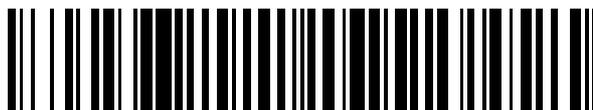


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 120**

51 Int. Cl.:

C01G 55/00 (2006.01)

C07D 233/84 (2006.01)

C07D 311/74 (2006.01)

C07D 335/06 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09721339 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2297042**

54 Título: **Hidrogenación catalítica asimétrica**

30 Prioridad:

19.03.2008 US 37784

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

13.11.2013

73 Titular/es:

**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)
À Avenida da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;
BELIAEV, ALEXANDER y
LI, WENGE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 429 120 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).

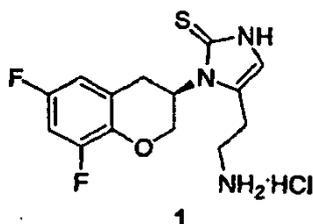
DESCRIPCIÓN

Hidrogenación catalítica asimétrica

5 La presente invención se refiere a un procedimiento catalítico mejorado para la hidrogenación asimétrica. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos intermedios útiles en la síntesis de inhibidores periféricamente selectivos de la dopamina- β -hidroxilasa, implicando el procedimiento la hidrogenación asimétrica catalítica. La presente invención también se refiere a ligandos ventajosas y a catalizadores

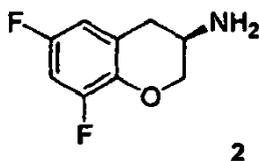
10 El clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (el compuesto de fórmula 1, a continuación) es un potente inhibidor periféricamente selectivo, no tóxico de la D β H, que puede ser utilizado para el tratamiento de ciertos trastornos cardiovasculares. El compuesto 1 se divulga en el documento WO2004/033447, junto con procedimientos para su preparación.

15



20 El procedimiento descrito en el documento WO2004/033447 implica la reacción del clorhidrato de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (la estructura de la (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina a continuación se muestra como compuesto 2), el éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-oxobutil]carbámico y el tiocianato de potasio.

20

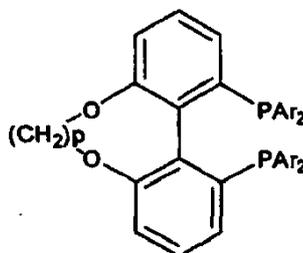


25 La (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (compuesto 2) es un producto intermedio clave en la síntesis del compuesto 1. La estereoquímica en el átomo de carbono al que está unido la amina da lugar a la estereoquímica del compuesto 1, por lo que es ventajoso que el compuesto 2 esté presente en una forma lo más pura posible. En otras palabras, el enantiómero R del compuesto 2 debe ser el predominante, con poco o ningún enantiómero S presente. Por lo tanto, el procedimiento para preparar el compuesto 2 producirá ventajosamente compuesto 2 con un exceso enantiomérico

30 lo más alto posible.

Ahora se ha descubierto un procedimiento ventajoso para la preparación de un precursor de, por ejemplo, el compuesto de fórmula 2. El procedimiento implica la hidrogenación catalítica asimétrica de un correspondiente eno-

35 carbamato utilizando un complejo de metal de transición que comprende un ligando quiral que tiene la fórmula, en la que p es de 1 a 6 y Ar significa un grupo arilo.

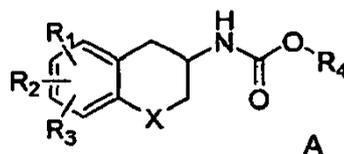


40 Dichos ligandos y procedimientos para su producción se describen en el documento EP1214328A. El procedimiento también se puede emplear en la preparación de precursores similares útiles en la producción de otros inhibidores periféricamente selectivos de la dopamina- β -hidroxilasa. El catalizador es particularmente ventajoso, ya que muestra una alta actividad y selectividad en la reacción de hidrogenación asimétrica. También se ha observado que los niveles de actividad y selectividad también mejoran cuando la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de aditivos de carácter ácido. Por otra parte, los catalizadores han demostrado ser muy eficaces cuando la hidrogenación se

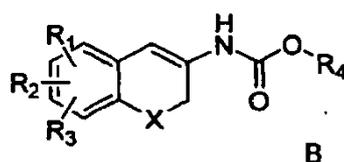
45 lleva a cabo a gran escala, lo que hace que los catalizadores sean altamente adecuados para uso industrial. Más específicamente, se ha observado que, en una realización, con 950 g de sustrato y en una relación

sustrato/catalizador de 4000:1, el producto quiral deseado se obtenía con una pureza óptica superior al 99,9 % y con un rendimiento del 90 %. También se ha observado que, en una realización, con 5000 g de sustrato y una relación sustrato/catalizador de 3000:1 y después de re-cristalización en AIP y agua, el producto quiral deseado se obtenía con una pureza óptica mayor que 99 %, una pureza química mayor que 99 % y con un rendimiento de 88 %.

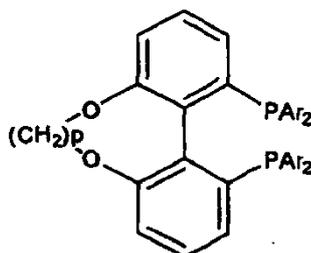
5 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de la fórmula A,



10 comprendiendo el procedimiento someter un compuesto de la fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador de metal de transición quiral y una fuente de hidrógeno,



15 en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre, R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino y R₄ es alquilo o arilo, en el que el catalizador de metal de transición comprende un ligando quiral que tiene la fórmula



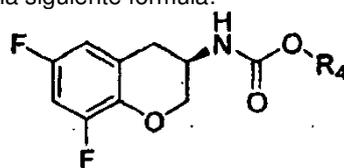
20 en la que p es de 1 a 6, y Ar significa un grupo arilo, en el que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxycarbonilo; el término grupo arilo significa grupo aromático o heteroaromático, opcionalmente sustituido con un radical alquiloxi, halógeno o nitro y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización, el término arilo puede significar un anillo aromático que comprende de 4 a 8 átomos y que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Adecuadamente, arilo significa fenilo o naftilo.

30 Los ligandos quirales utilizados en el procedimiento de la presente invención pertenecen a una serie de ligandos conocidos bajo el nombre de "TunePhos". A lo largo de esta memoria descriptiva, las referencias a la serie "TunePhos" de ligandos se refiere a ligandos quirales que tienen la fórmula definida anteriormente. El compuesto B puede ser denominado como un eno-carbamato.

35 En una realización, la fuente de hidrógeno es hidrógeno gas.

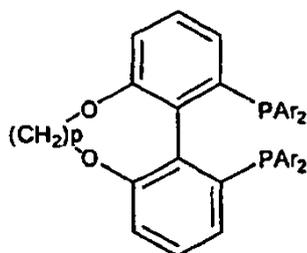
En una realización, X es O. En otra realización, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es halógeno, preferiblemente flúor. Preferiblemente, dos de R₁, R₂ y R₃ son halógeno, preferiblemente flúor y el otro de R₁, R₂ y R₃ es hidrógeno.

40 Convenientemente, el compuesto A tiene la siguiente fórmula:



En una realización, R_4 es alquilo C_1 a C_4 . Opcionalmente, R_4 es metilo (es decir, el carbamato sustituido con metilo), etilo (es decir, el carbamato sustituido con etilo) o ^tBu (es decir, el carbamato sustituido con ^tBu). Preferiblemente, R_4 es metilo. En una realización alternativa, R_4 es bencilo (es decir, el carbamato sustituido con bencilo).

- 5 El complejo de metal de transición quiral comprende un ligando quiral seleccionado de la serie TunePhos de ligandos. La serie TunePhos de ligandos tiene la siguiente fórmula general:



- 10 donde p es un número entero de 1 a 6, y Ar significa un grupo arilo. Adecuadamente, Ar es fenilo. Cuando Ar es fenilo, los ligandos TunePhos se denominan Cp-TunePhos , en donde p tiene el mismo significado que anteriormente. Por ejemplo, cuando p es 1 y Ar es fenilo, el ligando se denomina C1-TunePhos C1 y cuando p es 4 y Ar es fenilo, el ligando se llama C4-TunePhos C4 y así sucesivamente. El ligando TunePhos puede estar en la forma del enantiómero R o el enantiómero S . Los ligandos preferidos de la serie TunePhos son los enantiómeros R y S de C1-TunePhos , C2-TunePhos , C3-TunePhos , C4-TunePhos , C5-TunePhos y C6-TunePhos . Preferiblemente, el ligando es el enantiómero R o S de C3-TunePhos , lo más preferiblemente el enantiómero S .

- En una realización, el catalizador es un catalizador a base de rutenio. El catalizador puede comprender ligandos auxiliares, es decir, ligandos que no sean el ligando quiral. Adecuadamente, el catalizador tiene la fórmula $[(\text{TunePhos})\text{Ru}(\text{areno})\text{X}']\text{Y}$, $[(\text{TunePhos})\text{Ru}(\text{L})_2]$ o $[(\text{TunePhos})\text{Ru}(\text{L}')_2\text{X}'_2]$, en donde X' es un ligando monodentado único negativo, Y es un anión de equilibrio, L es un ligando de coordinación negativo monovalente y L' es un ligando monodentado no iónico.

- En una realización, X' es cloruro. En otra realización, Y es cloruro. Tanto X' como Y pueden ser cloruro. En otra realización, areno es p -cimeno o benceno. L puede ser acac (es decir, acetilacetato), CF_3COO o BF_4 . Adecuadamente, L' es DMF . Otras opciones para los ligandos incluyen acetato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato y sales monoamina y diamina tales como aminas secundarias incluyendo Me_2NH_2^+ y Et_2NH_2^+ .

