, etilo, metoxi, etoxi, -O-CH(metil)-O-, y -O-C(metil)₂-O-.

20

Otros grupos de fosfinas conocidos y apropiados son los que se derivan de fosfolanos cíclicos y quirales con 7 átomos de carbono en el anillo, p.ej. los de las fórmulas



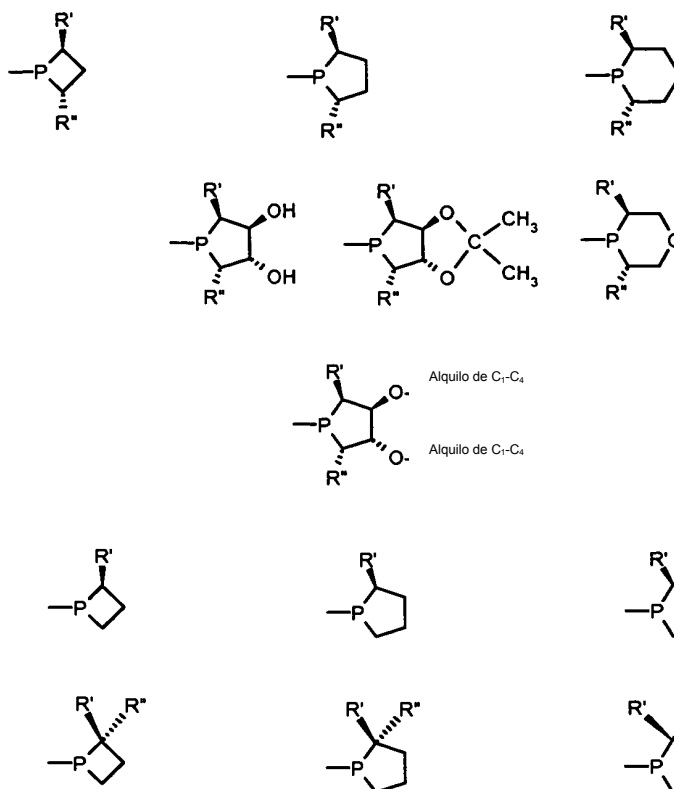
25

en las que los anillos aromáticos pueden contener uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄-alquil de C₁₋₂, fenilo, bencilo, benciloxi y alquiliden de C₁₋₄-dioxi y alquiliden de C₁₋₄-dioxi. La información acerca de dichos fosfolanos cíclicos y quirales es conocida a partir de unas publicaciones tales como el documento de solicitud de patente de los EE.UU. US 2003/0073868 A1 y el documento de solicitud de patente internacional WO 02/048161.

30

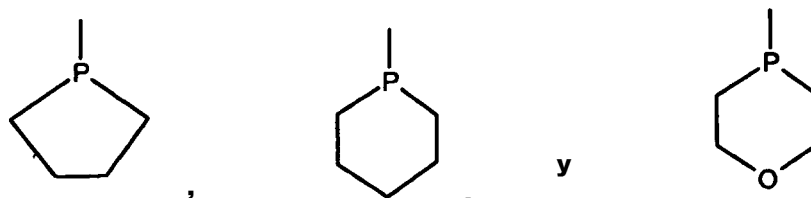
Dependiendo de los tipos, de las posiciones y del número de sustituyentes, los grupos de fosfinas cíclicas pueden ser quirales en C, quirales en P o quirales en C y P.

Los grupos fosfino secundarios cíclicos pueden acomodarse por ejemplo a las siguientes fórmulas, en cada una de las cuales sólo se representa uno de los posibles diastereoisómeros:



5 en donde **R'** o cada uno de los **R'** y **R''**, independientemente, significa alquilo de C₁₋₄, p.ej. metilo, etilo, n- o isopropilo; alcoxi de C₁₋₄-metilo; bencilo; o ariloxi de C₆₋₁₀-metilo. Adicionalmente, en los casos en donde **R'** y **R''** están unidos al mismo átomo de carbono, ellos pueden formar juntos un alquileno de C₄ o C₅.

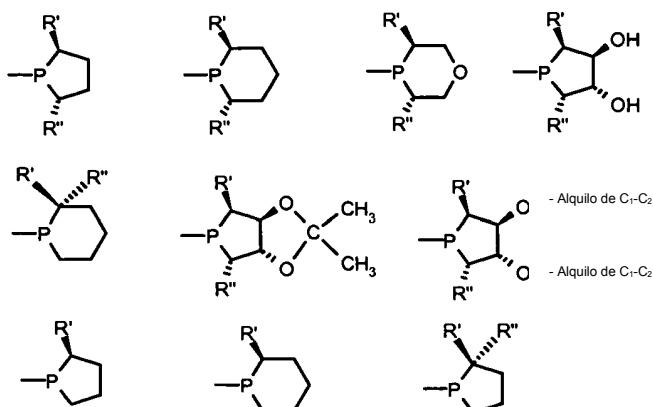
10 En una forma preferida de realización, **X₁** y **X₂** significan el (los) mismo(s) o diferente(s) grupo(s) de fosfinas secundarias no cíclica(s) seleccionado(s) entre -P(alquilo de C₁₋₆)₂, -P-(cicloalquilo de C₅₋₈)₂, -P(bicicloalquilo de C₇₋₈)₂, -P(o-furilo)₂, -P(C₆H₅)₂, -P[2-(alquil de C₁₋₆)-C₆H₄]₂, -P[3-(alquil de C₁₋₆)-C₆H₄]₂, -P[4-(alquil de C₁₋₆)-C₆H₄]₂, -P[2-(alcoxi de C₁₋₆)-C₆H₄]₂, -P[3-(alcoxi de C₁₋₆)-C₆H₄]₂, -P[4-(alcoxi de C₁₋₆)-C₆H₄]₂, -P[2-trifluorometil-C₆H₄]₂, -P[3-trifluorometil-C₆H₄]₂, -P[4-trifluorometil-C₆H₄]₂, -P[3,5-di(trifluorometil)-C₆H₃]₂, -P[3,5-di(alquil de C₁₋₆)-C₆H₃]₂, -P[3,5-di(alcoxi de C₁₋₆)-C₆H₃]₂ y -P[3,5-di(alquil de C₁₋₆)-4-(alcoxi de C₁₋₆)-C₆H₂]₂, o un grupo de fosfina secundaria cíclica de una de las fórmulas



15 que en cada caso está sin sustituir o bien sustituido una vez o múltiples veces con alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₂, fenilo, bencilo, benciloxi o alquiliden de C₁₋₄-dioxi.

20 Algunos ejemplos específicos de grupos de fosfinas secundarias no cíclicas y cíclicas son -P(CH₃)₂, -P(isoC₃H₇)₂, -P(n-C₄H₉)₂, -P(isoC₄H₉)₂, -P(C₆H₁₁)₂, -P(norbornoil)2, -P(o-furilo)₂, -P(C₆H₅)₂, -P[2-metil-C₆H₄]₂, -P[3-metil-C₆H₄]₂, -P[4-metil-C₆H₄]₂, -P[2-metoxi-C₆H₄]₂, -P[3-metoxi-C₆H₄]₂, -P[4-metoxi-C₆H₄]₂, -P[3-trifluorometil-C₆H₄]₂, -P[4-trifluorometil-C₆H₄]₂, -P[3,5-di(trifluorometil)-C₆H₃]₂, -P[3,5-dimetil-C₆H₃]₂, -P[3,5-dimetoxi-C₆H₃]₂, y -P[3,5-dimetil-4-metoxi-C₆H₂]₂,

y los grupos de las fórmulas



5 en los que **R'** y **R''** tienen los mismos significados y cada uno de ellos es metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, metoximetilo, etoximetilo o benciloximetilo.

