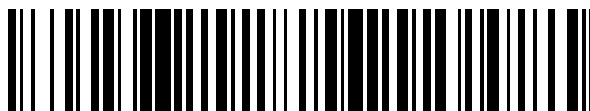


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 206**

51 Int. Cl.:

**B01J 23/46** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2006 E 06724281 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 1868717**

54 Título: **Fabricación de tiolactonas**

30 Prioridad:

**15.04.2005 EP 05008254**

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

**25.06.2013**

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 2 409 206 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

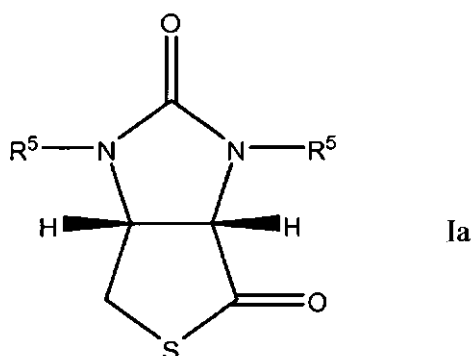
## Fabricación de tiolactonas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos cíclicos (tiolactonas) y compuestos relacionados mediante hidrogenación de tioanhídridos cíclicos en presencia de catalizadores metálicos. Los productos de este procedimiento son útiles como sustancias farmacéuticas o sustancias activas de tipo vitaminas, o como intermedios para la fabricación de tales sustancias activas.

Synthesis 2000, No 14, 2004 – 2008 describe una síntesis eficiente y enantioselectiva de d-biotina, en la que se usan  $\text{LiAlH}_4$  y (R)-(+)-1,1-2-bi-naftol en exceso en comparación con el material de partida.

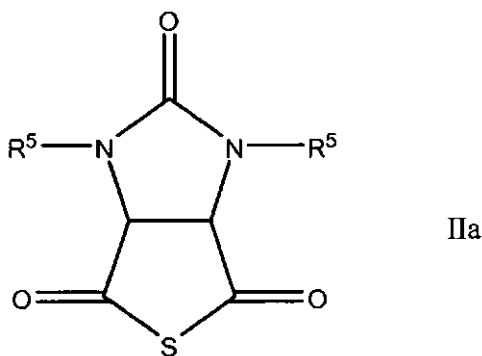
Mediante aplicación del procedimiento de la invención, en el que los materiales de partida pueden ser tioanhídridos cíclicos proquirales, se ha encontrado que las tiolactonas así fabricadas presentan sorprendentemente quimio- y enantioselectividades elevadas, y se obtienen en rendimientos químicos y ópticos sorprendentemente elevados.

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de una tiolactona de la fórmula general



en la que cada  $\text{R}^5$ , cada uno independientemente, significa hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido de forma aromática, arilalqueno opcionalmente sustituido de forma aromática, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el resto cicloalquílico, heterociclilo, alcanilo sustituido o no sustituido, aroilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, o un grupo sililo  $\text{Si}(\text{alquilo})_3$ ,  $\text{Si}(\text{arilo})_3$  o  $\text{Si}(\text{alquilo})_1 \text{o } 2(\text{arilo})_2 \text{o } 1$ ,

caracterizado por hidrogenar un tioanhídrido cíclico de la fórmula general



en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tienen los significados dados anteriormente,

en presencia de un catalizador de un complejo de metal del grupo VIII, y en el que el catalizador es quiral, y en el que el metal o el constituyente metálico del catalizador de complejo metálico se usa en una cantidad, con respecto a la cantidad de material de partida de tioanhídrido cíclico, en el intervalo de alrededor de 0,0001 a alrededor de 10% en moles, preferiblemente de alrededor de 0,001 a alrededor de 10% en moles, y lo más preferible de alrededor de 0,1 a alrededor de 5% en moles.

En la definición anterior de los diversos significados para  $\text{R}^5$ , cualquier alquilo abarca grupos alquilo de cadena lineal o (en el caso de 3 o más átomos de carbono) ramificados, preferiblemente con hasta 12 átomos de carbono, más preferiblemente con hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, isopropilo, terc. butilo, neopentilo y n-hexilo. Esto se aplica igualmente a la parte alquílica de tales grupos sustituidos o no sustituidos como los grupos

arilalquilo, cicloalquilalquilo, alcanilo y alquilsulfonilo, y a alquilo del grupo sililo  $\text{Si}(\text{alquilo})_3$  o  $\text{Si}(\text{alquilo})_{1 \text{ ó } 2}(\text{arilo})_{2 \text{ ó } 1}$ . Cualquier alquenilo, como tal o como parte de un grupo arilalquenilo sustituido o no sustituido, abarca grupos alquenilo de cadena lineal o ramificados, adecuadamente con hasta 12 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, presentando, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta tres dobles enlaces, preferiblemente un doble enlace. Un ejemplo de un grupo alquenilo es alilo. Cualquier cicloalquilo, como tal o como parte de un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, contiene adecuadamente de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono. Cualquier arilo, como tal o como parte de un grupo arilalquilo, arilalquenilo, aroilo o arilsulfonilo sustituido o no sustituido, y del grupo sililo  $\text{Si}(\text{arilo})_3$  o  $\text{Si}(\text{alquilo})_{1 \text{ ó } 2}(\text{arilo})_{2 \text{ ó } 1}$ , es adecuadamente fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, preferiblemente fenilo. Cualquier heterociclilo puede ser un grupo tal de al menos naturaleza parcialmente saturada o de naturaleza aromática (heteroaromática) y que presenta como heteroátomos anulares al menos uno seleccionado de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, con lo que dos o más de tales átomos en el anillo pueden ser heteroátomos iguales o diferentes. Los ejemplos de tales grupos son tetrahidrofurano, tetrahidrodioxano, tetrahidrotiofeno, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, dihidrofurano, dihidrodioxano, dihidrotiofeno, pirrolo y piridilo, y cualquiera de tales grupos capaces de presentar uno o más anillos bencénicos condensados y/o poseer un sustituyente, particularmente un grupo alquilo, en un átomo de nitrógeno anular secundario.

Los sustituyentes adecuados para alquilo alquenilo, alcanilo o alquilsulfonilo sustituido o no sustituido incluyen uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi de  $\text{C}_{1-4}$  y alquiltio de  $\text{C}_{1-4}$ , con lo que dos o más sustituyentes en el mismo alquilo o alquenilo pueden ser iguales o diferentes. En el caso de alcoxilalquilo, éste es preferiblemente alcoximetilo que posee opcionalmente uno o dos sustituyentes alquílicos en el resto metilénico. Los sustituyentes adecuados para cicloalquilo sustituido o no sustituido incluyen uno o más alquilos de  $\text{C}_{1-4}$ , iguales o diferentes. Los sustituyentes adecuados para arilo sustituido o no sustituido incluyen alquilo de  $\text{C}_{1-4}$  y alcoxi de  $\text{C}_{1-4}$ , con lo que, en este caso, también, dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Esta información sobre los tipos de sustituyentes en cuestión se aplica igualmente a los restos cicloalquílico y arílico cuando sean parte de arilalquilo opcionalmente sustituido de forma aromática, arilalquenilo opcionalmente sustituido de forma aromática, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, aroilo sustituido o no sustituido y arilsulfonilo sustituido o no sustituido, según sea apropiado.

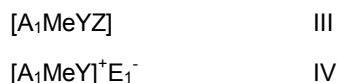
En el catalizador de metal del grupo VIII empleado, el metal del grupo VIII (hierro, cobalto, níquel, rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio o platino) es especialmente rutenio (Ru), rodio (Rh), o iridio (Ir). El catalizador puede ser homogéneo o heterogéneo, quiral o aquiral.

El catalizador metálico puede ser el metal junto con un modificador quiral, el metal junto con un modificador quiral o aquiral, o un complejo metálico en el que el metal tiene formalmente un estado de oxidación cero o positivo. El complejo metálico puede estar libre o inmovilizado sobre un soporte adecuado, tal como carbón activo, un polímero orgánico, un intercambiador iónico inorgánico u orgánico o un material inorgánico, por ejemplo sílice, titania o alúmina. El modificador en el caso del propio metal, y la molécula complejante en el caso del catalizador de complejo metálico, puede ser un compuesto mono-, bi- o multidentado que presenta uno o más átomos de fósforo, nitrógeno, oxígeno y/o azufre que actúan como los sitios enlazantes al átomo metálico.

Además, pueden estar presentes compuestos orgánicos adicionales con propiedades complejantes de metales y que presentan uno o más átomos de fósforo, nitrógeno y/o azufre, y/o grupos funcionales que se pueden coordinar con el metal, como parte del sistema catalítico o una parte integrante del sistema catalítico. Los grupos funcionales adecuados incluyen dobles enlaces como sucede en olefinas con uno o más dobles enlaces, y en compuestos aromáticos.

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

Los catalizadores de complejos metálicos homogéneos adecuados son, por ejemplo, de la fórmula III o IV:



en las que  $A_1$  significa dos ligandos de monofosfina terciaria o un ligando de difosfina dterciaria, que junto con el átomo metálico (Me) forma un anillo de 5 a 10 miembros, preferiblemente 5 a 8 miembros, especialmente 5 a 7 miembros,

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

Y significa dos olefinas o un dieno,

Z significa Cl, Br o I, y

$E_1$  significa el anión de un ácido protónico o complejo

5 Las olefinas adecuadas Y incluyen una olefina de C<sub>2-12</sub>, preferiblemente de C<sub>2-6</sub> y especialmente de C<sub>2,4</sub>, tal como propeno, 1-buteno y (lo más preferible) etileno. El dieno, que es el significado alternativo de Y, puede contener 5-12, preferiblemente 5-8 átomos de carbono, y puede ser alifático, cíclico o policíclico. Los dos dobles enlaces en el dieno están separados preferiblemente por uno o dos grupos metilénicos. Los ejemplos 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- o 1,5-ciclooctadieno y norbornadieno. Preferiblemente, Y significa dos etileno o 1,5-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno.