- Catalizadores adecuados incluyen $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})(\text{TunePhos})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Ru}(\text{TunePhos})\text{Cl}]_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{Me}_2\text{NH}_2)$, $[\text{Ru}(\text{TunePhos})\text{Cl}]_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{Et}_2\text{NH}_2)$, $\text{Ru}(\text{TunePhos})(\text{BF}_4)_2$, $\text{Ru}(\text{TunePhos})(\text{OAc})_2$, $\text{Ru}(\text{TunePhos})(\text{acac})_2$, $\text{Ru}(\text{TunePhos})(\text{CF}_3\text{COO})_2$ y $\text{Ru}(\text{TunePhos})\text{Cl}_2(\text{dmf})_m$ en donde m es 2, 3 o 4. Catalizadores preferidos son $\text{Ru}(\text{TunePhos})(\text{acac})_2$ y $\text{Ru}(\text{TunePhos})(\text{CF}_3\text{COO})_2$. Ligandos TunePhos preferidos para su inclusión en los catalizadores preferidos son C3-TunePhos C4-TunePhos y C5-TunePhos .

- Los catalizadores pueden ser pre-formados. En otras palabras, los catalizadores se pueden formar y opcionalmente aislarse antes de reaccionar con el sustrato (compuesto B). Alternativamente, se puede formar el catalizador *in situ*. En otras palabras, el catalizador se puede formar al mismo tiempo que se hace reaccionar con el sustrato (compuesto B) es decir, el catalizador no se aísla antes de la reacción de hidrogenación, sino que se forma a partir de sus ligandos precursores en el recipiente de reacción. Precursores adecuados para formar el catalizador, ya sea como un catalizador preformado o *in situ*, son $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{benceno})\text{Cl}_2]\text{Cl}_2$ y $\text{Ru}(\text{COD})(2\text{-metilalil})_2$. Un catalizador formado *in situ* particularmente adecuado puede prepararse a partir de $[\text{Ru}(p\text{-Cimeno})\text{Cl}_2]_2$ y el ligando C-TunePhos . Preferiblemente, el catalizador se forma previamente.

- En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un ácido. Opcionalmente, el ácido es H_3PO_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ o HOAc . H_3PO_4 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ son ácidos preferidos. Preferiblemente, el ácido es H_3PO_4 .

En una realización, el ácido está presente en un disolvente. Por ejemplo, el ácido disolvente es agua. Adecuadamente, se utiliza una solución de H_3PO_4 al 85 % en agua.

- En una realización, la relación molar compuesto B /ácido varía desde 2/1 hasta 70/1. Adecuadamente, la relación molar compuesto B /ácido varía desde 4/1 hasta 63/1. Las relaciones molares compuesto B /ácido preferidas son 4/1 y 25/1. Preferiblemente, la relación molar compuesto B /ácido es 4/1.

- En otra realización, la relación molar compuesto B /catalizador varía desde 100/1 hasta 4000/1. Adecuadamente, la relación molar compuesto B /catalizador varía desde 100/1 hasta 3000/1. Preferiblemente, la relación molar compuesto B /catalizador varía desde 100/1 hasta 2000/1. Más preferiblemente, la relación molar compuesto B /catalizador varía desde 100/1 a 1000/1. Aún más, preferiblemente la relación molar compuesto B /catalizador varía

desde 100/1 a 250/1. Lo más preferiblemente, la relación molar compuesto B/catalizador es de 250/1.

La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente, por ejemplo, el disolvente de hidrogenación se selecciona de un alcohol C1 a C6 de cadena lineal o ramificada sustituido o no sustituido, un aro o mezclas de los mismos. Opcionalmente, el disolvente se selecciona a partir de MeOH, dicloroetano (DCE), CF₃CH₂OH, MePh, tetrahidrofurano (THF) o EtOAc. Preferiblemente, el disolvente es metanol.

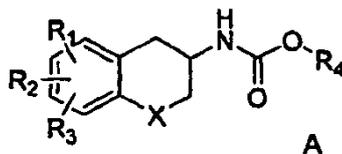
La hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde 40 °C hasta 100 °C. Adecuadamente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 40 °C hasta 80 °C. Preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 50 °C hasta 60 °C. Más preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de 60 °C. Cuando R₄ del compuesto B es t-butilo, la temperatura preferida es inferior a 80 °C.

La hidrogenación puede llevarse a cabo a una presión que varía desde 10 bar hasta 70 bar. Adecuadamente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión que varía desde 20 bar hasta 60 bar. Preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión que varía desde 20 bar hasta 40 bar. Lo más preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de 30 bar.

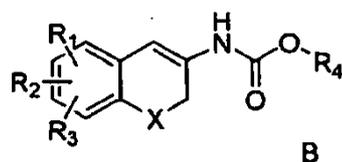
En una realización adicional, el procedimiento comprende además recrystalizar posteriormente el compuesto de fórmula A. Opcionalmente, la recrystalización se lleva a cabo en DCM/hexano.

En una realización, el compuesto A está en la forma del enantiómero S. En una realización alternativa, el compuesto A está en la forma del enantiómero R.

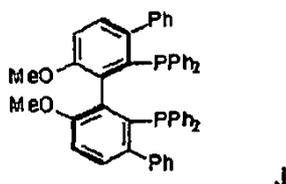
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de la fórmula A,



comprendiendo el procedimiento someter un compuesto de la fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador de metal de transición quiral y una fuente de hidrógeno,



en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino y R₄ es alquilo o arilo, en el que el catalizador de metal de transición comprende un ligando DiPh-MeO-BIPHEP que tiene la fórmula J

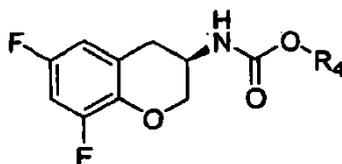


en la que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un radical alquiloxi, halógeno o nitro; el término Ph representa un grupo fenilo y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El compuesto B puede ser denominado como un eno-carbamato.

En una realización, X es O. En otra realización, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor.

Convenientemente, el Compuesto A tiene la siguiente fórmula:



5 En una realización, R_4 es alquilo C_1 a C_4 . Opcionalmente, R_4 es metilo (es decir, el carbamato sustituido con metilo), etilo (es decir, el carbamato sustituido con etilo) o t Bu (es decir, el carbamato sustituido con t Bu). Preferiblemente, R_4 es metilo. En una realización alternativa, R_4 es bencilo (es decir, el carbamato sustituido con bencilo).

10 En una realización, el catalizador es un catalizador a base de rodio. Adecuadamente, el catalizador tiene la fórmula $Rh(L'')_2X/P^*$, en la que P^* es el ligando DiPh-MeO-BIPHEP, L'' es un dieno tal como norbornadieno (NBD) o ciclooctadieno (COD) y X es un contraión tal como BF_4 o PF_6 .

15 Los catalizadores pueden ser pre-formados. En otras palabras, los catalizadores se pueden formar y opcionalmente aislarse antes de reaccionar con el sustrato (compuesto B). Alternativamente, se puede formar el catalizador *in situ*. En otras palabras, el catalizador se puede formar al mismo tiempo que tiene lugar la reacción de hidrogenación con el sustrato (compuesto B). Un precursor adecuado para formar el catalizador, ya sea como un catalizador preformado o *in situ*, es $Rh(NBD)_2PF_6$.

20 En otra realización, la relación molar compuesto B/catalizador varía desde 50/1 hasta 4000/1. Adecuadamente, la relación molar compuesto B/catalizador varía desde 100/1 hasta 4000/1. Preferiblemente, la relación molar compuesto B/catalizador varía desde 100/1 hasta 3000/1. Más preferiblemente, la relación molar compuesto B/catalizador varía desde 100/1 hasta 2000/1. Más preferiblemente aún, la relación molar compuesto B/catalizador varía desde 100/1 hasta 1000/1. Aún más preferiblemente la relación molar compuesto B/catalizador varía desde 100/1 hasta 250/1. Lo más preferiblemente, la relación molar compuesto B/catalizador es 100/1.

25 La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente, por ejemplo, el disolvente de hidrogenación es CH_2Cl_2 o PhMe, preferiblemente CH_2Cl_2 .

30 La hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde 20 °C hasta 100 °C. Adecuadamente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 30 °C hasta 80 °C. Preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 50 °C hasta 60 °C. Más preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de 60 °C.

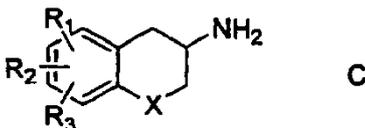
35 La hidrogenación puede llevarse a cabo a una presión que varía desde 10 bar hasta 70 bar. Adecuadamente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión que varía desde 20 bar hasta 60 bar. Preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión que varía desde 20 bar hasta 40 bar. Lo más preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de 30 bar.

En una realización adicional, el procedimiento comprende además recrystalizar posteriormente el compuesto de fórmula A. Opcionalmente, la recrystalización se lleva a cabo en DCM/hexano.

40 En una realización, el compuesto A está en la forma del enantiómero S. En una realización alternativa, el compuesto A está en la forma del enantiómero R.

45 El compuesto B se puede preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en Tetrahedron: Assymetry 10 (1999) 3467-3471.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de la fórmula C o sal del mismo



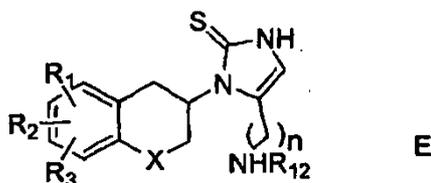
50 en la que X es CH_2 , oxígeno o azufre y R_1 , R_2 , R_3 se seleccionan cada uno de entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino, comprendiendo la formación del enantiómero R o S de un compuesto de la fórmula A mediante un procedimiento como se ha descrito anteriormente, seguido de la conversión del enantiómero R o S del compuesto A en el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C.

55

El compuesto A se puede convertir en el compuesto C mediante una reacción que implica la sustitución del grupo- $C(=O)-O_4$ con H.