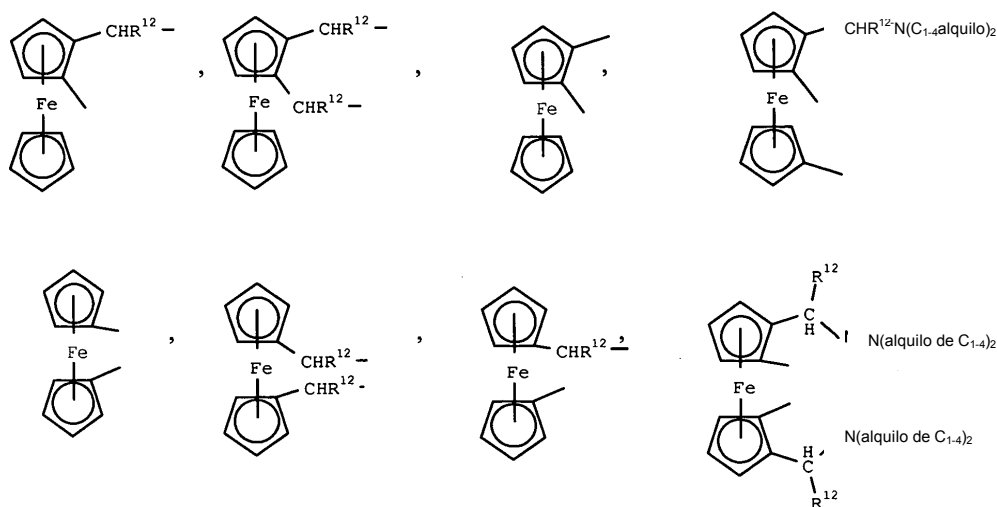
Las difosfinas diterciarias se acomodan preferiblemente a la fórmula

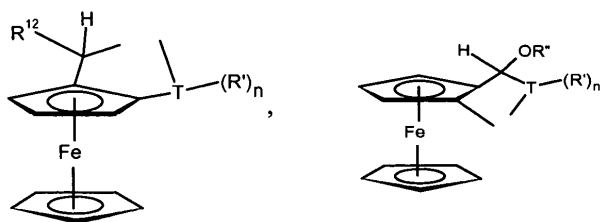


10 en la que **X₁** y **X₂** tienen los significados indicados con anterioridad y **R¹¹** significa alquileo de C₂₋₄ sin sustituir o alquileo de C₂₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₅ o C₆, fenilo, naftilo o bencilo; 1,2- o 1,3-cicloalquileo, 1,2- o 1,3-cicloalquilenilo, 1,2- o 1,3-bicicloalquileo o 1,2- o 1,3-bicicloalquilenilo, cada uno de ellos con 4 a 10 átomos de carbono y o bien sin sustituir o sustituido con alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; 1,2- o 1,3-cicloalquileo, 1,2- o 1,3-cicloalquilenilo, 1,2- o 1,3-bicicloalquileo o 1,2- o 1,3-bicicloalquilenilo, cada uno de ellos con 4 a 10 átomos de carbono, y estando aumentado en su posición 1 y/o 2 o en su posición 3 con metileno o alquilideno de C₂₋₄ unido a él;

15 1,4-butileno sustituido en las posiciones 2 y 3 con -O-CR_bR_c-O- y estando o bien sin sustituir en sus posiciones 1- y/o 4- o estando sustituido en una o ambas de dichas posiciones con alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; y en donde cada uno de los **R_b** y **R_c** independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo, 3,4- o 2,4-pirrolidinileno o metilen-4-pirrolidin-4-ilo de los que en cada caso el átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir con alquilo de C₁₋₁₂, fenilo, bencilo, alcoxi de C₁₋₁₂-carbonilo, acilo de C₁₋₈ o alquil de C₁₋₁₂-aminocarbonilo; o 1,2-fenileno, 2-bencileno, 1,2-xilileno, 1,8-naftileno, 1,1'-dinaftileno o 1,1'-difenileno, cada uno de ellos sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi; o un grupo de una de las siguientes fórmulas

20





en las que R^{12} significa hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , fluoro-alquilo de C_{1-4} , fenilo o fenilo que lleva hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} y fluorometilo;

5 n significa 0 o un número entero de 1 a 4 y R' o cada R' , independientemente, significa alquilo de C_{1-4} , fluoro-alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} ;

T significa arileno de C_{6-20} o heteroarileno de C_{3-16} ;

el enlace libre está situado en la posición orto con respecto a T -ciclopentadienilo;

10 R' significa hidrógeno, $R_{001}R_{002}R_{003}Si-$, acilo de C_{1-18} sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_{1-8} ; $R_{004}R_{005}N-$ o $R_{006}-X_{001}C(O)-$;

cada uno de los R_{001} , R_{002} y R_{003} , independientemente, significa alquilo de C_{1-12} , arilo de C_{6-10} sin sustituir o arilalquilo de C_{7-12} o dicho grupo sustituido con alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} ;

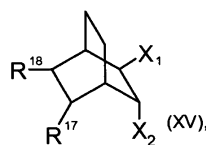
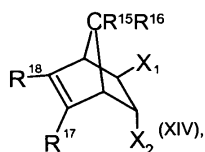
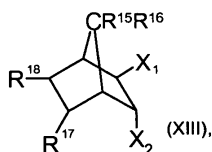
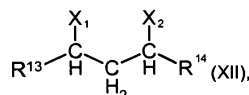
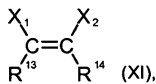
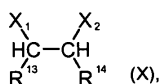
15 cada uno de los R_{004} y R_{005} , independientemente, significa hidrógeno, alquilo de C_{1-12} , cicloalquilo de C_{3-8} , arilo de C_{6-10} o aralquilo de C_{7-12} , o R_{004} y R_{005} en común forman trimetileno, tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentileno;

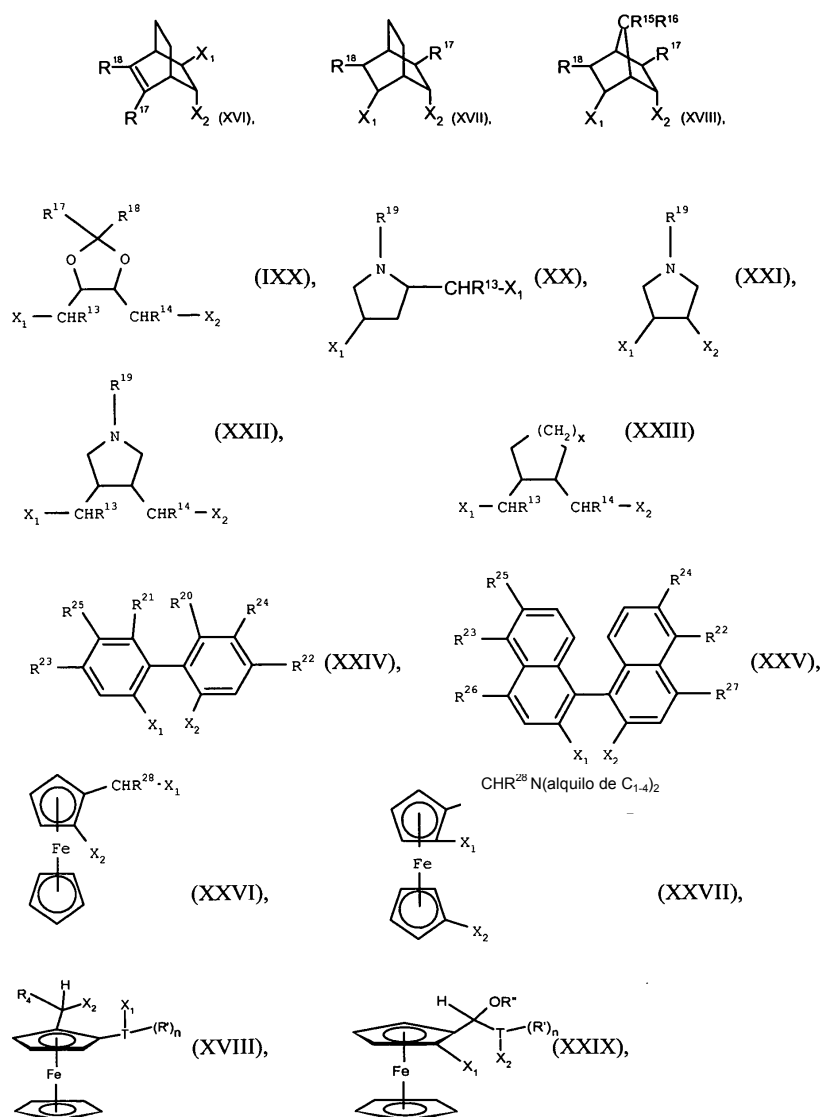
R_{006} significa alquilo de C_{1-18} ; cicloalquilo de C_{3-8} sin sustituir o sustituido con alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} ; arilo de C_{6-10} o aralquilo de C_{7-12} ; y