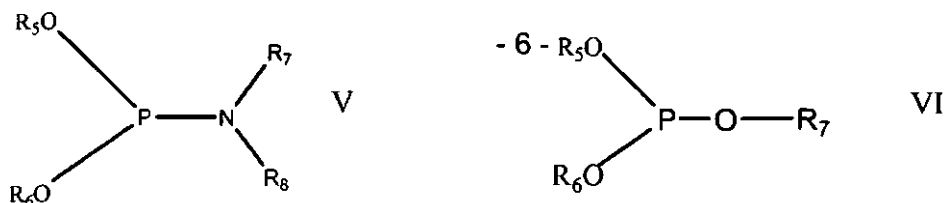
Z en la fórmula III es preferiblemente Cl o Br. Los ejemplos de E<sub>1</sub> en la fórmula IV son ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, B(fenilo)<sub>4</sub><sup>-</sup>, B(3,5-di(trifluorometil)-fenilo)<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, AsF<sub>6</sub><sup>-</sup> y SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>.

10 Los ligandos de monofosfina terciaria, que son uno de los dos significados para A<sub>1</sub> tanto en las fórmulas III como IV, presentan, unidos a un átomo de fósforo, tres sustituyentes unidos a oxígeno (fosfitos), dos sustituyentes unidos a oxígeno y un sustituyente unido a nitrógeno, o tres sustituyentes unidos a carbono. El ligando de difosfina dicitercaria (individual) alternativo es aquel en el que dos átomos de fósforo están enlazados mediante un grupo formador de puente, y los átomos de fósforo están unidos al grupo formador de puente vía átomos de oxígeno, nitrógeno o carbono, y en el que los átomos de fósforo poseen dos sustituyentes unidos a oxígeno o a carbono.

15 Dos sustituyentes unidos a oxígeno forman preferiblemente el resto de un diol, de manera que está presente un grupo fosfonito cíclico. Los dioles son preferiblemente 2,2-dihidroxi-1,1-difenilos o binaftilos, que pueden estar monosustituídos o múltiplemente sustituidos, especialmente en las posiciones 6 y/o 6', por ejemplo con alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-8</sub>, cicloalquil de C<sub>5-8</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, aralquilo de C<sub>7-12</sub>, alcoxi de C<sub>1-8</sub>, cicloalquiloxi de C<sub>5-8</sub>, cicloalquil de C<sub>5-8</sub>-alcoxi de C<sub>1-4</sub>, ariloxi de C<sub>6-10</sub> o aralquiloxi de C<sub>7-12</sub>. Los ejemplos son metilo, etilo, propilo, butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi, feniloxi y benciloxi.

20 Las monofosfinas terciarias y las difosfinas dicitercarias son bien conocidas en numerosos ejemplos, y se describen en la bibliografía. Las monofosfinas y difosfinas pueden ser quirales, promoviendo así la formación de isómeros ópticos en gran medida cuando anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos proquirales se hidrogenan según el procedimiento de la presente invención.

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



30 en las que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, independientemente, significan grupos monovalentes alifáticos, heteroalifáticos, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, heterocicloalifático-alifáticos, aromáticos, heteroaromáticos, aromático-alifáticos o heteroaromático-alifáticos no sustituidos o sustituidos, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman juntos un grupo bivalente alifático, heteroalifático, cicloalifático, heterocicloalifático, cicloalifático-alifático, heterocicloalifático-alifático, aromático, heteroaromático, aromático-alifático o heteroaromático-alifático no sustituido o sustituido, y R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5 ó 6 miembros.

35 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman preferiblemente un grupo bivalente, especialmente un 1,1-binaft-2,2-diilo o 1,1-bifen-2,2-diilo no sustituido o sustituido. Los ejemplos de esto último son ligandos de las fórmulas



en las que R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen los significados dados anteriormente.

Las monofosfinas terciarias adecuadas incluyen tres sustituyentes unidos a C, seleccionados de grupos alifáticos, heteroalifáticos, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, heterocicloalifático-alifáticos, aromáticos, heteroaromáticos, aromático-alifáticos y heteroaromático-alifáticos no sustituidos o sustituidos, que contienen adecuadamente hasta 18, preferiblemente hasta 12, y especialmente hasta 8 átomos de carbono y/o heteroátomos, y 4 a 8, preferiblemente 5 a 7, especialmente 5 ó 6 miembros anulares. Los grupos cíclicos pueden estar enlazados, condensados o condensados y enlazados a grupos policíclicos, y tales sistemas anulares pueden contener, por ejemplo, 2 a 6, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono cíclicos o heterocíclicos.

Los heteroátomos o agrupamientos en grupos heterocíclicos se pueden seleccionar de -O-, -S-, =N-, -HN- o -R<sub>a</sub>N, en el que R<sub>a</sub> significa preferiblemente alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-8</sub>, cicloalquil de C<sub>5-8</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, aralquilo de C<sub>7-12</sub> o acilo de C<sub>1-8</sub>. Los grupos alifáticos o heteroalifáticos pueden ser, por ejemplo, alquilo de C<sub>1-12</sub> de cadena lineal o ramificado, preferiblemente alquilo de C<sub>3-8</sub>, que presenta opcionalmente uno o más átomos de oxígeno y/o azufre interpolados (y de este modo son por ejemplo grupos alcóxialquilo, alcoxi-alcóxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltioalquiltioalquilo, etc.), o grupos análogos que presentan miembros de cadena tanto de oxígeno como de tío. Los grupos cicloalifáticos son adecuadamente cicloalquilo de C<sub>5-8</sub>, y los grupos heterocicloalifáticos son adecuadamente grupos cíclicos con 5 a 8 miembros anulares que incluyen átomos de carbono y, como heteroátomos o agrupamientos, uno o más -O-, -S- y/o NR<sub>a</sub>- (R<sub>a</sub> como se da anteriormente). Los grupos cicloalifático-alifático son adecuadamente cicloalquil de C<sub>5-8</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>, y los grupos heterocicloalifático-alifáticos presentan la parte heterocicloalifática del grupo como se explica anteriormente para heterocicloalifático, □ y la parte alquílica con 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos aromáticos y heteroaromáticos son adecuadamente arilo de C<sub>6-12</sub> y, respectivamente, heteroarilo de C<sub>5-11</sub> que presenta uno o más heteroátomos o agrupamientos seleccionados de -O-, -S-, =N-, -HN- y □ R aN- (R<sub>a</sub> como se da anteriormente). En los grupos aromático-alifáticos o heteroaromático-alifáticos, que son adecuadamente aril de C<sub>6-12</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub> o, respectivamente, heteroaril de C<sub>5-11</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>, la parte heteroalquílica de C<sub>5-11</sub> de este último grupo es como se explica anteriormente para heteroarilo de C<sub>5-11</sub>.

Las monofosfinas terciarias también pueden ser anillos cíclicos de P sustituidos en P con, por ejemplo, en total 4-6 miembros anulares (fosfetanos, fosfolanos y fosfanos). Los sustituyentes de P pueden estar sustituidos, por ejemplo como se explica más tarde para las difosfinas dterciarias. Los ejemplos de las monofosfinas son trimetilfosfina, terc. butilfosfina, trihexilfosfina, triciclohexilfosfina, trinorbornilfosfina, triadamantilfosfina, trifenilfosfina, tritoluilfosfina, trixililfosfina, fenilfosfolano y difenil-terc. butilfosfina.

Las difosfinas dterciarias aquirales y quirales incluyen aquellas en las que ambos grupos fosfina están unidos a grupos hidrocarbonados enlazantes de cadena lineal o cíclicos en diferentes posiciones, preferiblemente

(a) a átomos de carbono diferentes de una cadena de carbono de C<sub>2-6</sub>, siendo dicha cadena parte de un anillo monocíclico o parte de un sistema anular bicíclico, como por ejemplo bifenilo o binaftilo, o ciclopentadienilfenilo, ciclopentadienil-CH<sub>2</sub>-fenilo o ciclopentadienil-CH(OCH<sub>3</sub>)-fenilo en ferrocenos, o

(b) en cada caso a un anillo de ciclopentadienilo de un ferroceno sustituido o no sustituido.

Los ligandos de difosfina dterciaria contienen dos grupos fosfina secundaria X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub>, que pueden contener dos grupos hidrocarbonados idénticos o diferentes, preferiblemente dos grupos hidrocarbonados idénticos. Además, los grupos de fosfina secundaria X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos hidrocarbonados pueden estar no sustituidos o sustituidos, y/o pueden contener heteroátomos seleccionados de O, S o N. Pueden contener 1 a 22, preferiblemente 1 a 12, y especialmente 1 a 8 átomos de carbono. Una fosfina secundaria preferida es aquella en la que el grupo fosfina contiene dos grupos iguales o diferentes seleccionados de alquilo de C<sub>1-12</sub> de cadena lineal o ramificado; cicloalquilo de C<sub>5-12</sub> no sustituido o cicloalquil C<sub>5-12</sub> metilo o grupos sustituidos con alquilo de C<sub>1-6</sub> o alcoxi de C<sub>1-6</sub>; fenilo, naftilo, furilo o bencilo; o fenilo o bencilo sustituido (en el caso de bencilo, en el anillo aromático) con halógeno (particularmente F, Cl o Br), alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo trifluorometilo), alcoxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo trifluorometoxi), (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>Si, (alquilo de C<sub>1-12</sub>)<sub>3</sub>Si, dialquilamino o -CO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

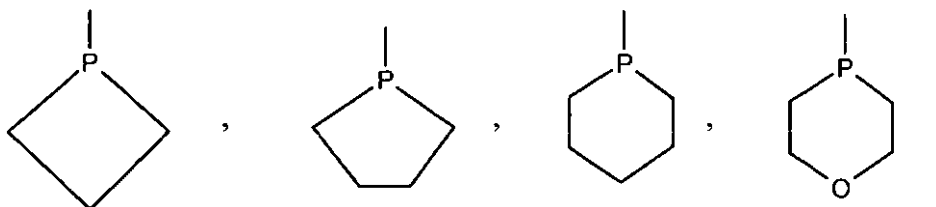
Los ejemplos de los sustituyentes en P que son alquilo, que preferiblemente contiene 1 a 6 átomos de carbono, son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc. butilo, y los isómeros de pentilo y hexilo. Los ejemplos de los sustituyentes en P que son cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo son ciclopentilo, ciclohexilo, metil- y etilciclohexilo, y dimetilciclohexilo. Los ejemplos de sustituyentes en P que son alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y fenilo y bencilo sustituidos con halógeno son o-, m- y p-fluorofenilo, o-, m- y p-clorofenilo, difluoro- y diclorofenilo, pentafluorofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, metilbencilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, trifluorometilfenilo, bis-trifluorometilfenilo, tris-trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, bis-trifluorometoxifenilo y 3,5-dimetil-4-metoxifenilo.