5 El enantiómero R o S del compuesto A se puede convertir en el respectivo enantiómero R o S del compuesto de fórmula C por hidrólisis.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para formar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula E o una sal del mismo:



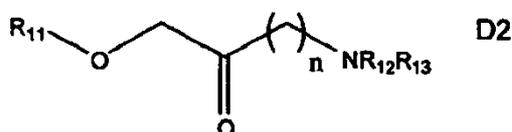
10 en la que X es CH_2 , oxígeno o azufre y R_1 , R_2 , R_3 se seleccionan cada uno de entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino y R_{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo o alquilarilo, comprendiendo la formación del enantiómero R o S del compuesto de fórmula C de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y convirtiendo el enantiómero R o S del compuesto de la fórmula C en el enantiómero R o S de la compuesto de la fórmula E.

En una realización X es oxígeno. En otra realización, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es flúor.

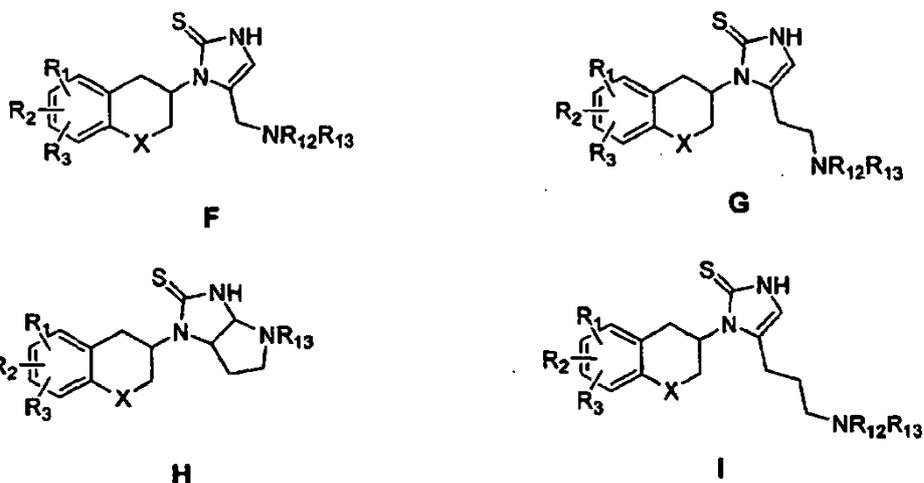
20 En una realización, el compuesto C se convierte en el compuesto E mediante el uso del compuesto C como un componente amino para construir el radical N(1) del anillo de imidazol-2-tiona sustituido de compuesto E.

El grupo amino en el compuesto C se puede convertir en un grupo imidazol-2-tiona 5-sustituido y el grupo 5-sustituido se sustituye con el grupo- $(CH_2)_n-NHR_{12}$, en la que R_{12} significa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo.

25 Para formar el compuesto E, el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula D2



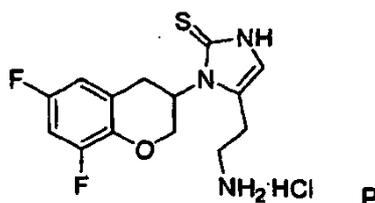
30 en la que n significa 1, 2 o 3, y cuando n es 1 o 2, R_{12} significa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo, R_{11} significa un grupo protector de hidroxilo y R_{13} significa un grupo protector de amino; cuando n significa 3, R_{11} significa un grupo protector de hidroxilo, pero R_{12} y R_{13} tomados juntos representan un grupo ftalimido y con una sal tiocianato soluble en agua en presencia de un ácido orgánico en un disolvente sustancialmente inerte, seguido de la desprotección subsiguiente de los productos intermedios F a I:



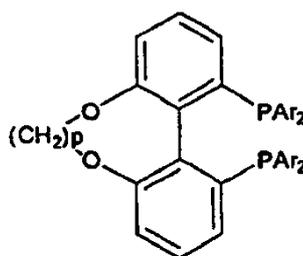
40 En una realización, X es O. En otra realización, n es 2 o 3. Adecuadamente, X es O y n es 2. Alternativamente, X es O y n es 3. Opcionalmente, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es halógeno, preferiblemente flúor.

En una realización, el compuesto E es (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-6-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o (R)-1-croman-3-il-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o una sal del mismo. La sal es preferiblemente la sal clorhidrato.

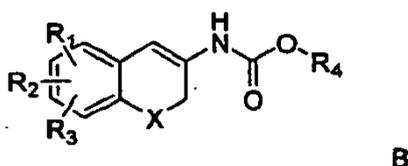
En una realización, el compuesto E es el respectivo enantiómero R o S del compuesto de fórmula P:



De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un catalizador quiral que comprende un complejo de metal de transición que comprende un ligando TunePhos quiral que tiene la fórmula



en la que p es un número entero de 1 a 6 y Ar significa grupo arilo en la hidrogenación asimétrica de un compuesto de fórmula B,



en la que el compuesto B es como se ha descrito anteriormente y el ligando TunePhos es como se ha descrito anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona [Ru(p-cimeno)(TunePhos)Cl]Cl, [Ru(TunePhos)Cl]2(μ-Cl)3(Me2NH2), [Ru(TunePhos)Cl]2(N-Cl)3(Et2NH2), Ru(TunePhos)(BF4)2, Ru(TunePhos)(OAc)2, Ru(TunePhos)(acac)2, Ru(TunePhos)(CF3COO)2 y Ru(TunePhos)Cl2(dmf)m en la que m es 2, 3 o 4. Catalizadores preferidos son Ru(TunePhos)(acac)2 y Ru(TunePhos)(CF3COO)2. Ligandos TunePhos preferidos para su inclusión en los catalizadores son TunePhos C3, C4 y C5.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema de catalizador que comprende un complejo de metal de transición a base de rutenio y un aditivo ácido, en el que el complejo comprende un ligando TunePhos como se ha descrito anteriormente. Opcionalmente, el ácido es H_3PO_4 , CF_3CO_2H o $HOAc$. H_3PO_4 y CF_3CO_2H son los ácidos preferidos. Preferiblemente, el ácido es H_3PO_4 .

Las investigaciones realizadas sobre la hidrogenación catalizada con Ru, han revelado que utilizando eno-carbamatos sustituidos con metilo en presencia de catalizadores a base de rutenio-TunePhos se obtenía la conversión completa y unos e.e. (excesos enantioméricos) superiores al 90 %.

Se ha observado que la reactividad y la enantioselectividad en la hidrogenación asimétrica de los sustratos eno-carbamatos varía en el orden de $OBn < O^tBu < OMe$.

El eno-carbamato sustituido con metilo presentaba conversiones y e.e. similares a los del eno-carbamato sustituido con tBu , aunque la reacción del eno-carbamato sustituido con tBu daba a veces lugar a subproductos.

Combinaciones particularmente efectivas de ligandos, aditivos ácidos y condiciones de reacción incluyen:

$[Ru(C4\text{-TunePhos})(acac)_2]$ con aditivo ácido H_3PO_4 . Las condiciones de reacción son preferiblemente 60 °C, 30 bar de hidrógeno, sustrato/catalizador 250/1 y/o ácido/catalizador 63/1.

$[Ru(C5\text{-TunePhos})(acac)_2]$ con aditivo ácido H_3PO_4 . Las condiciones de reacción son preferiblemente 60 °C, 30 bar de hidrógeno, sustrato/catalizador 250/1 y/o ácido/catalizador 63/1.

$[Ru(C5\text{-TunePhos})(CF_3COO)_2]$ con aditivo ácido H_3PO_4 . Las condiciones de reacción son preferiblemente 60 °C, 30 bar de hidrógeno, sustrato/catalizador 250/1 y/o ácido/catalizador 63/1.

$[Ru(C3\text{-TunePhos})(CF_3COO)_2]$. Las condiciones de reacción son preferiblemente 60 °C, 30 bar de hidrógeno y/o sustrato/catalizador 250/1. La presencia de H_3PO_4 como aditivo ácido también es beneficiosa, siendo preferida una relación ácido/catalizador de 63/1.

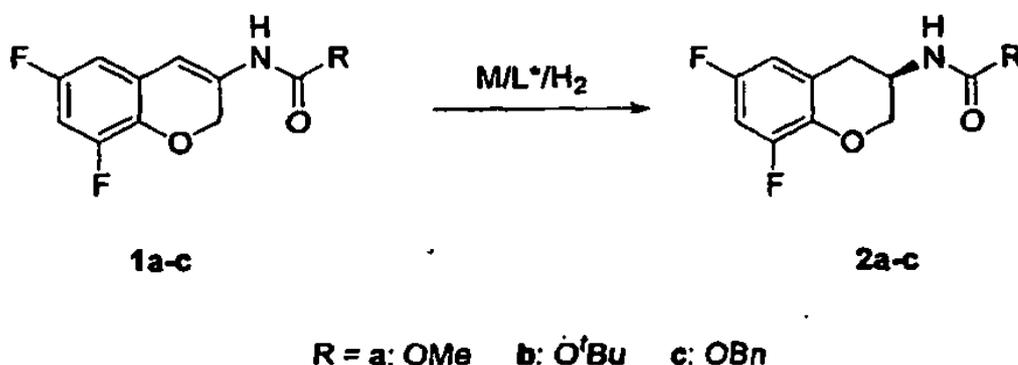
$(Ru(C3\text{-TunePhos})(acac)_2]$ con aditivo ácido H_3PO_4 . Las condiciones de reacción son preferiblemente 40 °C, 30 bar de hidrógeno, sustrato/catalizador 250/1 y/o ácido/catalizador 63/1. Alternativamente, las condiciones de reacción pueden ser 30 bar de hidrógeno, sustrato/catalizador 3000/1 y/o ácido/catalizador 750/1.

Las características, realizaciones y condiciones de reacción preferidas de cada aspecto de la invención son como para cada uno del resto de los aspectos *mutatis mutandis* salvo que el contexto exija otra cosa.