X_{001} significa $-O-$ o $-NH-$.

20 Los anillos de ciclopentadienilo en las anteriores fórmulas pueden, cada uno de ellos independientemente, estar sustituidos, p.ej. con alquilo de C_{1-4} . La monofosfina terciaria y las difosfinas dicitéricas se pueden usar en la forma de racematos o de mezclas de diastereoisómeros, o ellas se pueden usar en una forma esencialmente pura enantioméricamente.

Un conjunto preferido de difosfinas aquirales y quirales lo constituyen las de las fórmulas X a XXIX





en las que R^4 , T , R' , R'' , X_1 y X_2 tienen los significados indicados más arriba, incluyendo los significados preferidos,

R^{13} y R^{14} , cada uno de ellos independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , fenilo o bencilo, estando los últimos dos grupos sin sustituir o sustituidos (en la parte aromática) con 1 a 3 grupos alquilo de C_{1-4} , y/o alcoxi de C_{1-4} ,

R^{15} y R^{16} , cada uno de ellos independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , fenilo o bencilo,

R^{17} y R^{18} , cada uno de ellos independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fenilo o bencilo, estando los últimos dos grupos sin sustituir o sustituidos (en la parte aromática) con 1 a 3 grupos alquilo de C_{1-4} y/o alcoxi de C_{1-4} ,

R^{19} significa hidrógeno, alquilo de C_{1-12} , fenilo, bencilo, estando los últimos dos grupos sin sustituir o sustituidos (en la parte aromática) con 1 a 3 grupos alquilo de C_{1-4} y/o alcoxi de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-12} - $C(O)-$, fenil- $C(O)-$, bencil- $C(O)-$, estando los últimos dos grupos sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo de C_{1-4} y/o alcoxi de C_{1-4} ; alquil de C_{1-12} -NH-CO, fenil-NH- $C(O)-$ o bencil-NH- $C(O)-$, estando los últimos dos grupos sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo de C_{1-4} y/o alcoxi de C_{1-4} ,

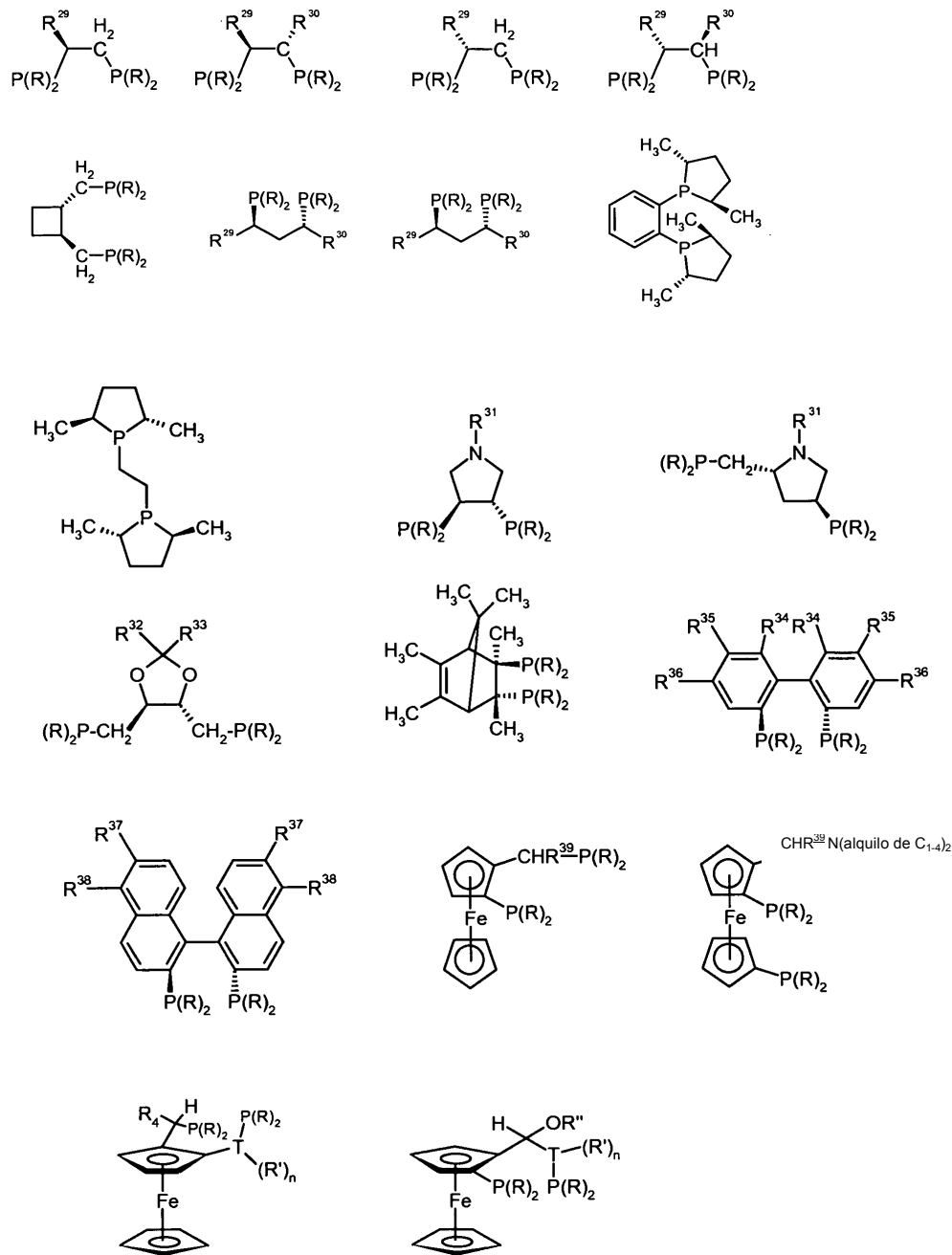
X significa 0, 1 ó 2,

R^{20} y R^{21} , cada uno de ellos independientemente, significa alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} , o R^{20} y R^{21} en común forman oxadimetileno,

R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} significan, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , cicloalquilo o cicloalcoxi de C_5 o C_6 , fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, $-(CH_2)_3-C(O)-O$ -alquilo de C_{1-4} , $-(CH_2)_3-C(O)-N$ (alquilo de C_{1-4}) $_2$ o $-N$ (alquilo de C_{1-4}) $_2$, o R^{22} y R^{24} , y/o R^{20} y R^{24} , y/o R^{23} y R^{25} , y/o R^{21} y R^{25} , o R^{24} y R^{26} y/o R^{25} y R^{27} en cada caso en común forman un anillo de hidrocarburo mono- o bicíclico de 5 o 6 miembros condensado, y

R^{28} significa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, ciclohexilo o fenilo.