Los grupos fosfina secundaria preferidos son aquellos que presentan grupos idénticos seleccionados de alquilo de C<sub>1-6</sub>; ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido; ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con 1 a 3 grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi de C<sub>1-4</sub>; y fenilo y bencilo, cada uno no sustituido o sustituido (en el caso de bencilo, aromáticamente) con 1 a 3 alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, flúor, cloro, fluoroalquilo de C<sub>1-4</sub> y/o fluoroalcoxi de C<sub>1-4</sub> (hasta 3 de los sustituyentes iguales o diferentes).

El grupo fosfino secundario tiene preferiblemente la fórmula  $-PR^9R^{10}$ , en la que cada uno de  $R^9$  y  $R^{10}$ , independientemente entre sí, significa un grupo hidrocarbonado con 1 a 18 átomos de carbono y que está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalcoxi de  $C_{1-6}$ , (alquilo de  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>amino,  $(C_6H_5)_3Si$ , (alquilo de  $C_{1-12}$ )<sub>3</sub>Si o  $-CO_2$ -alquilo de  $C_{1-6}$ , y/o heteroátomos O.

5 Preferiblemente,  $R^9$  y  $R^{10}$  son grupos iguales seleccionados de alquilo de  $C_{1-6}$  de cadena lineal o ramificado, ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido; ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con 1 a 3 grupos alquilo de  $C_{1-4}$  y/o alcoxi de  $C_{1-4}$ ; furilo; bencilo no sustituido; bencilo sustituido aromáticamente con 1 a 3 grupos alquilo de  $C_{1-4}$  y/o alcoxi de  $C_{1-4}$ ; o, especialmente, fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 a 3 grupos/átomos seleccionados de alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , amino, di(alquilo de  $C_{1-6}$ )amino, hidroxilo, flúor, cloro, fluoroalquilo de  $C_{1-4}$  y fluoroalcoxi de  $C_{1-4}$  iguales o diferentes.  $R^9$  y  $R^{10}$  significan de forma muy preferida grupos idénticos seleccionados de alquilo de  $C_{1-6}$ ,  
10 ciclopentilo, ciclohexilo, furilo o fenilo sustituido o no sustituido, siendo los sustituyentes opcionalmente presentes hasta tres grupos alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$  y fluoroalquilo de  $C_{1-4}$ , y, cuando están presentes dos o tres de tales sustituyentes, estos son iguales o diferentes.

15 Los grupos fosfina secundaria  $X_1$  y  $X_2$  pueden ser fosfino secundario cíclico, por ejemplo con estructuras anulares sustituidas o no sustituidas

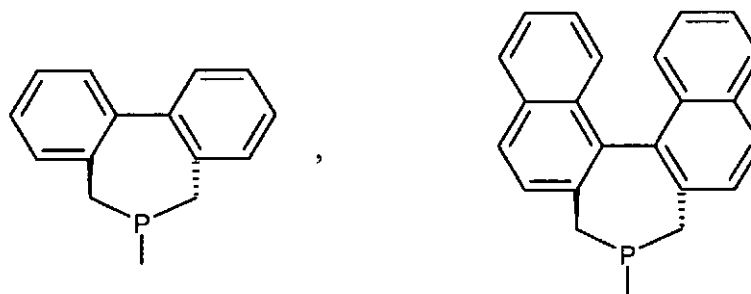


20 siendo los sustituyentes opcionalmente presentes uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo de  $C_{1-8}$ , cicloalquilo de  $C_{4-8}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , fenilo, alquilo de  $C_{1-4}$  o alcoxi de  $C_{1-4}$ -fenilo, bencilo, alquilo de  $C_{1-4}$  o alcoxi de  $C_{1-4}$ -bencilo, benciloxi, alquilo de  $C_{1-4}$  o alcoxi de  $C_{1-4}$ -benciloxi, y alquilideno de  $C_{1-4}$ -dioxi.

Los sustituyentes pueden estar presentes en una o ambas posiciones  $\alpha$  con respecto al átomo de fósforo para permitir la presencia de átomos de carbono quirales. Preferiblemente, los sustituyentes en una o ambas posiciones  $\alpha$  son alquilo de  $C_{1-4}$ , por ejemplo metilo, etilo, n- o iso-propilo; alcoxi de  $C_{1-4}$ -metilo; bencilo; o ariloxi de  $C_{6-10}$ -metilo.

25 Los sustituyentes opcionalmente presentes pueden estar presentes como alternativa en las dos posiciones  $\beta$  y  $\gamma$  con respecto al átomo de fósforo, y en este caso los sustituyentes pueden incluir sustituyentes divalentes unidos a las posiciones  $\beta$  y  $\gamma$ . Los ejemplos de sustituyentes para las posiciones  $\beta$  y/o  $\gamma$ , son are alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , benciloxi y (sustituyentes divalentes)  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH(alquilo\ de\ C_{1-4})-O-$  y  $-O-C(alquilo\ de\ C_{1-4})_2-O-$ . Tales sustituyentes preferidos son metilo, etilo, metoxi, etoxi,  $-O-CH(metil)-O-$ , y  $-O-C(metil)_2-O-$ .

30 Otros grupos fosfina conocidos y adecuados son aquellos derivados de fosfolanos cíclicos y quirales con 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo aquellos de las fórmulas

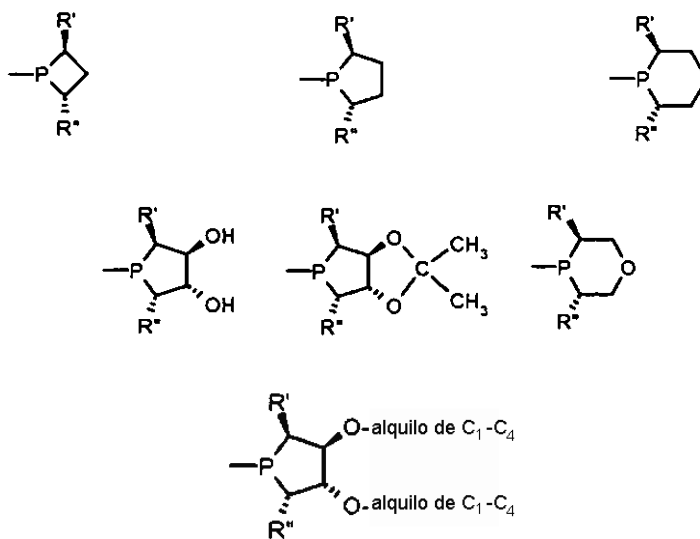


35 en las que los anillos aromáticos pueden presentar uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ , alcoxi de  $C_{1-4}$ -alquilo de  $C_{1-2}$ , fenilo, bencilo, benciloxi y alquilideno de  $C_{1-4}$ -dioxi y alquilenos de  $C_{1-4}$ -dioxi. La información sobre tales fosfolanos cíclicos y quirales es conocida a partir de publicaciones tales como los documentos US 2003/0073868 A1 y WO 02/048161.

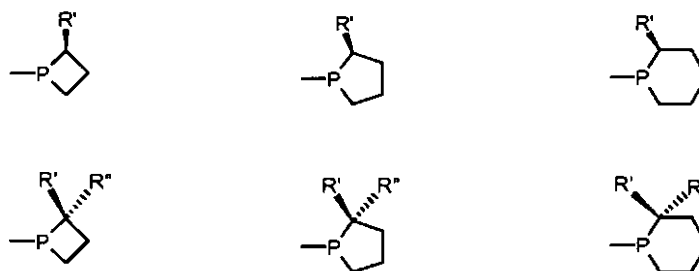
Dependiendo de los tipos, posiciones y número de sustituyentes, los grupos fosfina cíclicos pueden ser quirales en C, quirales en P o quirales en C y en P.