Parte experimental

Se llevó a cabo una investigación sobre el efecto del catalizador en la hidrogenación enantioselectiva de los eno-carbamatos proquirales 1 a-c (como se muestra en el Esquema 1 siguiente) usando catalizadores a base de rutenio-TunePhos (Tablas 1 a 29) y catalizadores a base de rodio-DiPh-MeO-BIPHEP (Tablas 30 a 32).

Esquema 1



Procedimiento general de hidrogenación asimétrica

5 Un autoclave de 300 ml con vial de vidrio (20 ml) se cargó con sustrato, catalizador, así como disolvente sin oxígeno en una atmósfera de nitrógeno. Este autoclave se cargó con hidrógeno hasta la presión deseada y se agitó a temperatura ambiente o se calentó con un baño de aceite. Una vez liberado cuidadosamente el hidrógeno, la mezcla de reacción se diluyó y se usó como muestra de HPLC. Como en la hidrogenación de 1 b, la mezcla de reacción se concentró y se determinó la conversión mediante RMN de ¹H.

Método analítico

10 El exceso enantiomérico (e.e.) se determinó usando HPLC y las siguientes condiciones:

- HPLC: Agilent serie 1100
- Columna: Chiralpak AD-H, 25 cm
- 15 • Fase móvil: MeOH/IPA = 70/30
- Caudal: 0,5 ml/min
- Detección: UV a 210 y 254 nm
- Tiempo de retención de 1a: 11,7 min
- Tiempo de retención de R-2a: 8,8 min
- 20 • Tiempo de retención de S-2a: 10,6 min
- Tiempo de retención de 1 b: 8,4 min
- Tiempo de retención de R-2b: 8,3 min
- Tiempo de retención de S-2b: 9,2 min
- Tiempo de retención de 1c: 15,8 min
- 25 • Tiempo de retención de R-2c: 12,0 min
- Tiempo de retención de S-2c: 14,4 min

La conversión ("Conv") se determinó por:

- 30 • Área de HPLC para los sustratos 1a y 1c.
- RMN de ¹H de la mezcla de reacción bruta para el sustrato 1b.

La pureza química se determinó mediante:

- 35 • HPLC: HP serie 1050
- Columna: Apollo C18 5 μ , 25 cm
- Fase móvil: H₂O(TFA 0,05 %)/CH₃CN (TFA 0,05 %) = 50/50
- Fase móvil: 1,0 ml/min
- Detección: UV a 210 nm
- 40 • Tiempo de retención de R-2a: 8,6 min

Catálisis con rutenio-TunePhosPruebas iniciales

45 Las pruebas iniciales se llevaron a cabo en el sustrato 1a usando un catalizador a base de C1 a C6-TunePhos y los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1. Hidrogenación asimétrica de 1a – Selección del ligando

Catalizador	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(p-cimeno)(S-C1-TunePhos)Cl]Cl	92	98	82,1 (S)
[Ru(p-cimeno)(S-C2-TunePhos)Cl]Cl	90	97	89,6 (S)
[Ru(p-cimeno)(S-C3-TunePhos)Cl]Cl	78	94	88,8 (S)
[Ru(p-cimeno)(S-C4-TunePhos)Cl]Cl	98	98	90,7 (S)
[Ru(p-cimeno)(S-C5-TunePhos)Cl]Cl	97	99	91,3 (S)
[Ru(p-cimeno)(S-C6-TunePhos)Cl]Cl	98	99	90,6 (S)

50 Todas las reacciones se llevaron a cabo 50 °C a una presión de hidrógeno inicial de 60 bar en metanol durante 17 horas. La relación Sus/Ru estaba en el intervalo de 70-100.

Efecto del disolvente

Se investigó el efecto del disolvente sobre la enantioselectividad de **1a** usando [Ru(*p*-cimeno)(*S*-C3-TunePhos)Cl]Cl como catalizador y los resultados se muestran en la Tabla 2.

5

Tabla 2. Hidrogenación asimétrica de 1a – Efecto del disolvente

Catalizador (mg)	Disolvente	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) 210 nm	Ee (%) 210 nm
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl	MeOH	78	94	88,8 (<i>S</i>)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl	DCE	13	44	80,8 (<i>S</i>)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl	CF ₃ CH ₂ OH	3	19	44,4 (<i>S</i>)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl	MePh	97	>99	85,6 (<i>S</i>)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl	THF	76	95	83,1 (<i>S</i>)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl	EtOAc	79	96	82,9 (<i>S</i>)

Todas las reacciones se llevaron a cabo 50-60 °C a una presión de hidrógeno inicial de 60 bar durante 17~18 horas. La relación Sus/Ru estaba en el intervalo de 90-120.

10

Efecto del ligando

Se probaron varias especies de C3-TunePhos/rutenio y C4-TunePhos/rutenio y los resultados se muestran en la Tabla 3.

15

Tabla 3. Hidrogenación asimétrica de 1a – Selección de la especie de catalizador

Catalizador (mg)	Sus/Cat	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl	94	78	94	88,8 (<i>S</i>)
[Ru(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl] ₂ (μ-Cl) ₃ (Me ₂ NH ₂)	60	96	99	90,0 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C3-TunePhos)(BF ₄) ₂	67	97	99	86,8 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C3-TunePhos)(OAc) ₂	121	95	98	88,4 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C3-TunePhos)(CF ₃ COO) ₂	135	>99	>99	91,8 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl ₂ (dmf) _m	120	>99	>99	88,2 (<i>S</i>)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>S</i> -C4-TunePhos)Cl]Cl	79	97	98	90,7 (<i>S</i>)
[Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos)Cl] ₂ (μ-Cl) ₃ (Me ₂ NH ₂)	116	>99	>99	88,7 (<i>S</i>)
[Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos)Cl] ₂ (μ-Cl) ₃ (Et ₂ NH ₂)	109	>99	>99	90,5 (<i>S</i>)

Todas las reacciones se llevaron a cabo 50~60 °C a una presión de hidrógeno inicial de 60 bar durante 17~18 horas.

20

Catálisis *in situ*

Usando [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ como precursor, se analizó la enantioselectividad de los catalizadores formados *in situ* (Tabla 4).

25

Los resultados iniciales mostraron que no había demasiada diferencia en la enantioselectividad entre un catalizador preformado y un catalizador formado *in situ* de [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ combinado con C3-TunePhos como ligando.

Las reacciones utilizando catalizadores formados *in situ* fueron muy lentas.

30

Cuando se utilizaban los otros precursores, es decir, [Ru(benceno)Cl₂]₂ y Ru(COD)(2-metilalil)₂ en lugar de [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ se obtuvieron resultados similares (Tablas 5 y 6).

La adición de un ácido aumentó la reactividad (Tabla 7).

35

Tabla 4. Hidrogenación asimétrica de 1a - Catalizada mediante catalizadores *in situ* con [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂

Catalizador (mg)	Sus(mg)	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)(<i>R</i> -C3-TunePhos)Cl]Cl, 6,0 mg	55	95	99	88,4 (<i>R</i>)
[Ru(<i>p</i> -cimeno)Cl ₂] ₂ , 3,0 mg <i>R</i> -C3-TunePhos, 2,0 mg	50	94	98	88,3 (<i>R</i>)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno inicial de 30 bar durante 18 horas.

Tabla 5. Hidrogenación asimétrica de 1a - Catalizada mediante catalizadores *in situ* con [Ru(benceno)Cl₂]₂

Catalizador (mg)	Sus(mg)	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(benceno)Cl ₂] ₂ , 2,5 mg R-C3-TunePhos, 6,5 mg	55	50	84	88,4 (R)

5

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno inicial de 30 bar durante 18 horas.

Tabla 6. Hidrogenación asimétrica de 1a - Catalizada mediante catalizadores *in situ* con Ru(COD)(2-metilalil)₂

Catalizador (mg)	Sus(mg)	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(COD)(2-metilalil) ₂ , 3,1 mg R-C3-TunePhos, 6,0 mg	65	11	39	63,3 (R)

10

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno inicial de 30 bar durante 18 horas.

Tabla 7. Hidrogenación asimétrica de 1a – Efecto del aditivo ácido

Catalizador	Acido/ácido C	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) 210 nm	Ee (%) 210 nm
[Ru(p-cimeno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos	-	<40	61	84,4 (R)
[Ru(p-cimeno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos	H ₃ PO ₄ 25/1	95	99	90,1 (R)
[Ru(benceno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos	-	87	97	85,3 (R)
[Ru(benceno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos	H ₃ PO ₄ 25/1	77	94	73,7 (R)
Ru(COD)(metilalil) ₂ /R-C3-TunePhos	-	7	30	20,3 (R)
Ru(COD)(metilalil) ₂ /R-C3-TunePhos	H ₃ PO ₄ 25/1	45	81	68,8 (R)

15 Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas usando 0,3 mmol de sustrato en 3 ml de metanol. La relación Sus/Ru fue 100.

En los catalizadores formados *in situ* Cp-TunePhos a S/C de 250 se usaron condiciones de reacción similares (Tabla 8)

20

Tabla 8. Hidrogenación asimétrica de 1a catalizada mediante [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂/Cp-TunePhos *in situ*

Catalizador (mg)	Sus (mg)	S/Ru	Acido Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /R-C2-TunePhos 0,36 mg/0,7 mg	1a 73	250	H ₃ PO ₄ 25/1	0,1	<5	<5	-
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /R-C3-TunePhos 0,36 mg/0,7 mg	1a 73	250	H ₃ PO ₄ 25/1	0,1	<5	<5	-
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos 0,36 mg/0,8 mg	1a 73	250	H ₃ PO ₄ 25/1	0,1	<5	<5	-
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C5-TunePhos 0,36 mg/0,8 mg	1a 73	250	H ₃ PO ₄ 25/1	0,1	<5	5	-
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,3,6 mg/0,8 mg	1a 73	250	H ₃ PO ₄ 25/1	0,1	63	89	91,0 (S)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas.