Algunos ejemplos preferidos de difosfinas diterciarias quirales son las de las siguientes fórmulas:



- 5 en las que **R** significa alquilo de C₃₋₈ ramificado, ciclohexilo, norbornilo, adamantilo, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ y/o trifluorometilo, o con amino, (alquil de C₁₋₄)NH- o (alquil de C₁₋₄)₂N-,
R⁴ significa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄,
T significa 1,2-fenileno, **R'** hidrógeno y **R''** alquilo de C₁₋₄,
10 **R²⁹** y **R³⁰**, cada uno de ellos independientemente, significan alquilo de C₁₋₄, fenilo o bencilo, de manera sumamente preferible metilo,
R³¹ significa alquilo de C₁₋₈, acilo de C₁₋₈ o alcoxi de C₁₋₈-carbonilo,
R³² significa hidrógeno o, en cada caso independientemente, tiene el significado de **R³³**, y **R³³** significa alquilo de C₁₋₄, fenilo o bencilo,
15 **R³⁴** significa metilo, metoxi o ambos **R³⁴** en común significan oxadimetileno,

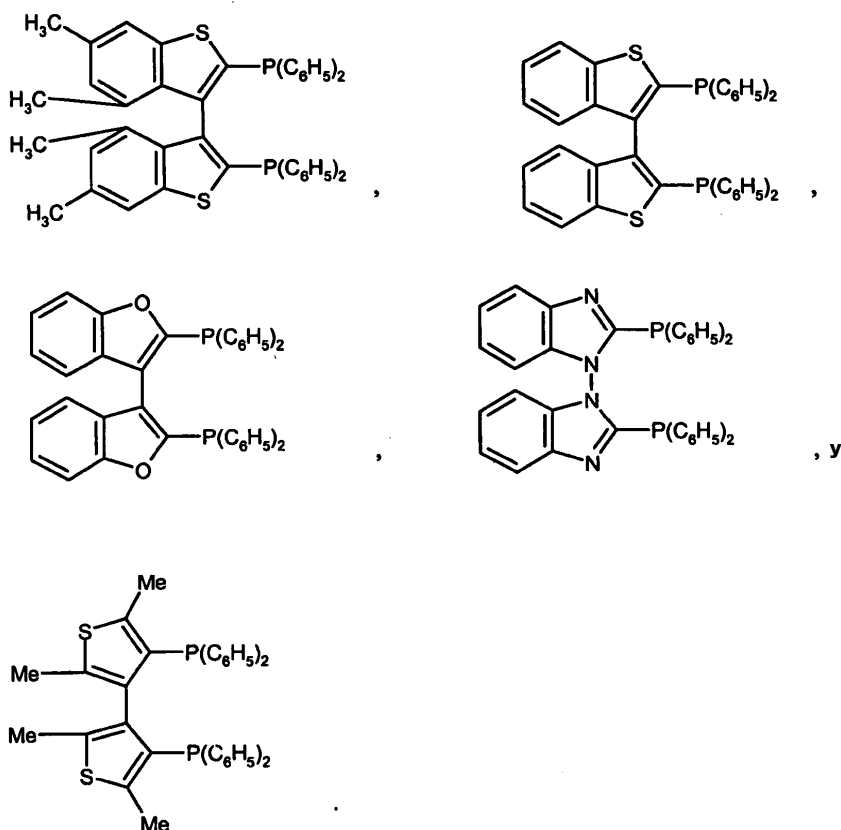
R^{35} y R^{36} , cada uno de ellos independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , o (alquil de C_{1-4})₂N-

R^{37} y R^{38} , cada uno de ellos independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $-(CH_2)_3-C(O)-O$ -alquilo de C_{1-4} o $-(CH_2)_3-C(O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, y

5 R^{39} significa alquilo de C_{1-4} , de manera sumamente preferible metilo.

Unas apropiadas difosfinas diterciarias con estructuras heterocíclicas se describen en el documento de solicitud de patente europea EP-A-0 770 085, por T. Benincori y colaboradores en J. Organomet. Chem. 529 (1997), páginas 445-453 y en J. Org. Chem. 61, página 6244 (1996), por F. Bonifacio y colaboradores en Chirtech 1997, 11-13, Noviembre de 1997, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU. y por L. F. Tietze y colaboradores, en Chem. Commun. páginas 1811-1812 (1999). Algunos ejemplos son

10



Unas apropiadas difosfinas diterciarias se describen también, por ejemplo, en Comprehensive Asymmetric Catalysis [Catálisis asimétrica global] (E. N. Jacobsen, A. Pfalz y H. Yamamoto (coordinadores de edición)), Vol. I - III, Editorial Springer, Berlín, 1999.

15 Como la fuente de hidrógeno para la hidrogenación se puede usar el hidrógeno propiamente dicho o un compuesto donante de hidrógeno, tal como un alcohol alifático, p.ej. isopropanol, o formiato de amonio.

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede efectuar en el seno de un disolvente inerte, o en la ausencia de un disolvente. Unos disolventes apropiados incluyen hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, siendo ejemplos de ellos pentano, hexano, éteres de petróleo, ciclohexano, metil-ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; alcoholes opcionalmente fluorados, siendo ejemplos de ellos metanol, etanol, propanol, butanol, el éter monometílico de etilen glicol, y los éteres monometílico y monoetilico de di(etilen glicol) (perteneciendo los últimos tres ejemplos a la clase de disolventes del tipo de éteres), y 1,1,1-trifluoroetanol; éteres alifáticos y cíclicos, siendo ejemplos de ellos éter dietílico, éter dibutílico, éter terc.-butílico y metílico, éter dimetílico de etilen glicol, éter dietílico de etilen glicol, éter dimetílico de di(etilen glicol), tetrahydrofurano, dioxano y los éteres monometílico y monoetilico de di(etilen glicol) (perteneciendo los últimos dos ejemplos también a la clase de disolventes del tipo de alcoholes); cetonas alifáticas, siendo ejemplos de ellas acetona y metil isobutil cetona; un ácido carboxílico alifático, p.ej. ácido acético; ésteres y lactonas de ácido carboxílicos aromáticos, p.ej. ésteres y lactonas de ácidos carboxílicos

20

25

alifáticos, p.ej. acetato de metilo, acetato de etilo y valerolactona; amidas de ácidos carboxílicos alifáticos p.ej. N,N-dimetil acetamida y dimetilformamida; lactonas sustituidas en N, p.ej. N-metil-pirrolidona; ureas cíclicas, p.ej. N,N-dimetil-imidazolidin-2-ona; sulfóxidos y sulfonas alifáticos/as y alicíclicos/as, siendo ejemplos de ellos dimetil sulfóxido, dimetil sulfona, tetrametilen sulfóxido y tetrametilen sulfona; y agua. El disolvente se puede usar en el procedimiento como el único, o como una mezcla de por lo menos dos disolventes, p.ej. tomados de las/los anteriores clases o ejemplos de ellos. Unas clases preferidas de disolventes son los hidrocarburos, los alcoholes y los éteres.

Además del catalizador metálico empleado, se puede usar un catalizador concomitante en el procedimiento de acuerdo con el invento. Dicho catalizador concomitante es apropiadamente un haluro de metal alcalino o de amonio sustituido o sin sustituir, particularmente de amonio cuaternario. El metal alcalino es particularmente litio, sodio o potasio, y el haluro es particularmente bromuro o yoduro, preferiblemente el último de ellos. Con respecto al haluro de amonio cuaternario, los sustituyentes en el amonio son apropiadamente grupos alquilo inferior, especialmente alquilo de C₁₋₆, y/o grupos arilo, especialmente fenilo. En el caso en el que se utilice un catalizador concomitante, la cantidad de éste con relación a 1 equivalente del catalizador metálico empleado es apropiadamente de desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 100 equivalentes, de manera preferible de desde alrededor de 10 hasta alrededor de 80 equivalentes.