Los grupos fosfino secundario cíclicos pueden ajustarse por ejemplo a las siguientes fórmulas, en cada una de ellas

sólo se representa uno de los posibles diastereoisómeros:

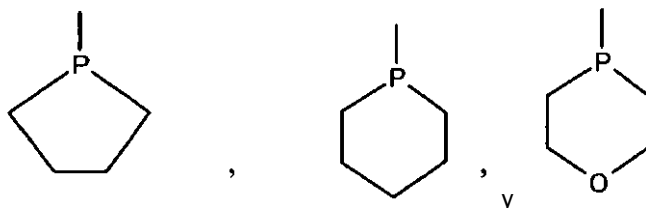


5



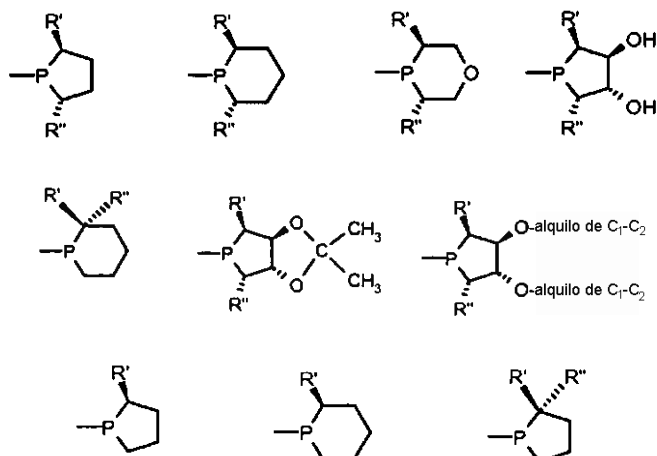
en las que R □o cada uno de R y R, independientemente, significa alquilo de C<sub>1-4</sub>, por ejemplo metilo, etilo, n- o isopropilo; alcoxi de C<sub>1-4</sub>-metilo; bencilo; oriloxi de C<sub>6-10</sub>-metilo. Adicionalmente, en estos casos en los que R □y R están unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar juntos alquileno de C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub>.

- 10 En una realización preferida, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> significan el mismo grupo o grupos fosfino secundario no cíclicos, o diferentes, seleccionados de -P(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -P(cicloalquilo de C<sub>5-8</sub>)<sub>2</sub>, -P(bicicloalquilo de C<sub>7-8</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 de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(alquilo de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(alquilo de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[2-(alcoxi de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(alcoxi de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(alcoxi de C<sub>1-6</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-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-di(alcoxi de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub> y
- 15 -P[3,5-di(alquilo de C<sub>1-6</sub>)-4-(alcoxi de C<sub>1-6</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, o un grupo fosfina secundaria cíclico de una de las fórmulas



que en cada caso no está sustituido o está monosustituido o múltiplemente sustituido con alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>-alquilo de C<sub>1-2</sub>, fenilo, bencilo, benciloxi o alquilideno de C<sub>1-4</sub>-dioxi.

- 20 Algunos ejemplos específicos de los grupos fosfina secundaria no cíclicos y cíclicos son -P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -P(isoC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -P(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(isoC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</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-di(trifluorometil)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-dimetil-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-dimetoxi-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, y P[3,5-dimetil-4-metoxi-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, y aquellos grupos de las fórmulas

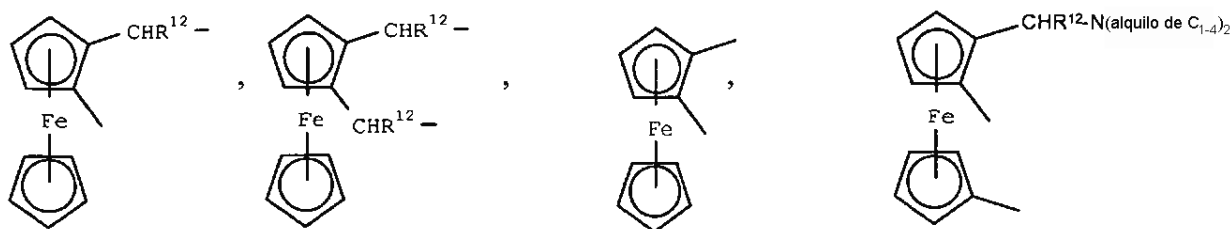


5 en las que R y R tienen los mismos significados y cada uno son metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, metoximetilo, etoximetilo o benciloximetilo.

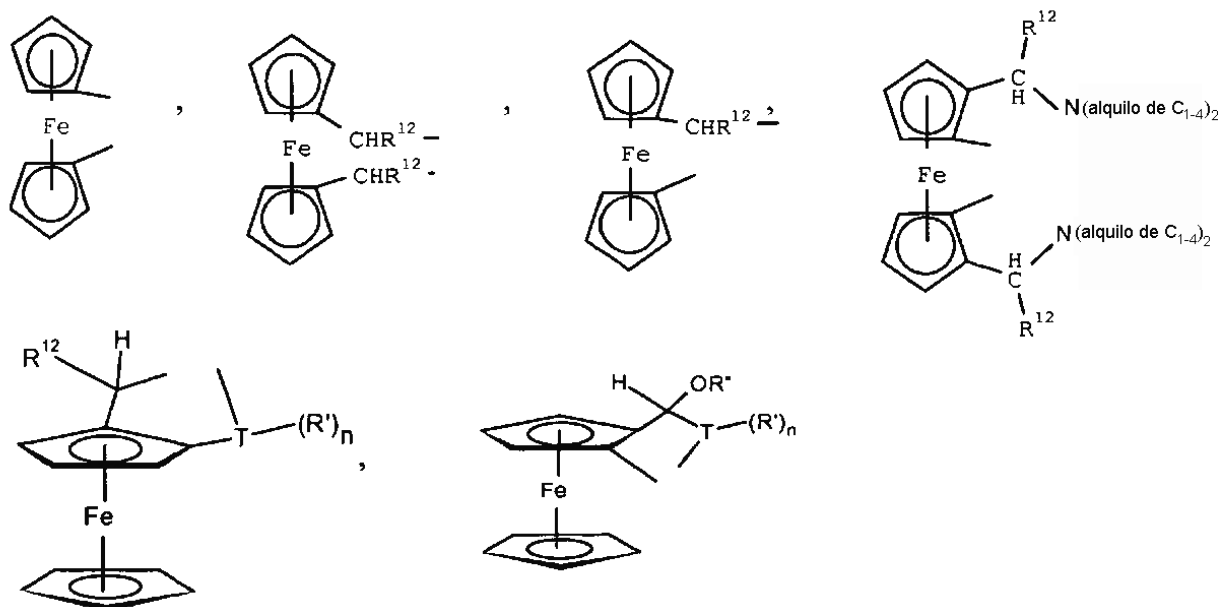
Las difosfinas diterciarias se ajustan preferiblemente a la fórmula



10 en la que  $X_1$  y  $X_2$  tienen los significados dados anteriormente y  $R^{11}$  significa alquileno de  $C_{2-4}$  no sustituido o alquileno de  $C_{2-4}$  sustituido con alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_5-$  o de  $C_6-$ , fenilo, naftilo o bencilo; 1,2- o 1,3-cicloalquileno, 1,2- o 1,3-cicloalquenileno, 1,2- o 1,3-bicicloalquileno o 1,2 o 1,3-bicicloalquenileno, cada uno con 4 a 10 átomos de carbono y no sustituido o sustituido con alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo; 1,2- o 1,3-cicloalquileno, 1,2- o 1,3-cicloalquenileno, 1,2- o 1,3-bicicloalquileno o 1,2- o 1,3-bicicloalquenileno, cada uno 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  $C_{2-4}$  unido; 1,4-butileno sustituido en las posiciones 2 y 3 con  $-O-CR_bR_c-O-$  y estando no sustituido en su posición 1 y/o 4 o sustituido en tal o tales posiciones con alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo, y en el que cada uno de  $R_b$  y  $R_c$  significa independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo, 3,4- o 2,4-pirrolidinileno o metilen-4-pirrolidin-4-ilo de los cuales, en cada caso, el átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido con alquilo de  $C_{1-12}$ , fenilo, bencilo, alcoxi de  $C_{1-12}$ -carbonilo, acilo de  $C_{1-8}$  o alquilo de  $C_{1-12}$ -aminocarbonilo; o 1,2-fenileno, 2-bencileno, 1,2-xilileno, 1,8-naftileno, 1,1'-dinaftileno o 1,1'-difenileno, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi; o un grupo de una de las siguientes fórmulas







5 en las que R<sup>12</sup> significa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-8</sub>, fluoroalquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo no sustituido o fenilo que posee hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de flúor, cloro, bromo, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub> y fluorometilo; n significa 0 o un número entero de 1 a 4, y R o cada R, independientemente, significa alquilo de C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo de C<sub>1-4</sub> o alcoxi de C<sub>1-4</sub>; T significa arileno de C<sub>6-20</sub> o heteroarileno C<sub>3-6</sub>;

el enlace libre está situado en la posición orto con respecto a T-ciclopentadienilo; R significa hidrógeno, R<sub>001</sub>R<sub>002</sub>R<sub>003</sub>Si-, acilo de C<sub>1-18</sub> sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-8</sub>; R<sub>004</sub>R<sub>005</sub>N- o R<sub>006</sub>-X<sub>001</sub>C(O)-;

10 cada uno de R<sub>001</sub>, R<sub>002</sub> y R<sub>003</sub>, independientemente, significa alquilo de C<sub>1-12</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub> no sustituido o arilalquilo de C<sub>7-12</sub>, o un grupo tal sustituido con alquilo de C<sub>1-4</sub> o alcoxi de C<sub>1-4</sub>;

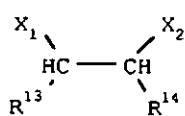
10 cada uno de R<sub>004</sub> y R<sub>005</sub>, independientemente, significa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub> o aralquilo de C<sub>7-12</sub>, o R<sub>004</sub> y R<sub>005</sub> forman juntos trimetileno, tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentileno;

R<sub>006</sub> significa alquilo de C<sub>1-8</sub>; cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> no sustituido o sustituido con alquilo de C<sub>1-4</sub> o alcoxi de C<sub>1-4</sub>; arilo de C<sub>6-10</sub> o aralquilo de C<sub>7-12</sub>, y

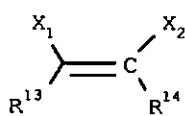
X<sub>001</sub> significa -O- o -NH-.

15 Los anillos ciclopentadienílicos en las fórmulas anteriores pueden cada uno estar sustituidos, independientemente, por ejemplo con alquilo de C<sub>1-4</sub>. La monofosfina terciaria y las difosfinas ditiéricas se pueden usar en forma de racematos o mezclas de diastereoisómeros, o se pueden usar en forma esencialmente enantiomérica pura.