Cantidades mayores de ácido aumentaron la actividad (Tabla 9)

Tabla 9. Hidrogenación asimétrica de 1a catalizada mediante [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂/Cp-TunePhos *in situ*

Catalizador	Sus (mg)	S/Ru	Ácido Ácido/C	[S] mmol/ ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /R-C2-TunePhos 0,36 mg/0,7 mg	1a		H ₃ PO ₄	0,1	96	>99	52,2 (R)
	73	250	63/1				
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /R-C3-TunePhos 0,36 mg/0,7 mg	1a		H ₃ PO ₄	0,1	7	29	86,9 (R)
	73	250	63/1				
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos 0,36 mg/0,8 mg	1a		H ₃ PO ₄	0,1	98	>99	89,9 (S)
	73	250	63/1				
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C5-TunePhos 0,36 mg/0,8 mg	1a		H ₃ PO ₄	0,1	<5	10	69,6 (S)
	73	250	63/1				
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,3,6 mg/0,8 mg	1a		H ₃ PO ₄	0,1	99	>99	90,4 (S)
	73	250	63/1				

5

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas.

Efecto del ácido

- 10 Se probó Ru(R-C3-TunePhos)(acac)₂ (Tabla 10). Los aditivos ácidos, especialmente H₃PO₄ y CF₃COOH, aumentaron la conversión.

Tabla 10. Hidrogenación asimétrica de 1a-c – Catalizada mediante Ru(R-C3-TunePhos)(acac)₂ con aditivo ácido

Sustrato	Ácido/ácido C	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) 210 nm	Ee (%) 210 nm
1a	-	<5	<5	-
1a	H ₃ PO ₄ 25/1	>99	>99	91,7 (R)
1a	CF ₃ CO ₂ H 25/1	>99	>99	91,4 (R)
1a	HOAc 25/1	90	98	90,0 (R)
1b	H ₃ PO ₄ 25/1	>99 RMN de ¹ H	-	86,3 (R)
1c	H ₃ PO ₄ 25/1	38	75	89,9 (R)

15

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas usando 0,3 mmol de sustrato en 3 ml de metanol. La relación Sus/Ru fue 100.

- 20 Como se puede ver en la Tabla 10, la hidrogenación del sustrato 1b usando Ru(R-C3-TunePhos)(acac)₂ proporcionó una conversión completa y aproximadamente un 86 % de e.e. en las condiciones estándar. No se observó una gran diferencia en la actividad entre 1a y 1b.

En cuanto al sustrato 1c, la hidrogenación asimétrica siempre fue más lenta que 1a y 1b en las condiciones estándar, pero el e.e. fue similar al obtenido para los otros dos sustratos 1a y 1b.

25

Los resultados de la Tabla 10 mostraban que la adición de ácido aumentaba la actividad significativamente, de modo que se probó el efecto del ácido en otros tipos de precursores (Tabla 11).

Tabla 11. Hidrogenación asimétrica de 1a – Efecto del aditivo ácido

Catalizador (mg)	Sus (mg)	TON	Acido (mg) Ácido/C	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(R-C3-TunePhos) (p-cimeno)Cl]Cl 2,7 mg	73	100	-	92	98	90,1 (R)
[Ru(R-C3-TunePhos) (p-cimeno)Cl]Cl 2,7 mg	73	100	H ₃ PO ₄ 8,7 25/1	92	98	90,0 (R)
[Ru(p-cimeno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/1,8 mg	71	100	-	<40	61	84,4 (R)
[Ru(p-cimeno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/1,9 mg	73	102	H ₃ PO ₄ 8,5 25/1	95	99	90,1 (R)
[Ru(benceno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos 0,7 mg/1,7 mg	72	106	-	87	97	85,3 (R)
[Ru(benceno)Cl] ₂ /R-C3-TunePhos 0,8 mg/2,0 mg	78	101	H ₃ PO ₄ 9,2 25/1	77	94	73,7 (R)
Ru(COD)(metilalil) ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/1,8 mg	73	107	-	8	30	27,8 (R)
Ru(COD)(metilalil) ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/1,9 mg	72	106	-	7	30	20,3 (R)
Ru(COD)(metilalil) ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/2,0 mg	71	104	H ₃ PO ₄ 8,2 25/1	45	81	68,8 (R)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas usando 0,1 mmol de sustrato en 3 ml de metanol.

5

El efecto del ácido se probó a una temperatura superior de 80 °C (Tabla 12).

Tabla 12. Hidrogenación asimétrica de 1a-c Catalizada mediante Ru(R-C3-TunePhos)(acac)₂ -80 °C

Catalizador (mg)	Sus (mg)	S/Ru	H ₃ PO ₄ (mg) Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(R-C3-TunePhos) (acac) ₂ , 2,7 mg	1a 73	100	9,3 25,1	0,1	>99	>99	90,8 (R)
Ru(R-C3-TunePhos) (acac) ₂ , 2,7 mg	1b 86	100	9,3 25,1	0,1	>99 RMN de ¹ H	-	88,9 (R)
Ru(R-C3-TunePhos) (acac) ₂ , 2,7 mg	1c 97	101	9,3 25,1	0,1	90	97	85,5 (R)

10 Todas las reacciones se llevaron a cabo 80 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas.

Las reacciones de la Tabla 12 se llevaron a cabo usando un catalizador preformado. Las reacciones se repitieron con la formación *in situ* del catalizador (Tabla 13).

15

Tabla 13. Hidrogenación asimétrica de 1a-c catalizada mediante [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂/R-C3-TunePhos *in situ* - 80 °C

Catalizador (mg)	Sus (mg)	S/Ru	H ₃ PO ₄ (mg) Ácido/C	[S] mmol/ ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
[Ru(p-cimeno) Cl ₂] ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/1,8 mg	1a 73	102	8,5 25,1	0,1	99	>99	87,9 (R)
[Ru(p-cimeno) Cl ₂] ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/1,8 mg	1b 86	103	8,5 25,1	0,1	>99	-	84,3 (R)
[Ru(p-cimeno) Cl ₂] ₂ /R-C3-TunePhos 0,9 mg/1,8 mg	1c 96	103	8,5 25,1	0,1	62	89	83,1 (R)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas.

- 5 Se analizó el efecto de (CF₃COO)₂ sobre C3-TunePhos, C4-TunePhos y C5-TunePhos combinado con (acac)₂ sobre los sustratos 1a, 1b y 1c (Tablas 14, 15 and 16, respectivamente).

Tabla 14. Hidrogenación asimétrica de 1a

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(R-C3-TunePhos) (acac) ₂ , 1,1 mg	1a 75	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99	>99	91,4 (R)
Ru(R-C3-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 1,1 mg	1a 73	-	0,1	>99	>99	89,0 (R)
Ru(R-C4-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 1,1 mg	1a 76	-	0,1	>99	>99	91,7 (R)
Ru(S-C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 47	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	>99	>99	91,7 (S)
Ru(S-C5-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 46	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	>99	>99	92,0 (S)
Ru(S-C5-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 0,7 mg	1a 45	-	0,1	>99	>99	92,5 (S)

- 10 Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas con S/C de 250.

Tabla 15. Hidrogenación asimétrica de 1b

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) RMN de ¹ H	Ee (%) (210 nm)
Ru(R-C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 56	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99	89,9 (R)
Ru(R-C3-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 0,7 mg	1b 54	-	0,1	>99	90,8 (R)
Ru(R-C4-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 0,7 mg	1b 54	-	0,1	>99	90,8 (R)
Ru(S-C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 55	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	>99	94,8 (S)
Ru(S-C5-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 54	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	>99	92,8 (S)
Ru(S-C5-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 0,7 mg	1b 53	-	0,1	>99	91,5 (S)

- 15 Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas con S/C de 250.

Tabla 16. Hidrogenación asimétrica de 1c

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1c 62	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	12	42	89,6 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 0,7 mg	1c 60	-	0,1	10	35	90,0 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C4-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 0,7 mg	1c 60	-	0,1	5	20	88,3 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1c 61	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	17	52	90,7 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C5-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1c 60	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	19	56	90,6 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C5-TunePhos) (CF ₃ COO) ₂ , 0,7 mg	1c 60	-	0,1	12	41	90,4 (<i>S</i>)

5 Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C a una presión de hidrógeno de 30 bar durante 20 horas con S/C de 250.

Efecto de la temperatura

10 Los experimentos del efecto de la temperatura se llevaron a cabo usando dos catalizadores Ru(C3-TunePhos)(acac)₂ y Ru(C4-TunePhos)(acac)₂ (Tabla 17).

Tabla 17. Hidrogenación asimétrica de 1a catalizada mediante Ru(Cp-TunePhos)(acac)₂ – Efecto de la temperatura

Catalizador	Sus/Ru	Ácido Ácido/C	Temp (°C)	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63,1	40	>99	>99	91,7 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63,1	60	>99	>99	91,4 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63,1	80	>99	>99	91,0 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63/1	100	>99	>99	90,1 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63/1	40	>99	>99	92,3 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63,1	60	>99	>99	91,7 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63,1	80	>99	>99	91,7 (<i>S</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂	250	H ₃ PO ₄ 63,1	100	>99	>99	91,4 (<i>S</i>)

15 Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno durante 20 horas usando 0,3 mmol de sustrato en 3 ml de metanol.

La enantioselectividad era independiente de la temperatura en el intervalo de 40 a 100 °C.

20 Cuando se analizaban los sustratos 1b y 1c en las mismas condiciones, se obtenían resultados similares (Tablas 18 y 19).

25 En cuanto al sustrato 1b, la enantioselectividad seguía siendo prácticamente la misma en el intervalo de temperatura analizado. Sin embargo, mediante HPLC se detectaron aproximadamente 5 % de subproductos para la hidrogenación de 1b, especialmente a una temperatura superior (80-100 °C).