Más aún, al igual que con el catalizador concomitante, el procedimiento del presente invento se puede llevar a cabo también en la presencia de un ácido protónico, por ejemplo un ácido inorgánico, un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. Ejemplos de dichos ácidos protónicos son ácido clorhídrico, ácido acético y ácido p-toluenosulfónico, respectivamente. Cuando no simultáneamente en el cometido de un disolvente para el procedimiento, el ácido protónico se usa apropiadamente en una proporción de aproximadamente 0,001 por ciento en peso (% p) a aproximadamente 50 % p, de manera preferible de aproximadamente 0,1 % p a aproximadamente 50 % p.

La bibliografía acerca del empleo simultáneo de catalizadores concomitantes y ácidos protónicos incluye los documentos US-A-5.371.256, US-A-5.446.884, US-A-5.583.241 y EP-A-0 691 949.

El procedimiento de acuerdo con el invento se efectúa a unas temperaturas situadas convenientemente entre alrededor de -20°C y alrededor de 150°C, de manera preferible entre alrededor de -10°C y alrededor de 100°C, y de manera sumamente preferible entre alrededor de 10°C y alrededor de 80°C. En general, los rendimientos ópticos conseguidos son más altos cuando la reacción se realiza a unas temperaturas más bajas en estos intervalos que cuando se realiza a unas temperaturas más altas. Por otro lado, se consigue generalmente una conversión más rápida a las temperaturas más altas que a las temperaturas más bajas..

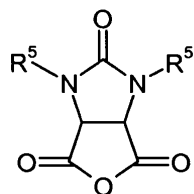
Más aún, el procedimiento (de hidrogenación) se puede efectuar bajo una presión normal o bajo una presión elevada. Típicamente, se emplea una presión situada en el intervalo de desde alrededor de 0,1 MPa hasta alrededor de 20 MPa.

El catalizador metálico se puede emplear en el procedimiento de acuerdo con el invento como tal (previamente formado), o se puede formar in situ en la presencia del material de partida anhídrido de ácido dicarboxílico cíclico y otros materiales, p.ej. el disolvente y el catalizador concomitante, que están implicados en la reacción. Por lo demás puede ser ventajoso, en el caso de usarse un catalizador previamente formado, aumentar la mezcla de reacción con un(os) ligando(s) o, en el caso de una preparación in situ del catalizador, usar un exceso de ligando(s); dicho exceso de ligando(s) puede ascender hasta un exceso molar de 6, preferiblemente hasta un exceso molar de 2, basado en la cantidad molar del catalizador de metal noble empleado.

Dependiendo del catalizador empleado, las condiciones de reacción y el disolvente (si se usa) o bien la lactona de la fórmula I o la hidroxilactona de la fórmula I' o la hidroxilactona abierta en el anillo de la fórmula I'' se obtiene de una manera quimioselectiva. La estereoselectividad con la que se obtiene la I, I' o I'' depende también del catalizador empleado, de las condiciones de reacción y del disolvente (si se usa).

En general, el procedimiento del presente invento se puede realizar de una manera discontinua o continua.

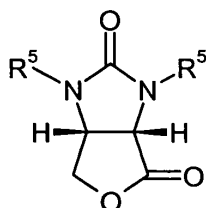
El procedimiento de acuerdo con el presente invento se aplica de manera preferible a una hidrogenación de un anhídrido de ácido dicarboxílico cíclico de la fórmula general



IIa

en la que cada uno de los R^5 , independientemente, significa hidrógeno, alqueno sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo, -COalquilo, -SO₂alquilo, -SO₂arilo o -Si(alquilo)₃, especialmente alilo, bencilo, p-metoxibencilo, 1-furilo, 2-furilo, 1-tienilo o 2-tienilo,

- 5 en la presencia de un catalizador metálico, para proporcionar la apropiada lactona de la fórmula general



Ia

preferiblemente de manera enantioselectiva, en una pureza óptica mayor que 50 %ee (en la forma 3aS, 6aR).

El invento se ilustra por medio de los siguientes Ejemplos.

- 10 Procedimiento general para la hidrogenación de "anhídrido de biotina" (CAN; fórmula IIa, en la que $R^5 = R^5 =$ bencilo)

15 El siguiente procedimiento es típico para los experimentos de hidrogenación (a la escala de ~1 mmol). Un autoclave de acero inoxidable con una capacidad de 50 ml se purgó con argón, ajustando la presión a 10-12 bares y luego liberándola. Esta operación se repitió 4 veces. El material de partida CAN (0,25 g, 0,74 mmol) y 8 ml de diclorometano desgasificado se colocaron en un matraz de Schlenk con una capacidad de 20 ml, provisto de una barra de agitación, y usando una secuencia de alto vacío/rellenado con argón repetida 6 veces. En un segundo matraz de Schlenk con una capacidad de 10 ml (también bajo argón, con el mismo procedimiento que anteriormente), se disolvieron [Ir(cod)Cl]₂ (5,0 mg; 0,0074 mmol) y (S)-xyl-solphós (12,1 mg; 0,0156 mmol) en diclorometano (2 ml). La relación de sustrato/Ir era de 50. Estas soluciones se agitaron a la temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se transfirieron a través de una cánula al autoclave con un suave flujo de argón. El autoclave fue purgado con hidrógeno (10 bares, 4 veces), ajustado a 80 bares, la temperatura fue mantenida en 60°C, y se comenzó la agitación. Después de un período de tiempo de reacción de 17 horas, la presión fue liberada. La mezcla de reacción era una solución transparente. Se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. La conversión y la quimioselectividad, la diastereoselectividad y la pureza enantiomérica se determinaron por HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento). La conversión fue de > 99 % y el exceso enantiomérico de 86,6 % (L).

25 En los procedimientos se usaron diversos catalizadores de Ru, Rh e Ir con unos ligandos de difosfinas quirales como los catalizadores metálicos en la preparación del producto de lactona descrito de fórmula Ia, en la que $R^5 = R^5 =$ bencilo con unas altas quimio- y enantioselectividades. Los resultados se presentan en las siguientes tres tablas. Los ligandos empleados y los asientos simbolizados adicionalmente se indican en la parte de leyenda a continuación de la tabla final y de los comentarios.

30 Los resultados de la hidrogenación asimétrica de CAN con diversos catalizadores de Ru quirales en diversas condiciones de reacción se recopilan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Ligando config. abs.	Ligando	Disolvente	T°C	CAN	Lactona ee	config. abs.	BP1	CAC	BP2	RT12,7
1	(R,R)-(S,S')	PhTrop	THF	70	<0,5	77	D	23	>0,1	<0,5	<0,5
2	(R)-(S)	(3,5-Me-4-MeOPh) ₂ PF-PtBu ₂	DCM	50	12,7	2,1	D	<0,1	14,4	50	0,5
3 ^{a)}	(S)-(R)	Ph ₂ PPhCHOH-T-PPh ₂	Tol/DCM	80	46,3	22,2	L	<0,1	2,3	1,1	28,1
4 ^{a)}	(S)	Binaphane	DCM	60	<0,5	52,7	L	<0,1	6,6	8,9	7
5 ^{a)}	(R)-(R)	Xyl ₂ PPhFc-CH(CH ₃)Pxy ₂	THF	70	<0,5	67	L	<0,1	4	trazas	<0,5
6 ^{a)}	(R)	Xyl-solphos	DCM	80	77,3	16,1	L	<0,1	<0,1	1,5	5,1
7	(R)-(S)	MOD-mandyphos	THF	70	0,3	20,5	D	2,4	12	25	8
8	(R)-(R)	Ph ₂ PPhFc-CH(CH ₃)-P(3,5-CF ₃ Ph) ₂	DCM	60	96	0	-	<0,1	<0,1	3,8	<0,5
9	(S)	MeO-biphep	THF	70	78,7	0,5	n.d.	<0,1	10,2	9,8	<0,1
10	(S)-(R)	PPF-PtBu ₂	DCM	50	29,4	1,6	n.d.	<0,1	20,9	39,7	8,4
11	(S)-(R)	PPF-PtBu ₂	DCM	50	n.d.	n.d.	n.d.	<0,1	n.d.	n.d.	n.d.
12 ^{a)}	(S)	MeO-biphep	DCM	90	1,1	62,2	rac	<0,1	27,3	2,4	6,9

Condiciones de reacción: [Ru₂(p-cimeno)]₂ + 1,1 eq. de PP; s/c: 50; p(H₂): 80 bares; volumen del disolvente 10 ml; tiempo: 15-22 horas

a) Aditivo: trietilamina (10 eq./Ru).