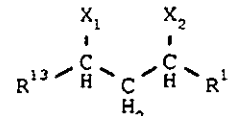
Un grupo preferido de difosfinas aquirales y quirales son aquellas de las fórmulas X a XXIX:



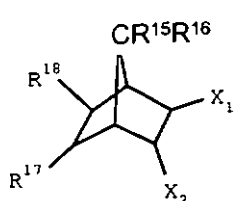
(X),



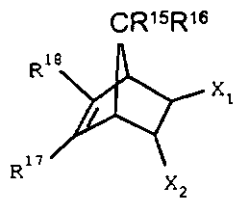
(XI),



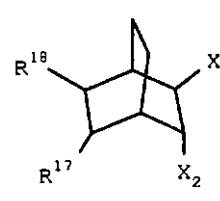
(XII),



(XIII),

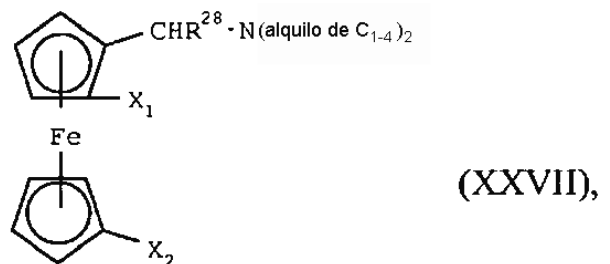
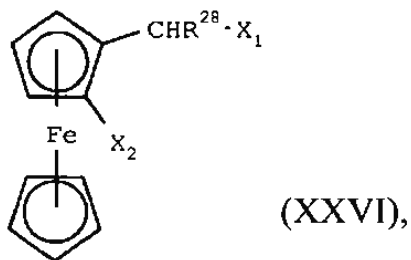
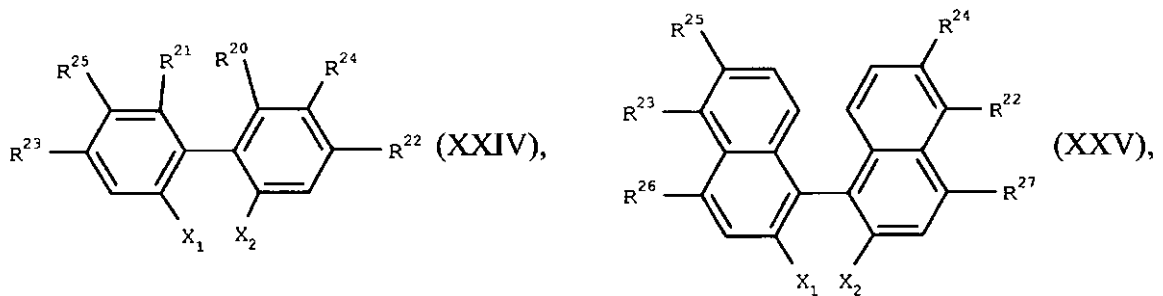
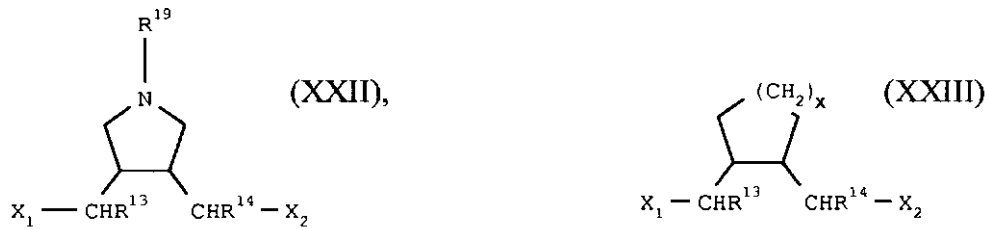
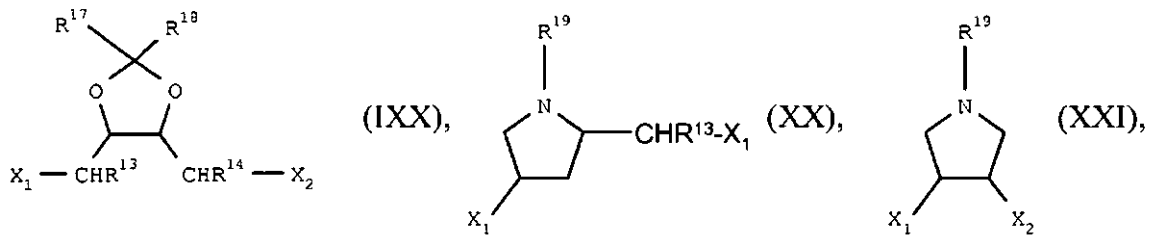
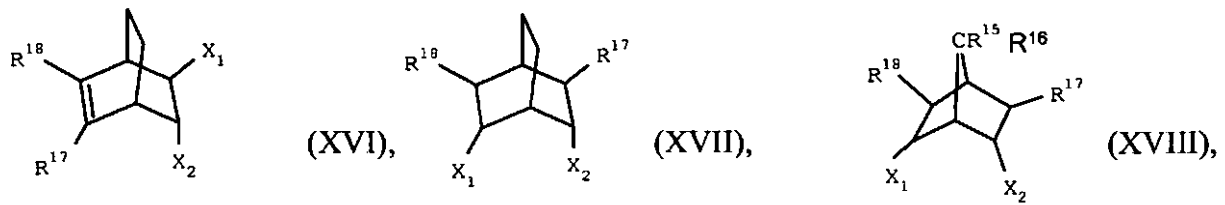


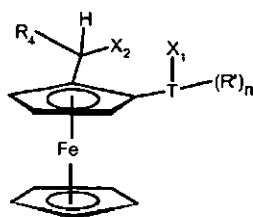
(XIV),



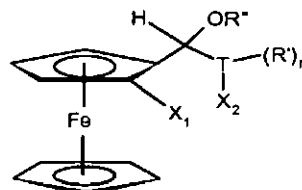
(XV),

20





(XVIII),



(XXIX),

en las que  $R^4$ , T, R, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> tienen los significados dados anteriormente, incluyendo los significados preferidos,

$R^{13}$  y  $R^{14}$ , cada uno independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo o bencilo, estando estos dos últimos grupos no sustituidos o sustituidos (aromáticamente) con 1 a 3 grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi de C<sub>1-4</sub>,

5  $R^{15}$  y  $R^{16}$ , cada uno independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo o bencilo,

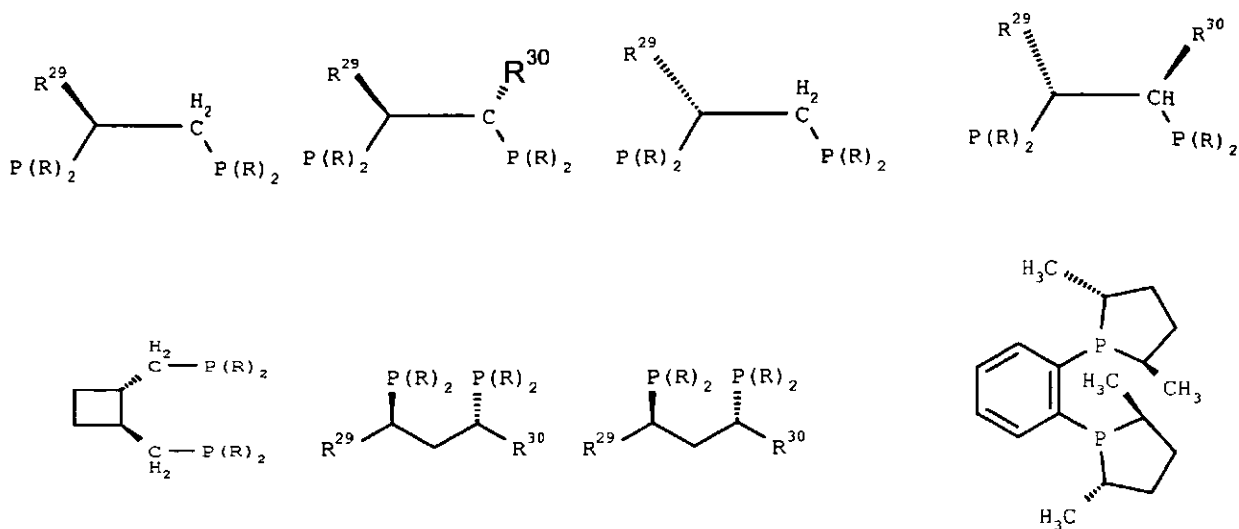
$R^{17}$  y  $R^{18}$ , cada uno independientemente, significan hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, fenilo o bencilo, estando estos últimos dos grupos no sustituidos o sustituidos (aromáticamente) con 1 a 3 grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi de C<sub>1-4</sub>,