En cuanto al sustrato 1c, el e.e. disminuyó ligeramente a temperatura superior.

Tabla 18. Hidrogenación asimétrica de 1 b

Catalizador (mg)	Temp (°C)	Conv (%) RMN de ¹ H	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos)(acac) ₂	40	>99	89,5 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos)(acac) ₂	60	>99	89,9 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos)(acac) ₂	80	>99	89,7 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos)(acac) ₂	100	>99	89,5 (<i>R</i>)

- 5 Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno durante 20 horas usando 0,2 mmol de sustrato en 2 ml de metanol. La relación Sus/H₃PO₄/Ru = 250/63/1.

Tabla 19. Hidrogenación asimétrica de 1c

Catalizador (mg)	Temp (°C)	Conv (%) 254 nm	Conv (%) 210 nm	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos)(acac) ₂	60	12	42	89,6 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos)(acac) ₂	80	96	99	85,7 (<i>R</i>)

- 10 Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno durante 20 horas usando 0,2 mmol de sustrato en 2 ml de metanol. La relación Sus/H₃PO₄/Ru = 250/63/1.

Otras reacciones se llevaron a cabo a 80 °C (Tablas 20, 21 y 22).

15

Tabla 20. Hidrogenación asimétrica de 1a a 80 °C

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 46	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99	>99	91,0 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 45	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99	>99	91,7 (<i>S</i>)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1a 47	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	<5	8	ND
[Ru (p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1a 47	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	<5	5	ND

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno durante 20 horas at 80 °C con S/C de 250.

20

Tabla 21. Hidrogenación asimétrica de 1b a 80 °C

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido Ácido/C	H ₂ (bar)	Tiempo (h)	[S] mmol/ml	Conv (%) RMN de ¹ H	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 56	H ₃ PO ₄ 63,1	30	20	0,1	>99	89,7 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 55	H ₃ PO ₄ 63,1	30	2	0,1	>99	90,0 (<i>S</i>)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1b 56	H ₃ PO ₄ 63/1	30	20	0,1	18	ND
[Ru (p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1b 56	H ₃ PO ₄ 63/1	30	20	0,1	<10	ND

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno a 80 °C con S/C de 250.

Los resultados de la HPLC de la Tabla 21 mostraban ~5 % de subproductos no identificados.

25

Tabla 22. Hidrogenación asimétrica de 1c a 80 °C

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1c 62	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	96	99	85,7 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1c 61	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	89	98	87,6 (<i>S</i>)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno durante 20 horas a 80 °C con S/C de 250.

5 Otra serie de reacciones se llevaron a cabo a 100 °C (Tabla 23).

Tabla 23. Hidrogenación asimétrica de 1a-b a 100 °C

Catalizador (mg)	Sus (mg)	S/C	Ácido Ácido/C	Tiempo (h)	[S] mmol/ ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 46	250	H ₃ PO ₄ 63/1	20	0,1	>99	>99	90,1 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 46	250	H ₃ PO ₄ 63/1	20	0,1	>99	>99	91,4 (<i>S</i>)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos, 0,24 mg/0,5 mg	1a 47	250	H ₃ PO ₄ 63/1	20	0,1	<5	5	ND
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1a 47	250	H ₃ PO ₄ 63/1	20	0,1	<5	<5	ND
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 56		H ₃ PO ₄ 63/1	20	0,1	>99 RMN de ¹ H	-	89,5 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 55		H ₃ PO ₄ 63/1	2	0,1	>99 RMN de ¹ H	-	90,0 (<i>S</i>)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1b 56		H ₃ PO ₄ 63/1	20	0,1	<5 RMN de ¹ H	-	ND
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1b 56		H ₃ PO ₄ 63/1	20	0,1	<5 RMN de ¹ H	-	ND

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno a 100 °C.

10

Los resultados de la HPLC del sustrato 1b mostraron ~5 % subproductos no identificados.

Otra serie de reacciones se llevaron a cabo a 40 °C (Tabla 24).

15

Tabla 24. Hidrogenación asimétrica de 1a-b a 40 °C

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 46	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99	>99	91,7 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1a 46	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99	>99	92,3 (<i>S</i>)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos, 0,24 mg/0,5 mg	1a 47	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	<5	<5	ND
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1a 47	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	<5	<5	ND

Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 56	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99 RMN de ¹ H	-	89,5 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C4-TunePhos) (acac) ₂ , 0,7 mg	1b 55	H ₃ PO ₄ 63,1	0,1	>99 RMN de ¹ H	-	91,4 (<i>S</i>)
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C4-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1b 56	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	<5 RMN de ¹ H	-	ND
[Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ /S-C6-TunePhos 0,24 mg/0,5 mg	1b 56	H ₃ PO ₄ 63/1	0,1	<5 RMN de ¹ H	-	ND

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno durante 20 horas a 40 °C con S/C de 250.

5 Hidrogenación asimétrica de 1b y 1c

Utilizando las condiciones estándar del análisis de 1a, se llevaron a cabo otras pruebas en los sustratos 1b y 1c (Tablas 25 y 26, respectivamente).

10

Tabla 25. Hidrogenación asimétrica de 1b

Catalizador (mg)	Sus (mg)	Ácido (mg) Ácido/C	Conv (%) RMN de ¹ H	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 2,7 mg	1b 86	-	<5 %	-
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 2,7 mg	1b 86	H ₃ PO ₄ 9,3 25,1	>99	86,3 (<i>R</i>)
[Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos)(p-cimeno)Cl]Cl, 2,7 mg	1b 86	H ₃ PO ₄ 9,3 25/1	>99	89,5 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C3-TunePhos)Cl ₂ (dmf) _m , 2,8 mg	1b 87	H ₃ PO ₄ 9,3 25,1	>99	89,0 (<i>S</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (CF ₃ CO ₂) ₂ , 2,8 mg	1b 87	-	>99	90,3 (<i>R</i>)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno a 60 °C durante 20 horas usando 0,1 mmol de sustrato por 1 ml de metanol. La relación Sus/Cat era 100.

15

Tabla 26. Hidrogenación asimétrica de 1c

Catalizador (mg)	Sus (mg)	TON	Ácido (mg) Ácido/C	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 2,7 mg	1c 96	100	-	0,1 Me OH	5	22	89,8 (<i>R</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (acac) ₂ , 2,7 mg	1c 96	100	H ₃ PO ₄ 9,3 25/1	0,1 Me OH	38	75	89,9 (<i>R</i>)
[Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (p-cimeno)Cl]Cl, 2,7 mg	1c 96	100	H ₃ PO ₄ 9,3 25/1	0,1 MeOH	30	69	87,9 (<i>R</i>)
Ru(<i>S</i> -C3-TunePhos) Cl ₂ (dmf) _m , 2,8 mg	1c 97	100	H ₃ PO ₄ 9,3 25/1	0,1 MeOH	25	62	87,5 (<i>S</i>)
Ru(<i>R</i> -C3-TunePhos) (CF ₃ CO ₂) ₂ , 2,8 mg	1c 97	100	-	0,1 MeOH	45	81	89,2 (<i>R</i>)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno a 60 °C durante 20 horas.

Reactividad del sustrato y evaluación del número de recambio (TON)

Se llevó a cabo una prueba de evaluación de TON preliminar (Tabla 27) a 60 °C durante 20 horas.

5 **Tabla 27. Hidrogenación asimétrica de 1a – Evaluación preliminar de TON**

Catalizador (mg)	Sus (mg)	TON	Disolvente (ml)	Conver (%) HPLC 254 nm	Ee (%) HPLC 254 nm	Conver (%) HPLC 210 nm	Ee (%) HPLC 210 nm
Ru(S-C3-TunePhos)(CF ₃ COO) ₂ , 2,9 mg	768	1012	MeOH 7	>99	90,2 (S)	>99	90,0 (S)

La reacción se llevó a cabo a 60 bar de presión de hidrógeno a 70 °C durante 19 horas.

A continuación se analizaron diversas relaciones entre sustrato y catalizador (Tabla 28).

10

Tabla 28. Hidrogenación asimétrica de 1a – Evaluación de TON

Cat (mg)	Sus (mg)	S/Ru	N ₃ PO ₄ /Cat	[S] mmol/ml	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
0,6	1a 323	2000	500	0,33	97	>99	90,0 (R)
0,6	1a 486	3000	750	0,5	97	>99	89,2 (R)
0,6	1a 647	4000	1000	0,5	89 RMN de ¹ H	83	89,3 (R)
0,9	1a 730	3000	750	0,5	>99	>99	89,4 (R)
0,4	1b 129	1000	250	0,1	>99 RMN de ¹ H	-	88,8 (R)
0,4	1b 262	2000	500	0,2	>99 RMN de ¹ H	-	86,5 (R)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 30 bar de presión de hidrógeno durante 20 horas. El disolvente fue metanol.

15

El producto 2a cristalizó dando una cantidad razonable después de haber estado en reposo durante la noche (sin tapa) y el e.e. fue >99 %. Se observó que el e.e. del producto 2a podría aumentarse fácilmente hasta 99 % de e.e. usando un método de cristalización.

20

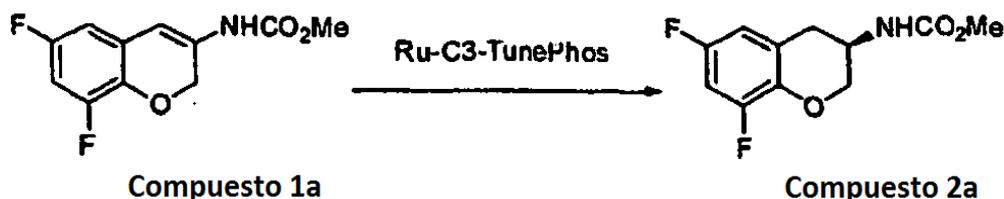
En cuanto al sustrato 1b, había aproximadamente un 5 % de subproducto a una temperatura más alta.