Comentarios

- 5 • Usando unos catalizadores de Ru generados in situ a partir de $[\text{Ru}_2(\text{p-cimeno})]_2$ y una difosfina quiral (1,05 eq./eq. de Ru), se obtuvo d-biotina con una pureza enantiomérica hasta de 59 % cuando el CAN fue sometido a 80 bares de hidrógeno a 50-80°C. La mejor enantioselectividad se observó cuando se usó como ligando el (R,R')-(S,S')-PhTrap. Además, con el catalizador de Ru/PhTrap se consiguieron tanto una alta conversión como una alta quimioselectividad.
- Se consiguieron unas enantioselectividades medianas, pero unas conversiones incompletas con el ligando $(\text{MeOPh})_2\text{PF-PtBu}_2$ (57% ee) y el ligando hidroxil-taniaphos $\text{Ph}_2\text{PPhCHOH-T-PPh}_2$.
- 10 • En la presencia del catalizador $\text{Ru}/(\text{MeOPh})_2\text{PF-PtBu}_2$, solamente se forma una pequeña fracción de la deseada lactona y el producto principal es el subproducto BP2 (Ejemplo 2). Este resultado indica que la primera etapa en la hidrogenación asimétrica de anhídridos cíclicos es la formación de un derivado del ácido succinaldehídico. Subsiguientemente, la eliminación de agua proporciona la lactona deseada. Parece ser que esta eliminación es determinante de la velocidad o tasa cuando se usa el $\text{Ru}/(\text{MeOPh})_2\text{PF-PtBu}_2$ como catalizador en las condiciones de reacción descritas.
- 15 • Los disolventes se seleccionaron sobre la base de los datos de solubilidad. Sin embargo, se obtiene una mezcla de reacción bifásica cuando se forman grandes cantidades de agua en presencia de los disolventes usados. Dichas condiciones de reacción bifásicas pueden ser favorables a causa de la inesperada hidrólisis tanto del material de partida (CAN) como de la lactona.
- 20 Los resultados de la hidrogenación asimétrica de CAN con catalizadores de Rh quirales se recopilan en la Tabla 2.

25

Tabla 2

Ejemplo	Catalizador	Ligando config. abs.	Ligando	Disolvente	T °C	CAN	Lactona ee	config. abs.	CAC	BP2	RT12,7
13	[Rh] ⁺	(S)-(R)	PPF-PtBu ₂	THF	50	9,4	12,3	L	8,2	70,1	<0,1
14	[Rh] ⁺	(R)-(S)	(4-CF ₃ Ph) ₂ PF-PtBu ₂	THF	50	63,3	1,4	D	10,5	21,2	<0,1
15	[Rh] ⁺	(R)-(S)	(3,5-Me-4-MeO-Ph) ₂ PF-PtBu ₂	THF	50	2,5	15,8	D	1,9	36	20,1
16	[Rh] ⁺	(R)-(S)	(3,5-Me-4-MeO-Ph) ₂ PF-Pxyl ₂	THF	60	79,2	<0,1	n.d.	12,6	8,1	<0,1
17	[Rh] ⁺	(R)	Xyl-solphos	THF	50	36,7	<0,1	n.d.	15,9	47,4	<0,1
18	[Rh] ⁺	(R)-(S)	MOD-mandyphos	DCM	70	49,55	3,4	n.d.	6,4	32	1
19	[Rh] ⁺	(S)	iPr-MeO-biphep	1,2-DCE	80	77,6	<0,1	n.d.	5	0,5	17
20	[Rh] ⁺	(R)	cy-biphep	1,2-DCE	50	>99,5	<0,1	n.d.	trazas	0,3	<0,1
21	[Rh] ⁺	(S)	iPr-MeO-biphep	1,2-DCE	50	>99,5	<0,1	n.d.	trazas	trazas	<0,1
22	[RhPP] ⁺	aquiral	dipFC	THF	50	5,5	59,9	rac	1,8	22,2	34
23	[Rh] ⁺	(R,R)	bicp	DCM	70	89,1	<0,1	n.d.	6,9	<0,1	1,1
24	[RhPP] ⁺	(S,S,S,S)	rophos	DCM	70	90,5	<0,1	n.d.	4,2	<0,1	1,2
25	[RhPP] ⁺	(S,S)	bis-P	DCM	70	89,2	<0,1	n.d.	6,8	<0,1	1,1

Condiciones de reacción: Catalizador: [Rh]⁺: [Rh(nbd)₂]BF₄; [RhPP]⁺: [Rh(cod)(PP)]BF₄; p(H₂): 80 bares: volumen del disolvente 10 ml; tiempo: 16-17 horas.

Comentarios:

- En general, el BP2 es el producto predominante formado cuando se usan catalizadores de difosfinas Rh quirales, lo que indica que la eliminación de agua que proporciona el producto es también determinante de la velocidad en la presencia de catalizadores de Rh.
- 5
- Las enantioselectividades más altas se obtuvieron con unos ligandos de la familia de josiphos que proporcionan la lactona con una pureza enantiomérica hasta de 57,5 % (con PPF-PtBu₂; Ejemplo 13).
 - En esta serie, se usaron principalmente unos catalizadores de Rh con unas difosfinas muy ricas en electrones.
- 10
- Cuando se usa un catalizador de Rh generado in situ a partir de [Rh(nbd)₂]BF₄ y iPr-MeObiphep, no se observó ninguna conversión a 50°C; y a unas temperaturas elevadas (80°C) un subproducto desconocido (con un tiempo de retención RT: 12,7 min) es el producto principal.

Los resultados de la hidrogenación asimétrica de CAN por medio de unos catalizadores de difosfinas Ir quirales se recopilan en la Tabla 3.

15

Tabla 3

Ejemplo	Ligando config. abs.	Ligando	CAN	Lactona	ee	config .abs.	BP1	CAC	BP2	RT12,7
26	(S)	MeO-biphep	<0,5	48	89,6	L	0,2	0,8	20	<0,1
27	(S)	xyl-solphos	<0,5	79,4	86,6	L	14,7	trazas	trazas	trazas
28	(R)-(S)	MOD-mandyphos	<0,5	84,1	54,3	L	6,5	6	0,4	<0,1
29	(R)-(S)	PPF-PtBu ₂	0,2	48	35,9	D	0,3	1,5	32	<0,1
30	(R)-(R)	xyl ₂ PPhFc-CH(CH ₃)Pxyl ₂	5,5	30	34,5	L	0	24	33,4	1

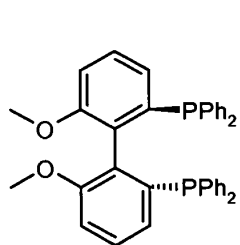
Condiciones de reacción: CAN: 0,25 mg (0,74 mmol); catalizador: [Ir(cod)Cl]₂+ 1,05 eq. de ligando; s/c: 50; disolvente: diclorometano (DCM): 10 ml; p(H₂): 80 bares; T: 60°C.; tiempo: 16-17 horas.