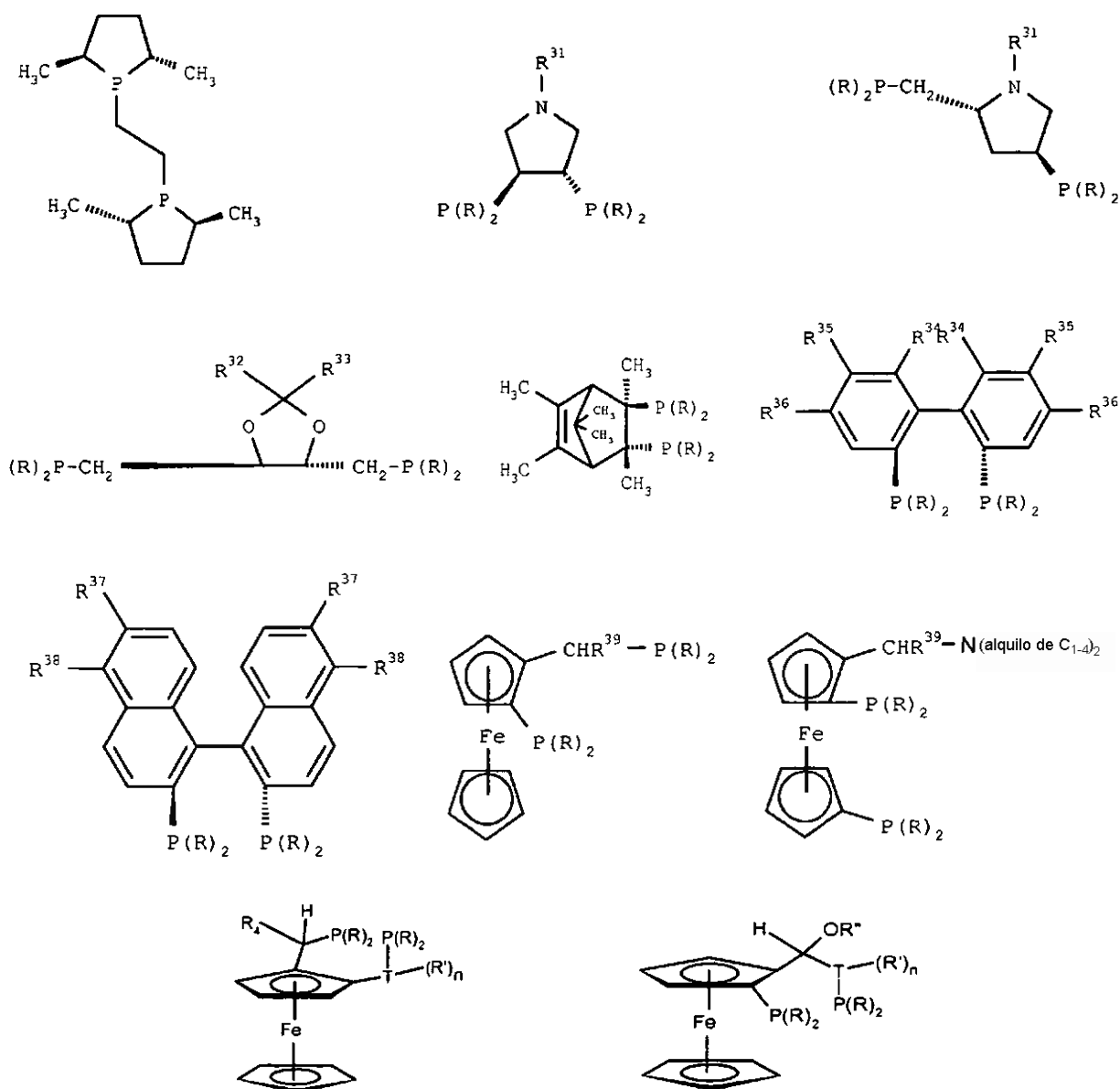
10  $R^{19}$  significa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-12</sub>, fenilo, bencilo, estando estos últimos dos grupos no sustituidos o sustituidos (aromáticamente) con 1 a 3 grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-12</sub>-C(O)-, fenil-C(O)-, bencil-C(O)-, estando estos dos últimos grupos no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquilo de C<sub>1-12</sub>-NH-CO, fenil-NH-C(O)- o bencil-NH-C(O)-, estando estos dos últimos grupos no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi de C<sub>1-4</sub>,

X significa 0, 1 ó 2,

15  $R^{20}$  y  $R^{21}$ , cada uno independientemente, significan C<sub>1-4</sub>-alquilo o alcoxi de C<sub>1-4</sub>, o  $R^{20}$  y  $R^{21}$  forman juntos oxadimetileno,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  significan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo o cicloalcoxi de C<sub>5</sub> o de C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)-O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)-N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o -N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, 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  $R^{27}$  forman juntos cada uno un anillo hidrocarbonado mono- o bicíclico de 5 ó 6 miembros, y  $R^{28}$  significa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, ciclohexilo o fenilo.

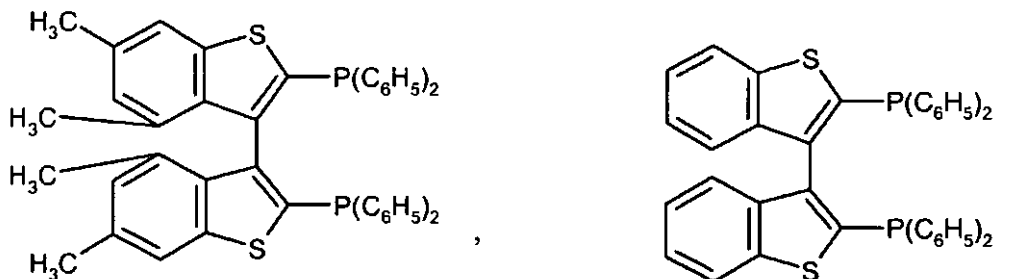
Algunos ejemplos preferidos de difosfinas diterciarias quirales son aquellos de las siguientes fórmulas:



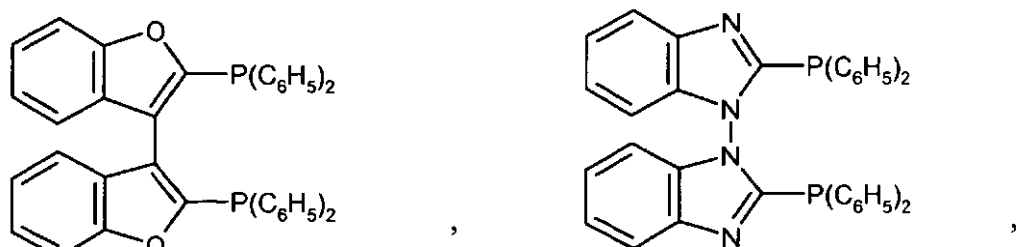


- 5 en las que R significa alquilo de C<sub>3-8</sub>, ciclohexilo, norbornilo, adamantilo, fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 a 3 grupos alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub> y/o trifluorometilo, o con amino, (alquilo de C<sub>1-4</sub>)NH- o (alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>N-, R<sup>4</sup> significa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>, T significa 1,2-fenileno, R hidrógeno y R alquilo de C<sub>1-4</sub>, R<sup>29</sup> y R<sup>30</sup>, cada uno independientemente, significan alquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo o bencilo, muy preferiblemente metilo,
- 10 R<sup>31</sup> significa alquilo de C<sub>1-8</sub>, acilo de C<sub>1-8</sub> o alcocarbonilo de C<sub>1-8</sub>, R<sup>32</sup> significa hidrógeno o, independientemente, tiene el significado de R<sup>33</sup>, y R<sup>33</sup> significa alquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo o bencilo, R<sup>34</sup> significa metilo, metoxi o tanto R<sup>34</sup> junto oxadimetileno, R<sup>35</sup> y R<sup>36</sup>, cada uno independientemente, significa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub> o (alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>N-,
- 15 R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup>, cada uno independientemente, significa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)-O-alquilo de C<sub>1-4</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)-N(alquilo de C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, y R<sup>39</sup> significa alquilo de C<sub>1-4</sub>, muy preferiblemente metilo.

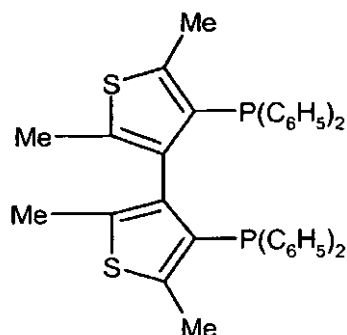
Las difosfinas diterciarias adecuadas con estructuras heterocíclicas se describen en el documento EP-A-0 770 085, por T. Benincori et al. en *J. Organomet. Chem.* 529 (1997), páginas 445-453 y en *J. Org. Chem.* 61, página 6244 (1996), por F. Bonifacio et al. en *Chirtech* 1997, 11-13, noviembre 1997, Filadelfia, Pennsylvania, USA y por L. F. Tietze et al., *Chem. Commun.* páginas 1811-1812 (1999). Algunos ejemplos son



5



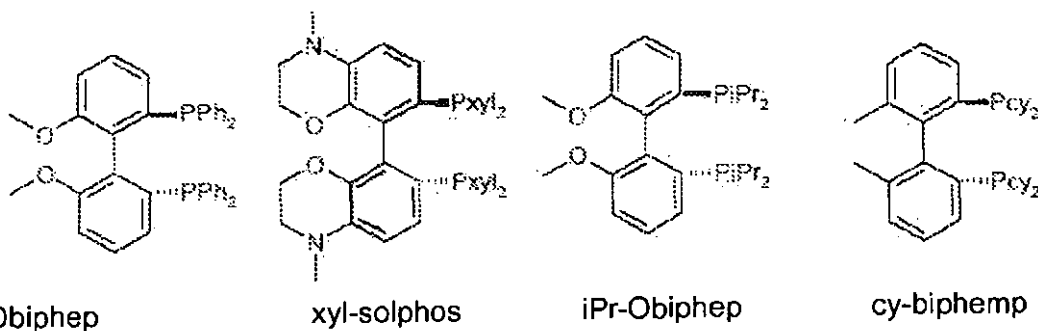
y



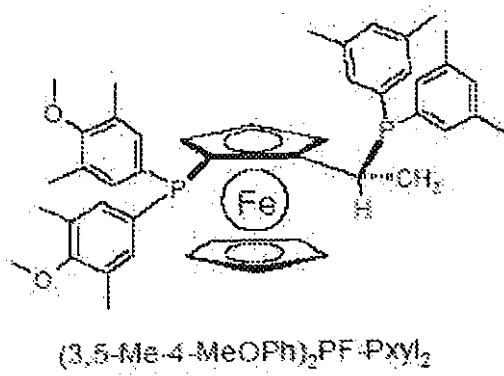
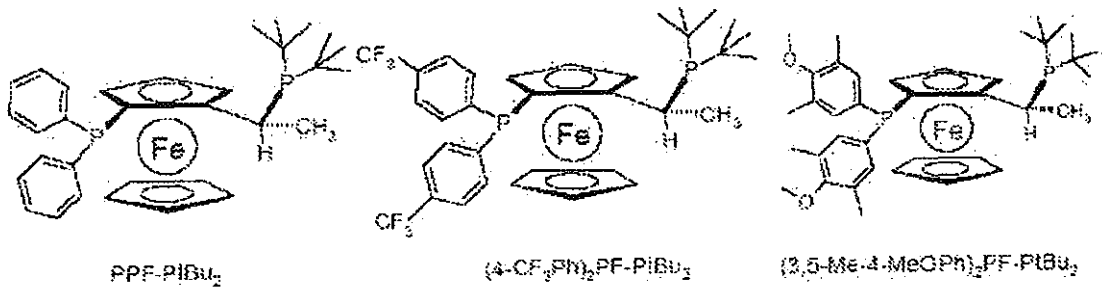
10

Las difosfinas diterciarias adecuadas también se describen, por ejemplo, en *Asymmetric Catalysis* (E. N. Jacobsen, A. Pfalz y H. Yamamoto (eds.)), Vol. I - III, Springer-Verlag, Berlín, 1999.