Las condiciones de reacción preferidas para el sustrato 1b implican el uso de un catalizador Ru(S-C4-TunePhos)(acac)₂ con S/C 250 (Tabla 15). Para el sustrato 1a, los ligandos C3-TunePhos, C4-TunePhos, C5-TunePhos, C6-TunePhos dan resultados comparables de conversión y e.e. Las condiciones de reacción preferidas para el sustrato 1a son las siguientes: 0,5 M 1a en metanol, Ru(R-C3-TunePhos)(acac)₂ aislado con S/C 3000, H₃PO₄/catalizador 750, 30 bar H₂, 80 °C, 20 horas.

25

Experimentos a escala30 Experimentos iniciales

Se analizó la siguiente reacción.



La hidrogenación se llevó a cabo en un recipiente de 20 l. Se usaron los siguientes materiales y condiciones:

- 5
- Sustrato (compuesto 1a): 950 g (3,94 mol);
 - Catalizador (Ru(R-C3-TunePhos)(acac)₂): 894 mg (3941 TON);
 - Aditivo ácido (H₃PO₄) (85 % ac.): 113 g (H₃PO₄/sustrato = 1/4);
 - Disolvente (MeOH): 5l;
 - Temperatura: 80-85 °C;
- 10
- Presión de H₂: 30-35 bar;

La reacción se llevó a cabo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente durante la noche de forma natural.

- 15
- Se observó una conversión >99 % y un exceso enantiomérico de 92,2 % a 210 nm y >99 % de conversión y 93,0 % de exceso enantiomérico a 254 nm.

El producto se separó a continuación y se purificó para proporcionar un producto con un exceso enantiomérico del 99,9 % y un área de HPLC (210 nm) >99 %.

20 Experimentos de seguimiento

A continuación se llevó a cabo un experimento de aumento de escala y se usaron los siguientes materiales y condiciones.

25

Tabla 29 – Materias primas

Reactivos clave	PM	Uso	Mol.	Equivalente molar
Eno-Carbamato 1	241,2	5000 g	20,72	1,0
R-C3 TunePhos Ru (acac) ₂	908,0	6,28 g	6,92 x 10 ⁻³	3,34 x 10 ⁻⁴
H ₃ PO ₄ (ac., 85 %)	98,00	600g	5,18	0,25
H ₂ (pureza ultra alta)	2,02	30 bar		
MeOH (99,8 %)	32,04	20 l		

Condiciones:

- 30
- TON 3000;
 - Temperatura: 80-85 °C;
 - Presión de H₂: 30-35 bar.
 - Volumen de reacción 1g /4ml.

El procedimiento general fue el siguiente:

35

1. Cargar 20 l de metanol en el autoclave (acero inoxidable, T36).
2. Cargar el sustrato en el autoclave.
3. Cargar H₃PO₄ (85 %) en el autoclave.
4. Purgar el autoclave con nitrógeno para retirar el aire del interior.
5. Cargar el catalizador rutenio en el autoclave bajo una atmósfera de nitrógeno.
6. Sellar el reactor y sustituir el nitrógeno con hidrógeno (30 bar).
7. Calentar la mezcla de reacción con agitación a 80 °C y mantener la temperatura a 80-85 °C durante 24 horas manteniendo la presión a 30-35 bar.
8. Enfriar la mezcla a 25-30 °C y comprobar la conversión (~ 100 %).
9. Liberar la presión de hidrógeno y purgar el autoclave con nitrógeno.
10. Transferir la suspensión al rotavapor y concentrar hasta sequedad a presión reducida.
11. Disolver el producto bruto en la mezcla de isopropanol y agua (45:55, v/v, 33,3 l) agitando a reflujo.
12. Enfriar la solución transparente a temperatura ambiente y enfriar a 0-5 °C y mantener a 0-5 °C durante 1 hora.
13. Recoger el precipitado por filtración y lavar la mezcla de isopropanol y agua (45:55, v/v, 7,5 l).

50

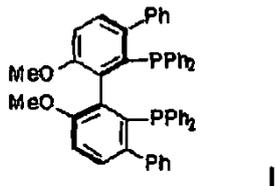
14. Secar el producto a 50 °C en vacío hasta la constancia de peso.

Se observaron conversiones completas. El producto bruto recristalizó en AIP y agua (45:45). Después de secar, se obtuvieron 4456 g del producto puro, lo que corresponde a un rendimiento de 88,4 %. El exceso enantiomérico fue >99 % y la pureza química (área de HPLC) fue >99 % (210 nm).

Hydrogenación asimétrica con rodio

Catálisis mediante rodio-DiPh-Me-BIPHEP

10 El ligando DiPh-MeO-Biphep (compuesto I, siguiente) se analizó en los sustratos 1a-c.



15 Se analizó un catalizador de rodio generado *in situ* con DiPh-MeO-Biphep y los resultados se presentan en las Tablas 30, 31 y 32.

Tabla 30. Hidrogenación asimétrica de 1a – Catalizador de rodio

Catalizador (mg)	Sus (mg)	TON	Conver (%) HPLC 254 nm	Ee (%) HPLC 254 nm	Conver (%) HPLC 210 nm	Ee (%) HPLC 210 nm
Rh(NBD) ₂ PF ₆ /L* 1,8 mg/3,5 mg	55	54	69	83,7 (R)	92	83,4 (R)

L* = DiPh-MeO-Biphep. Las reacciones se llevaron a cabo en CH₂Cl₂, a 60 bar de presión de H₂ a temperatura ambiente durante 18 horas

20 Tabla 31. Hidrogenación asimétrica de 1a – Catalizador de rodio

Catalizador (mg)	Sus (mg)	TON	Disolvente	Conver (%) HPLC 254 nm	Ee (%) HPLC 254 nm	Conver (%) HPLC 210 nm	Ee (%) HPLC 210 nm
Rh(NBD) ₂ PF ₆ /L* 1,8 mg/3,5 mg	55	54	CH ₂ Cl ₂	69	83,7 (R)	92	83,4 (R)
Rh(NBD) ₂ PF ₆ /L* 1,8 mg/3,4 mg	59	58	MeOH	99	5,0 (R)	99	4,3 (R)
Rh(NBD) ₂ PF ₆ /L* 1,8 mg/3,4 mg	55	58	PhMe	95	77,1 (R)	99	77,0 (R)

L* = DiPh-MeO-Biphep. Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 bar de presión de H₂ a temperatura ambiente durante 18 horas

La enantioselectividad dependía del disolvente y el cloruro de metileno (CH₂Cl₂) era el disolvente más preferido.

25 La actividad y la enantioselectividad dependían de la presión de hidrógeno. Una presión más elevada aumenta la actividad pero disminuye ligeramente el exceso enantiomérico.

Tabla 32. Hidrogenación asimétrica de 1a-c catalizada mediante Rh/L* *in situ*

Sus	H ₂ (bar)	Conv (%) (254 nm)	Conv (%) (210 nm)	Ee (%) (210 nm)
1a	10	99	>99	92,0 (R)
1a	5	75	93	92,4 (R)
1b	10	>99 RMN de ¹ H	-	91,4 (R)
1b	5	97 RMN de ¹ H	-	ND
1c	10	99	>99	92,6 (R)
1c	5	93	98	95,1 (R)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a 60 °C durante 20 horas usando 0,3 mmol de sustrato en 3 ml de cloruro de metileno. El catalizador se formó *in situ* con Rh(NBD)₂PF₆/DiPh-MeO-Biphep y la relación de Sus/Rh fue 100.

Preparación de Ru(R-C3-TunePhos)(acac)₂

5 A un matraz de tres bocas se añadieron 1088 mg de Ru(acac)₃, 3385 mg de zinc y 1620 mg de (R)-C3-TunePhos en atmósfera de nitrógeno. El matraz se desgasificó y se llenó con nitrógeno tres veces. A este matraz se le añadieron disolventes libres de aire, 50 ml de etanol y 5 ml de agua en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se le añadieron 30 ml de acetona y la solución se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se concentró proporcionando 2,2 g de Ru (R-C3-TunePhos)(acac)₂ como un sólido de color marrón.

10 Preparación de Ru (R-C3-TunoPhos)(CF₃COO)₂

15 A un matraz de Schlenk se añadieron 534,3 mg de [Ru(*p*-Cimeno)Cl₂]₂, 1019 mg de (R)-C3-TunePhos y 15 ml de DMF. La solución se desgasificó tres veces utilizando el método de congelación-descongelación. A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron 2,86 g de NaOAc en 25 ml de metanol a la mezcla de reacción enfriada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla resultante se le añadieron 25 ml de tolueno y 25 ml de agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2 x 12 ml de tolueno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 12 ml de agua y se secaron sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró proporcionando un residuo. Al residuo se añadieron 30 ml de cloruro de metileno y 270 mg de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró para proporcionar un sólido verdoso. Este sólido se secó a alto vacío durante la noche para producir 1,02 g de Ru(R-C3-TunePhos) (CF₃COO)₂.

Preparación de Rh(norbornadieno)₂PF₆(DiPh-Meo-BIPHEP)

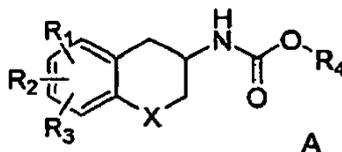
25 Este catalizador se puede formar *in situ* mediante la combinación de los ligandos individuales con un sustrato y un disolvente para la hidrogenación.