Comentarios

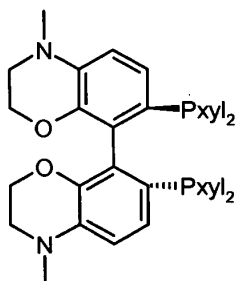
- Los catalizadores de Ir generados in situ a partir de [Ir(cod)Cl]₂ y una difosfina mostraron una alta actividad en la hidrogenación de CAN. Además se podía conseguir una enantioselectividad alta sin precedentes de 89,6 % con el MeO-biphep (Ejemplo 26).
 - Se obtuvo una lactona con una pureza enantiomérica similar (86,6 %) con un catalizador Ir-xyl-solphos análogo pero con una quimioselectividad más alta que con el Ir-MeObiphep.
- 20
- Se consiguieron unas enantioselectividades desde medianas hasta altas también con otros ligandos tales como el derivado de mandyphos MOD-mandyphos (54 % ee), el derivado josiphos PPF-PtBu₂ (36 % ee) y el derivado walphos xyl₂PPhFc-CH(CH₃)Pxyl₂ (34 % ee).
- 25
- De nuevo, la quimioselectividad es dependiente también de las propiedades de los catalizadores / ligandos.

Leyenda

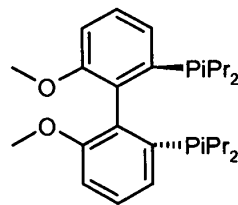
Ligandos atropisoméricos



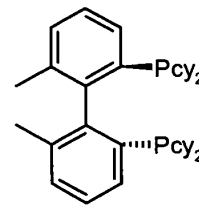
MeObiphep



xyl-solphos

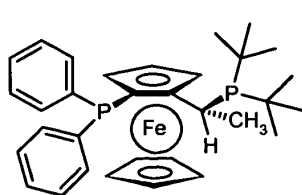


iPr-Obiphep

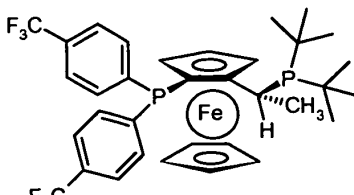


cy-biphemp

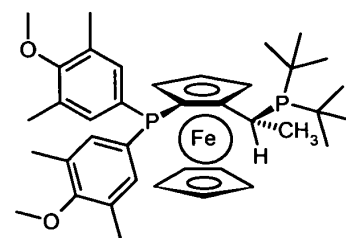
Ligandos Josphos



PPF-PtBu₂

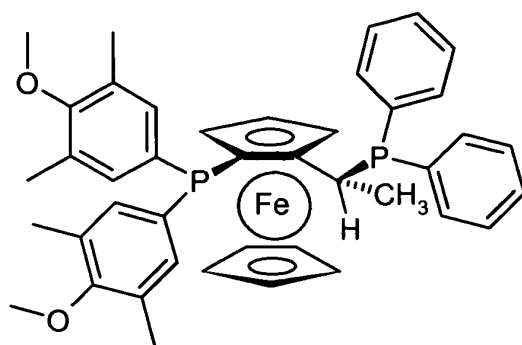


(4-CF₃Ph)₂PF-PtBu₂



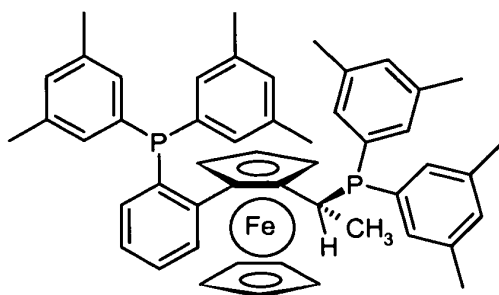
(3,5-Me-4-MeOPh)₂PF-PtBu₂

5

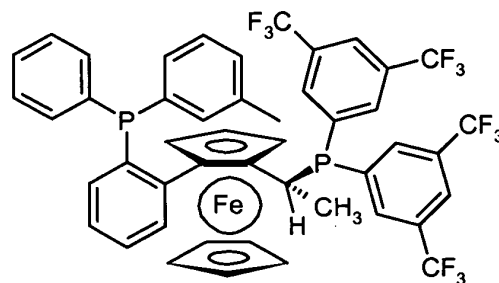


(3,5-Me-4-MeOPh)₂PF-PtPxylyl

Ligandos Walphos

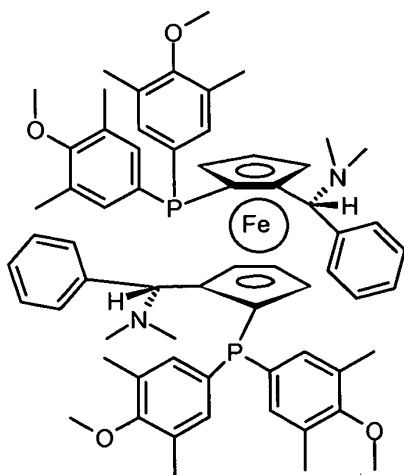


$\text{xyl}_2\text{PPhFc-CH(CH}_3\text{)Pxyl}_2$

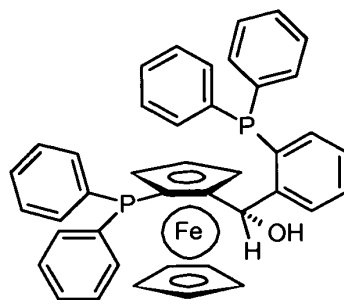


$\text{Ph}_2\text{PPhFc-CH(CH}_3\text{)P(3,5-CF}_3\text{Ph)}_2$

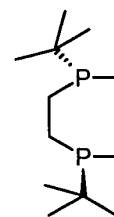
Otros ligandos



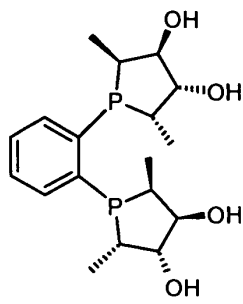
MOD-mandyphos



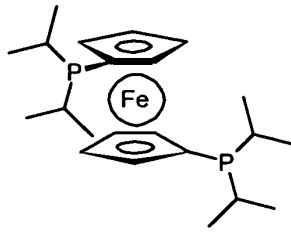
$\text{Ph}_2\text{PPhCH(OH)-T-PPh}_2$
(Hydroxy-Taniaphos)



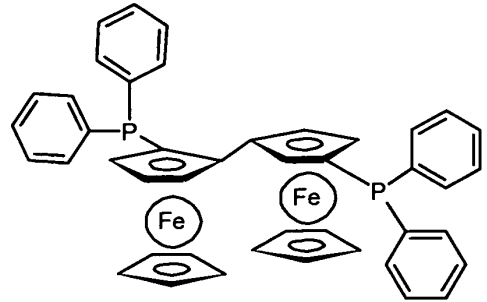
bis-P*



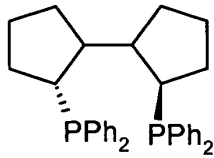
rophos



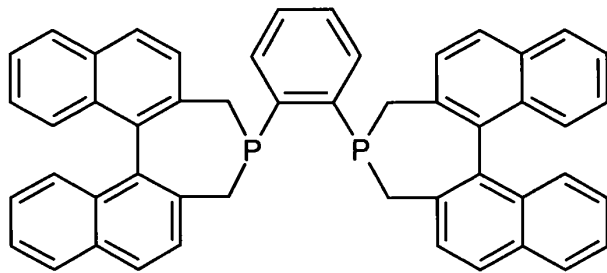
dipFC



PhTrap



bicp



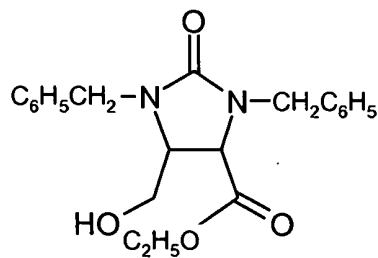
binaphane

CAN: fórmula IIa, en la que $R^5 = R^5 =$ bencilo

CAC: CAN "abierto en el anillo" que contiene dos grupos de ácido carboxílico en lugar de la agrupación de anhídrido -CO-O-CO-;