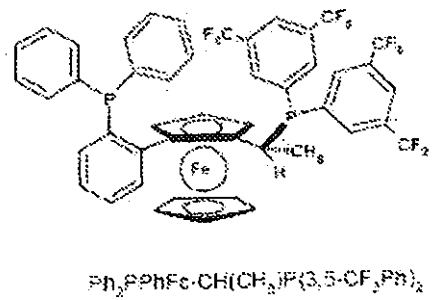
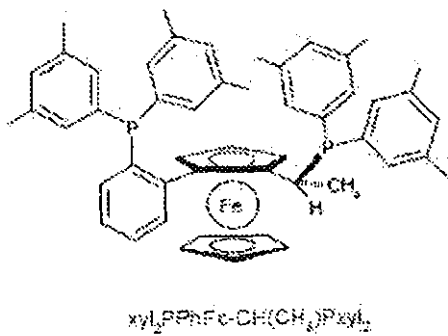
Algunos catalizadores preferidos incluyen



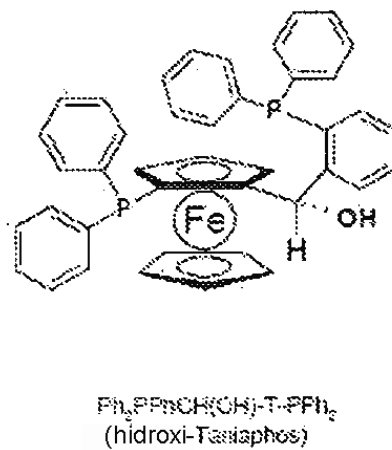
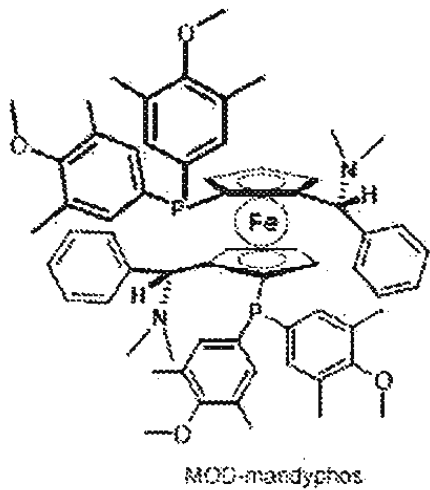
Ligandos Josphos

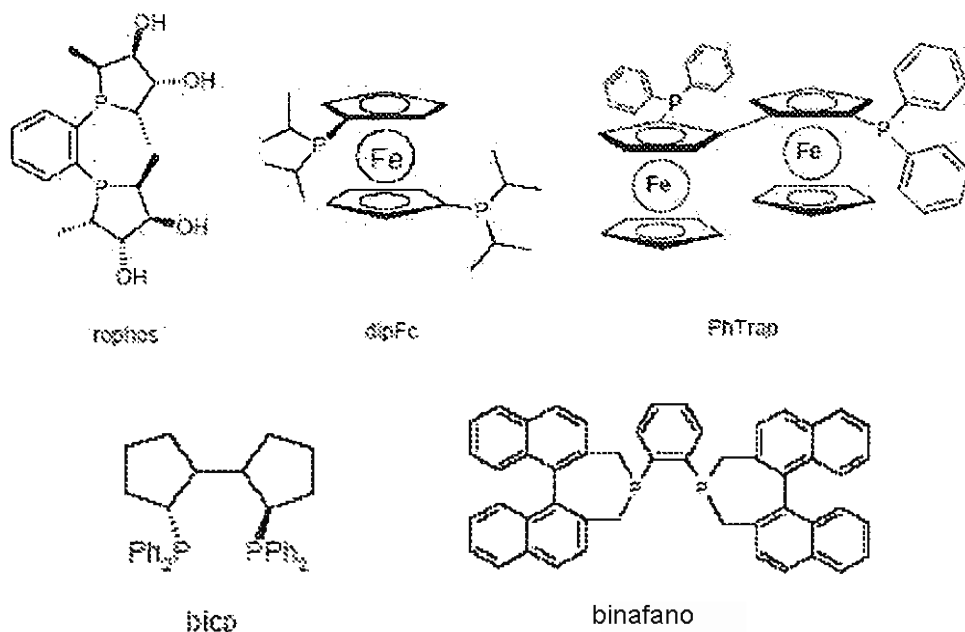


Ligandos Walphos



5 y otros ligandos





Como la fuente de hidrógeno para la hidrogenación, se puede usar el propio hidrógeno o un donante de hidrógeno, tal como un alcohol alifático, por ejemplo isopropanol, o formiato de amonio.

5 El procedimiento según la invención se puede efectuar en un disolvente inerte, o en ausencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, siendo sus ejemplos pentano, hexano, ésteres de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno y xileno; alcoholes opcionalmente fluorados, siendo sus ejemplos metanol, etanol, propanol, butanol, éter monometílico de etilenglicol, y éteres monometílico y monoetílico de dietilenglicol (perteneciendo también estos últimos tres ejemplos a los éteres de la clase de disolventes), y 1,1,1-trifluoroetanol; éteres alifáticos y cíclicos, siendo sus ejemplos éter dietílico, éter dibutílico, terc. butil metil éter, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, tetrahidrofurano, dioxano y éteres monometílico y monoetílico de dietilenglicol (perteneciendo también estos dos últimos ejemplos a los alcoholes de clase de disolventes); cetonas alifáticas, siendo sus ejemplos acetona y metil isobutil cetona; ácido carboxílico alifático, por ejemplo ácido acético; ésteres y lactonas de ácidos carboxílicos alifáticos, por ejemplo acetato de metilo, acetato de etilo y valerolactona; amidas de ácidos carboxílicos alifáticos, por ejemplo N,N-dimetilacetamida y dimetilformamida, lactonas N-sustituidas, por ejemplo N-metilpirrolidona; ureas cíclicas, por ejemplo N,N-dimetil-imidazolidin-2-ona; sulfóxidos y sulfonas alifáticos y alicíclicos, siendo sus ejemplos dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, sulfóxido de tetrametileno y tetrametilsulfona; y agua. El disolvente se puede usar en el procedimiento como el único, o se puede usar una mezcla de al menos dos disolventes, por ejemplo tomados de las clases anteriores o sus ejemplos. Las clases preferidas de disolventes son los hidrocarburos, los alcoholes y los éteres.

Además del catalizador metálico empleado, en el procedimiento según la invención se puede usar un cocatalizador. Tal cocatalizador es adecuadamente un haluro de metal alcalino o de amonio sustituido o no sustituido, particularmente amonio cuaternario. El metal alcalino es particularmente litio, sodio o potasio, y el haluro es particularmente bromuro o yoduro, preferiblemente este último. Con respecto al haluro de amonio cuaternario, los sustituyentes en el amonio son adecuadamente grupos alquilo inferiores, especialmente alquilo de C<sub>1-6</sub>, y/o grupos arilo, especialmente fenilo. En el caso en el que se use un cocatalizador, su cantidad con respecto a 1 equivalente del catalizador metálico empleado es adecuadamente de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 equivalentes, preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 80 equivalentes.

Además, al igual que con el cocatalizador, el procedimiento de la presente invención también se puede llevar a cabo en presencia de un ácido protónico, por ejemplo un ácido mineral, un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. Los ejemplos de tales ácidos protónicos son ácido clorhídrico, ácido acético y ácido p-toluenosulfónico, respectivamente. Si no está simultáneamente en el papel de un disolvente para el procedimiento, el ácido protónico se usa adecuadamente en una cantidad de alrededor de 0,001% en peso (% en peso) a alrededor de 50% en peso, preferiblemente de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 50% en peso.

La bibliografía sobre el empleo simultáneo de cocatalizadores y ácidos protónicos incluye los documentos US-A-5.371.256, USA-5.446.884, US-A-5.583.241 y EP-A-0.691.949.

El procedimiento según la invención se ve afectado a temperaturas convenientemente de alrededor de 80°C a alrededor de 200°C, preferiblemente de alrededor de 100°C a alrededor de 180°C, y lo más preferible de alrededor

de 120°C a alrededor de 170°C. En general, los rendimientos ópticos logrados son mayores cuando la reacción se lleva a cabo a temperaturas más bajas en estos intervalos que a las temperaturas más elevadas. Por otro lado, generalmente se logra una conversión más rápida a las mayores temperaturas que a las menores temperaturas.