Se apreciará que la invención puede ser modificada dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

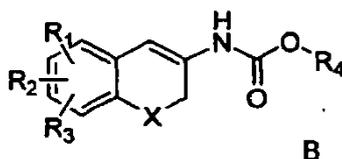
1. Un procedimiento para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de la fórmula A,

5



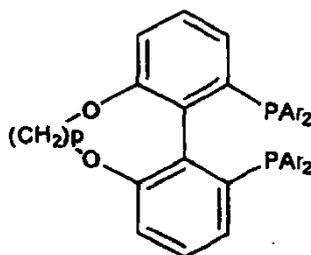
comprendiendo el procedimiento someter un compuesto de la fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador de metal de transición quiral y una fuente de hidrógeno,

10



en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre, R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino y R₄ es alquilo o arilo, en donde el catalizador de metal de transición comprende un ligando quiral que tiene la fórmula

15



en la que p es de 1 a 6, y Ar significa un grupo arilo, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término grupo arilo significa grupo aromático o heteroaromático, opcionalmente sustituido con un radical alquiloxi, halógeno o nitro y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

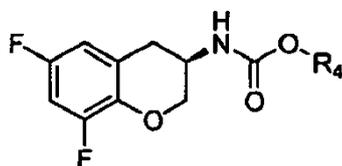
20

25 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el compuesto A tiene la siguiente fórmula:

30



5. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que R₄ es alquilo C₁ a C₄.

35 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R₄ es metilo.

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que Ar es fenilo.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que p es 3, 4 o 5.

40

9. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el catalizador se selecciona del grupo que consiste en [Ru(p-cimeno)(ligando quirale)Cl]Cl, [Ru(ligando quirale)Cl]₂(μ-Cl)₃(Me₂NH₂), [Ru(ligando quirale)Cl]₂(N-Cl)₃(Et₂NH₂), Ru(ligando quirale)(BF₄)₂, Ru(ligando quirale)(OAC)₂, Ru(ligando quirale)(acac)₂, Ru(ligando quirale)

$(CF_3COO)_2$ y $Ru(\text{Tune Phos})Cl_2(\text{dmf})_m$ en el que m es 2, 3 o 4.

10. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un ácido.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido se selecciona de H_3PO_4 , CF_3CO_2H y HOAc.

12. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la relación molar compuesto B/ácido varía desde 2/1 hasta 70/1.

13. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la relación molar compuesto B/catalizador varía desde 100/1 hasta 4000/1.

14. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de un alcohol C1 a C6 de cadena lineal o ramificada sustituido o no sustituido, un areno o mezclas de los mismos.

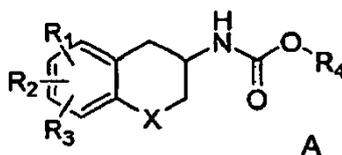
15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el disolvente se selecciona entre metanol, dicloroetano (DCE), CF_3CH_2OH , tetrahidrofurano (THF) o EtOAc.

16. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía de 40 °C a 100 °C.

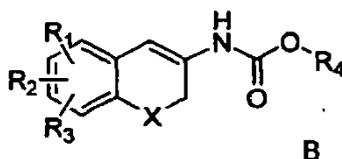
17. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo a una presión que varía de 10 bar a 70 bar.

18. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el procedimiento comprende además la recristalización posterior del compuesto de fórmula A.

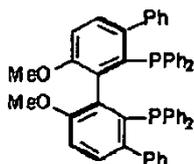
19. Un procedimiento para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de la fórmula A,



comprendiendo el procedimiento someter un compuesto de la fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador de metal de transición quiral y una fuente de hidrógeno,



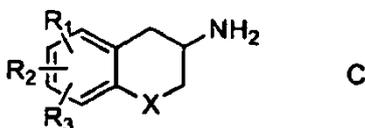
en la que: X es CH_2 , oxígeno o azufre, R_1 , R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino y R_4 es alquilo o arilo, en el que el catalizador de metal de transición comprende un ligando DiPh-MeO-BIPHEP que tiene la fórmula J



en la que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi, halógeno o nitro y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

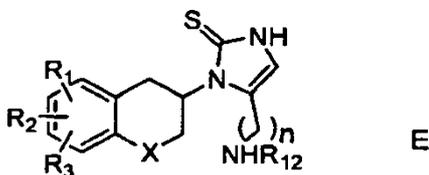
20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el catalizador tiene la fórmula $Rh(L^a)_2X/P^*$, en la que P^* es el ligando DiPh-MeO-BIPHEP, L^a es norbornadieno (NBD) o ciclooctadieno (COD) y X es BF_4 o PF_6 .

21. Un procedimiento para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C o sal del mismo,



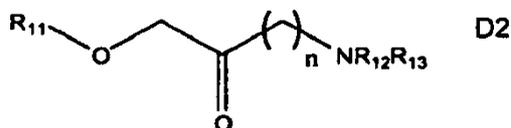
10 en la que X es CH_2 , oxígeno o azufre y R_1 , R_2 , R_3 se seleccionan cada uno de entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino, comprendiendo la formación del enantiómero R o S de un compuesto de la fórmula A mediante un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, seguido de la conversión del enantiómero R o S del compuesto A en el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C.

22. Un procedimiento para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula E o una sal del mismo:

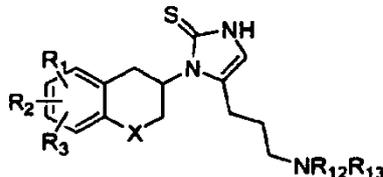
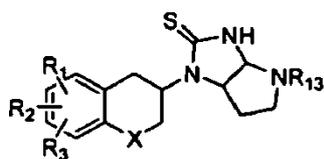
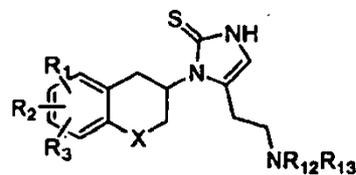
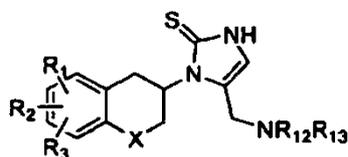


20 en la que X es CH_2 , oxígeno o azufre y R_1 , R_2 , R_3 se seleccionan cada uno de entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino y R_{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo o alquilarilo, comprendiendo la formación del enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21 y convirtiendo el enantiómero R o S del compuesto de la fórmula C en el enantiómero R o S del compuesto de la fórmula E.

23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula D2

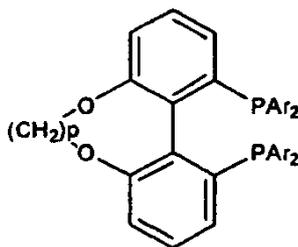


30 en la que n significa 1, 2 o 3; cuando n es 1 o 2, R_{12} significa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo, R_{11} significa un grupo protector de hidroxilo y R_{13} significa un grupo protector de amino; cuando n significa 3, R_{11} significa un grupo protector de hidroxilo, pero R_{12} y R_{13} tomados juntos representan un grupo ftalimido; y con una sal tiocianato soluble en agua en presencia de un ácido orgánico en un disolvente sustancialmente inerte, seguido de la desprotección subsiguiente de los productos intermedios F a I:

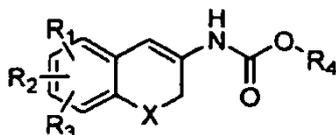


24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en el que el compuesto E es (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-6-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o (R)-1-croman-3-il-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o una sal del mismo.

25. El uso de un catalizador quiral que comprende un complejo de metal de transición que comprende un ligando quiral que tiene la fórmula



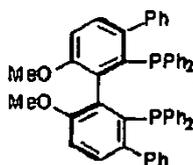
30 en la que p es un número entero de 1 a 6, y Ar significa un grupo arilo, en la hidrogenación asimétrica de un compuesto de la fórmula B,



B

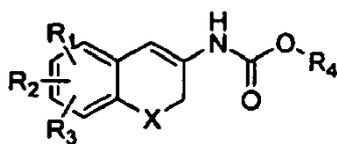
35 en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre, R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxil, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino y R₄ es alquilo o arilo, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi, halógeno o nitro, y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

40 26. El uso de un catalizador quiral que comprende un complejo de metal de transición que comprende un ligando que tiene la fórmula J



J

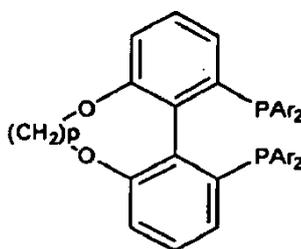
45 en la hidrogenación asimétrica de un compuesto de la fórmula B,



B

en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre, R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R₄ es alquilo o arilo, en el que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

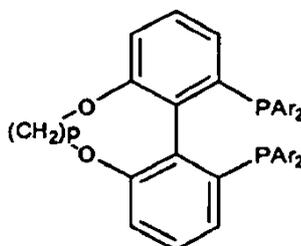
- 10 27. Ru (ligando quiral)(acac)₂, en la que el ligando quiral es el enantiómero R o S de un compuesto que tiene la fórmula



- 15 en la que p es un número entero de 1 a 6 y Ar significa un grupo arilo.

28. Ru(ligando quiral)(acac)₂ de acuerdo con la reivindicación 27, en el que Ar es fenilo y p es 3, 4 o 5.

- 20 29. Ru(ligando quiral)(CF₃COO)₂, en el que el ligando quiral es el enantiómero R o S de un compuesto que tiene la fórmula



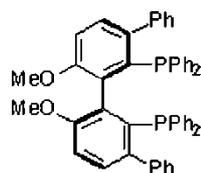
en la que p es un número entero de 1 a 6, y Ar significa un grupo arilo.

- 25 30. Ru(ligando quiral)(CF₃COO)₂ de acuerdo con la reivindicación 29, en el que Ar es fenilo y p es 3, 4 o 5.

31. Un sistema catalizador que comprende un complejo de metal de transición quiral a base de rutenio y un aditivo ácido, en el que el complejo comprende un ligando quiral tal como se define en la reivindicación 1 o 7.

- 30 32. Un sistema catalizador de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el ácido es H₃PO₄, CF₃CO₂H o HOAc.

33. Rh(norbornadieno)₂PF₆(DiPh-MeO-BIPHEP), en el que DiPh-MeO-BIPHEP tiene la fórmula J



J

35