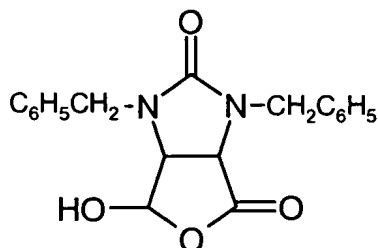
5 Lactona: fórmula Ia, en la que $R^5 = R^5 =$ bencilo;

BP 1: producto secundario de fórmula



(formado por etanolisis de la lactona "Lactona")

10 BP2: compuesto intermedio de la fórmula I', en la que cada uno de los R^1 y R^2 significa un grupo (b), los dos símbolos forman juntos un grupo carbonilo y cada uno de los R^5 significa un grupo bencilo, es decir el compuesto intermedio de la fórmula.

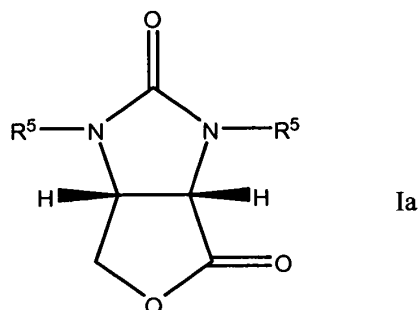


formado en la hidrogenación de CAN:

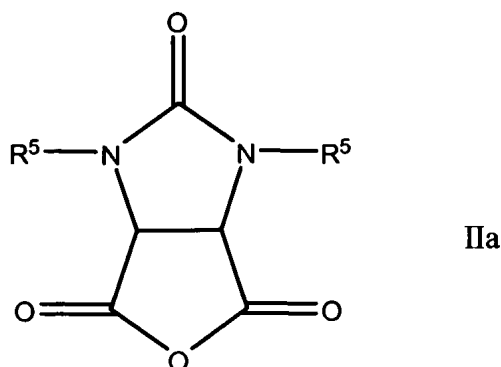
5	cod:	ciclooctadieno;
	nbd:	norbornadieno;
	PP:	
	Ph:	fenilo;
	xyl:	3,5-dimetilfenilo (3,5-xililo);
	iPr:	isopropilo;
	cy:	ciclohexilo;
10	DCM:	diclorometano;
	THF:	tetrahidrofurano;
	Tol:	tolueno;
	1,2-DCE:	1,2-dicloroetano;
15	config. abs.:	configuración absoluta;
	ee:	pureza enantiomérica;
	rac.:	racémico;
	n.d.:	no determinado;
	s/c:	relación de sustrato (CAN) : catalizador;
20	los datos bajo Lactona/BP 1/CAC/BP 2/RT 12,7: son porcentajes de área como se determinan por una HPLC;	
	RT:	tiempo de retención en minutos (CAC: 6,5 minutos; BP 1: 6,0 minutos; BP 2: 9,2 minutos; producto secundario de estructura desconocida: 12,7 minutos; designado como "RT 12,7").
	sts.	

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una lactona de la fórmula general



- 5 en la que cada R^5 , cada uno de ellos independientemente, significa hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo opcionalmente sustituido en la parte aromática, arilalqueno opcionalmente sustituido en la parte aromática, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el resto cicloalquilo, heterociclilo, alcanoilo sustituido o sin sustituir, aroilo sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo sililo $Si(\text{alquilo})_3$, $Si(\text{arilo})_3$ o $Si(\text{alquil})_{1 \text{ o } 2}(\text{arilo})_{2 \text{ o } 1}$,
- 10 caracterizado porque se hidrogena un anhídrido de ácido dicarboxílico cíclico de la fórmula general



en la que los R^5 tienen los significados indicados anteriormente,

- 15 en la presencia de un catalizador de compuesto complejo con un metal del grupo VIII, y en donde el catalizador es quiral y en donde el metal o el constituyente metálico del catalizador de compuesto complejo con un metal se usa en una proporción, con relación a la cantidad del material de partida anhídrido de ácido dicarboxílico cíclico, situada en el intervalo de 0,0001 a 10 % en moles, de manera preferible de 0,001 a 10 % en moles, y de manera sumamente preferible de 0,1 a 5 % en moles.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el metal es rutenio, rodio o iridio, preferiblemente iridio.
- 20 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el catalizador es homogéneo o heterogéneo.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, en el que el catalizador metálico es el metal junto con un modificador quiral, el metal junto con un modificador quiral y un modificador aquiral o un compuesto complejo con un metal que comprende un metal y una molécula formadora de un compuesto complejo, en la que el metal tiene de manera preferible formalmente un estado de oxidación cero o positivo, estando el compuesto complejo metálico libre o inmovilizado sobre un soporte apropiado.
- 25

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el modificador quiral y/o aquiral, y/o la molécula formadora de un compuesto complejo, son un compuesto, mono-, bi- o multidentado que tiene uno o más átomos de fósforo, nitrógeno, oxígeno y/o azufre que preferiblemente actúan como los sitios de enlace con el átomo de metal.
- 5 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, en el que uno o más compuestos orgánicos adicionales con propiedades formadoras de compuestos complejos con metales y que comprenden uno o más átomos de fósforo, nitrógeno y/o azufre y/o funcionales que se pueden coordinar con el metal, son una parte componente del sistema catalítico.
- 10 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, en la que se usa un catalizador de compuesto complejo con un metal, homogéneo, que tiene la fórmula III o IV



- 15 en las que **A₁** significa dos ligandos de monofosfinas terciarias o un ligando de difosfina dterciaria, que junto con el átomo de metal (Me) forman un anillo de 5 a 10 miembros, preferiblemente de 5 a 8 miembros, especialmente de 5 a 7 miembros,
Me significa un metal noble, preferiblemente Rh, Ru o Ir,
Y significa dos olefinas o un compuesto diénico,
Z significa Cl, Br o I,
E₁⁻ significa un anión de un ácido protónico o complejo.

- 20 8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, efectuándose este procedimiento en el seno de un disolvente, de manera preferible un disolvente inerte, de manera más preferible un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, un alcohol fluorado o no fluorado, un éter alifático abierto o alifático cíclico, una cetona alifática, un ácido carboxílico alifático, un éster o una lactona de ácido carboxílico, una amida de ácido carboxílico alifático, una lactona sustituida en N, una urea cíclica, un sulfóxido o una sulfona alifático/a o alicíclico/a, o agua, o una mezcla de por
 25 menos dos disolventes tomados entre las clases anteriores.

9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 8, en el que además del catalizador metálico empleado se usa un catalizador concomitante que es un haluro de un metal alcalino o un haluro de amonio sustituido o sin sustituir, de manera preferible un haluro de amonio cuaternario sustituido o sin sustituir.

- 30 10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, en el que el procedimiento se lleva a cabo en la presencia de un ácido protónico, particularmente un ácido inorgánico p un ácido carboxílico o un ácido sulfónico.

- 35 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, en el que el procedimiento se efectúa a unas temperaturas de -20°C a 150°C, de manera preferible de -10°C a 100°C y de manera sumamente preferible de 10°C a 80°C.