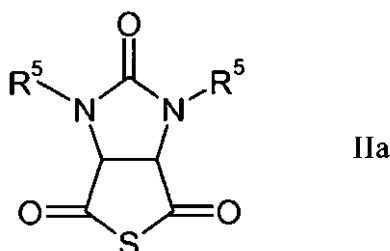
5 Además, el procedimiento (hidrogenación) se puede efectuar a presión normal o a presión elevada. Típicamente, se emplea una presión en el intervalo de alrededor de 0,1 MPa a alrededor de 150 MPa. En una realización de la presente invención, el procedimiento se lleva a cabo a presión por encima de la presión atmosférica de 1 bar, preferiblemente entre 20 y 150 bares, más preferiblemente entre 20 y 100 bares, y lo más preferible entre 50 y 80 bares.

10 El catalizador metálico se puede emplear en el procedimiento según la invención como tal (preformado), o se puede formar in situ en presencia de un material de partida de tioanhídrido cíclico y otros materiales, por ejemplo disolvente y cocatalizador, implicados en la reacción. Además, puede ser ventajoso, en el caso de usar un catalizador preformado, aumentar la mezcla de reacción con ligando o ligandos, o, en el caso de una preparación in situ del catalizador, usar un exceso de ligando o ligandos. Tal exceso de ligandos 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 disolvente (si se usa), se obtiene quimiosselectivamente la tiolactona de la fórmula I o la hidroxitiolactona de la fórmula I o sus isómeros o la hidroxilactona de anillo abierto de la fórmula I o sus isómeros. La estereoselectividad con la que se obtienen I, I o I, I, I también depende del catalizador empleado, de las condiciones de reacción y del disolvente (si se usa).

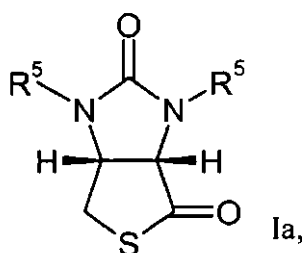
20 En general, el procedimiento de la presente invención se puede realizar por lotes o de forma continua.

El procedimiento según la presente invención se aplica preferiblemente para la hidrogenación de un tioanhídrido cíclico de la fórmula general



25 en la que cada R<sup>5</sup>, independientemente, significa hidrógeno, alqueno sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo, -COalquilo, -SO<sub>2</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>arilo o Si(alquilo)<sub>3</sub>, especialmente alilo, bencilo, p-metoxibencilo, 1-furilo, 2-furilo, 1-tienilo o 2-tienilo.

En presencia de un catalizador metálico para producir la tiolactona apropiada de la fórmula general



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

30 La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplo.

Procedimiento experimental para la hidrogenación asimétrica de ciclotioanhídrido (Fórmula IIa, en la que R<sup>5</sup> = R<sup>5</sup> = bencilo)

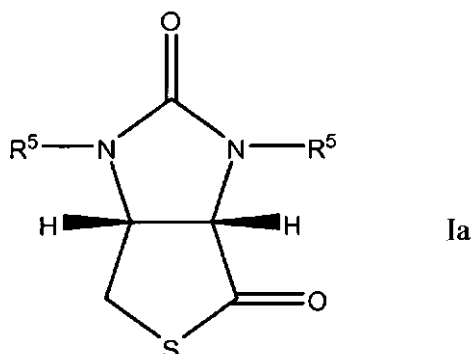
35 En una caja de guantes, en una atmósfera de argón con exclusión de oxígeno, a temperatura ambiente (20-22°C), se llenó un autoclave de acero inoxidable de 15 ml con inserto de vidrio con material de partida tioanhídrido IIa (0,50 g, 1,412 mmoles). En un segundo matraz, se mezclaron [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (2 mg, 0,00296 mmoles) y (S)-(-)-MeOBIPHEP (3,45 mg, 0,00592 mmoles) con 2,5 ml de tetrahidrofurano (destilado sobre sodio/cetil benzofenona/argón) y se agitó durante 10 min. Esta disolución (relación ligando:iridio = 2:1) se colocó entonces en el autoclave que contiene el



- material de partida de anhídrido. La relación sustrato/lr es aprox. 500. El autoclave se cerró en la caja de guantes. Después, el autoclave se purgó con nitrógeno (5 bares, 3 veces), y después con hidrógeno (10 bares, 3 veces), se ajustó a 30 bares, la temperatura se mantuvo a 150°C, y el autoclave se agitó a esa temperatura durante 20 horas.
- 5 Después, el autoclave se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se liberó la presión. La mezcla de reacción naranja (una disolución transparente) se evaporó hasta sequedad a presión reducida para producir 0,53 g de un sólido marrón. La conversión y quimioselectividad se determinaron mediante RMN <sup>1</sup>H y HPLC, la pureza enantiomérica de la tiolactona obtenida se determinó mediante HPLC (Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, disolvente isopropanol:n-hexano:acetonitrilo = 62:35:3, detección a 210 nm, t<sub>R</sub> (D-tiolactona) 34 min., t<sub>R</sub> (L-tiolactona) 38 min.). Rendimiento de tiolactona 2,1%, relación D-tiolactona:L-tiolactona = 39,3:60,7 (exceso enantiomérico 21%).
- 10 En otro ejemplo, partiendo de 0,05 g de tioanhídrido IIa, con una relación sustrato/lr de aprox. 50, en condiciones de otro modo idénticas a las dadas en el ejemplo especificado anteriormente, se obtuvieron los siguientes resultados: 0,065 g de un aceite marrón, rendimiento de tiolactona 4%, relación D-tiolactona:L-tiolactona = 41,0:59,0 (exceso enantiomérico 18%).

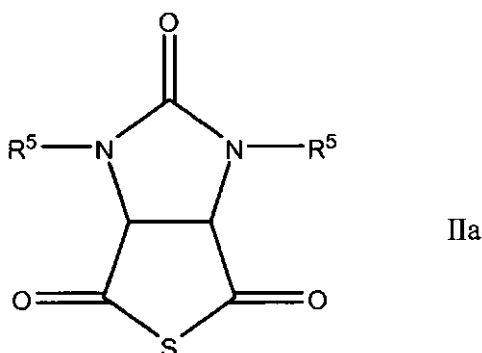
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de una tiolactona de la fórmula general



5 en la que cada  $R^5$ , cada uno independientemente, significa hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido de forma aromática, arilalqueno opcionalmente sustituido de forma aromática, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el resto cicloalquílico, heterociclilo, alcanoilo sustituido o no sustituido, aroilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, o un grupo sililo  $Si(\text{alquilo})_3$ ,  $Si(\text{arilo})_3$  o  $Si(\text{alquilo})_{1 \text{ ó } 2}(\text{arilo})_{2 \text{ ó } 1}$ ,

10 caracterizado por hidrogenar un tioanhídrido cíclico de la fórmula general



en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados dados anteriormente,

15 en presencia de un catalizador de un complejo de metal del grupo VIII, y en el que el catalizador es quiral, y en el que el metal o el constituyente metálico del catalizador de complejo metálico se usa en una cantidad, con respecto a la cantidad de material de partida de tioanhídrido cíclico, en el intervalo de 0,0001 a 10% en moles, preferiblemente de 0,001 a 10% en moles, y lo más preferible de 0,1 a 5% en moles.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el metal es rutenio, rodio, o iridio, preferiblemente iridio.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el catalizador es homogéneo o heterogéneo.

20 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador metálico es el metal junto con un modificador quiral, el metal junto con un modificador quiral o aquiral, o un complejo metálico que comprende un metal y una molécula complejante, en el que el metal tiene formalmente un estado de oxidación cero o positivo, estando el complejo metálico libre o inmovilizado sobre un soporte adecuado.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el modificador quiral y/o aquiral, y/o la molécula complejante, es un compuesto mono-, bi- o multidentado que tiene uno o más átomos de fósforo, nitrógeno, oxígeno y/o azufre que actúan preferiblemente como los sitios enlazantes al átomo metálico.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que uno o más compuestos orgánicos adicionales con propiedades complejantes de metales y que presentan uno o más átomos de fósforo, nitrógeno y/o azufre, y/o grupos funcionales que se pueden coordinar con el metal, son una parte del sistema catalítico.

30 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se usa un catalizador de complejo metálico homogéneo que es de la fórmula III o IV

[A<sub>1</sub>MeYZ] III

[A<sub>1</sub>MeY]<sup>+</sup>E<sub>1</sub><sup>-</sup> IV

5 en las que A<sub>1</sub> significa dos ligandos de monofosfina terciaria o un ligando de difosfina dterciaria, que junto con el átomo metálico (Me) forma un anillo de 5 a 10 miembros, preferiblemente 5 a 8 miembros, especialmente 5 a 7 miembros,

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

Y significa dos olefinas o un dieno,

Z significa Cl, Br o I, y

E<sub>1</sub> significa el anión de un ácido protónico o complejo.

10 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el procedimiento se efectúa en un disolvente, preferiblemente un disolvente inerte, más preferido un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, un alcohol fluorado o no fluorado, un éter alifático o cíclico abierto, una cetona alifática, un ácido carboxílico alifático, un éster o lactona de ácido carboxílico, una amida de ácido carboxílico alifático, una lactona N-sustituida, una urea cíclica, un sulfóxido o sulfona alifática o alicíclica, o agua, o una mezcla de al menos dos disolventes tomados de las clases anteriores.

15 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que, además del catalizador metálico empleado, se usa un cocatalizador que es un haluro de metal alcalino o de amonio sustituido o no sustituido, particularmente un haluro de amonio cuaternario sustituido o no sustituido.

20 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un ácido protónico, particularmente un ácido mineral, un ácido carboxílico o un ácido sulfónico.

11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el procedimiento se efectúa a temperaturas de 80°C a 200°C, preferiblemente de 100°C a 180°C, y lo más preferible de 120°C a 170°C.

25 12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la presión está por encima de la presión atmosférica de 1 bar, preferiblemente entre 20 y 150 bares, más preferiblemente entre 20 y 100 bares, y lo más preferible entre 50 y 80 bares.