

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 484**

51 Int. Cl.:

**C07C 51/347** (2006.01) **C07D 307/54** (2006.01)  
**C07C 57/04** (2006.01) **C07F 15/00** (2006.01)  
**C07F 9/653** (2006.01) **C07F 17/02** (2006.01)  
**B01J 31/18** (2006.01)  
**B01J 31/22** (2006.01)  
**B01J 31/24** (2006.01)  
**C07B 53/00** (2006.01)  
**C07C 51/36** (2006.01)  
**C07C 201/12** (2006.01)  
**C07D 263/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2009** **E 09733969 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2275398**

54 Título: **Aplicación de un complejo de iridio en la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos insaturados**

30 Prioridad:

**25.04.2008 CN 200810052884**

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

**06.10.2016**

73 Titular/es:

**ZHEJIANG JIUZHOU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**99 Waisha Road**  
**Jiaojiang District Taizhou City Zhejiang 318000**

72 Inventor/es:

**ZHOU, QILIN;**  
**LI, SHEN;**  
**ZHU, SHOUFEI;**  
**ZHANG, CANMING y**  
**WANG, LIXIN**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

ES 2 585 484 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

Aplicación de un complejo de iridio en la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos insaturados

5 **Sector de la tecnología**

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos con actividad óptica, en particular, publica la aplicación de complejos de iridio de ligandos de fósforo nitrógeno quirales en la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados trisustituídos para preparar ácidos carboxílicos quirales.

10 En la presente invención, se pueden obtener ácidos carboxílicos quirales muy útiles mediante la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados trisustituídos, con los complejos de los ligandos de fósforo nitrógeno quirales y de iridio utilizados como catalizadores que muestran actividad y enantioselectividad altas (hasta el 99,8% de ee). Este es uno de los métodos más eficientes para la síntesis de ácidos carboxílicos con actividad óptica mediante la hidrogenación catalítica asimétrica.

15 **Descripción de las técnicas relacionadas**

En síntesis orgánica, los ácidos carboxílicos quirales son componentes importantes de una gran cantidad de productos naturales con actividad biológica y moléculas farmacológicas, por lo que el desarrollo de los métodos de síntesis de compuestos de tipo ácido carboxílico ópticamente puros es uno de los sectores de investigación candentes en el mundo académico y la industria actuales (Lednicer, D.; Mitscher, L. A. *The Organic Chemistry of drug Synthesis* 1977 y 1980, Wiley: Nueva York, Vols. 1 y 2). Entre los muchos métodos para la síntesis de ácidos carboxílicos insaturados, la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados ha despertado gran interés por parte de los investigadores porque sus átomos son muy económicos y es respetuosa con el medio ambiente (Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Berlín, 1999, Vols. 1.; Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029). En 1987, Noyori logró la hidrogenación catalítica asimétrica homogénea de ácido tíglico-ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado por primera vez con el complejo de acetato de rutenio de BINAP como catalizador y obtuvo el valor de ee del 91%, y también preparó (S)-naproxeno con el mismo catalizador y obtuvo el valor de ee del 97% (Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3176). Desde entonces, se han desarrollado varios catalizadores de complejo de rutenio y de rodio quirales, se lograron efectos catalíticos muy satisfactorios en la hidrogenación asimétrica catalítica de ácidos carboxílicos insaturados y hay muchos ejemplos de la industrialización exitosa (Boogers J. A. F.; Felfer, U.; Kotthaus, M.; Lefort, L.; Steinbauer, G; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, 11, 585). Martin y otros, (Martin E. Fox Y OTROS.; "Bis-(2,5-diphenylphospholanes) with sp<sup>2</sup> Carbon linkers: Synthesis and Application in Asymmetric Hydrogenation", *The Journal of Organic Chemistry*, vol, 73, n.º 3, 1 de febrero de 2008 (2008-02-01), páginas 775-784, ISSN: 0022-3263, DOI: 10. 1021/jo7014938) también dieron a conocer métodos para la hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, tales como ácidos  $\alpha$ -metilcinámicos, en presencia de complejos de rodio quirales, y la adición de un aditivo alcalino, tal como una amina promotora de la reacción. Sin embargo, debido a la especificidad de la reacción de hidrogenación catalítica, cada catalizador puede ser eficaz únicamente para uno o unos pocos tipos de sustratos, hasta ahora todavía hay muchos sustratos que no pueden catalizarse bien; y la mayoría de catalizadores quirales conocidos todavía tienen varios defectos que parecen principalmente ser una cantidad mayor de catalizadores, condiciones de reacción rigurosas, tiempo de reacción demasiado largo, etc. Por lo tanto, hay una necesidad de encontrar catalizadores quirales más eficaces para lograr la hidrogenación de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados con una enantioselectividad alta.

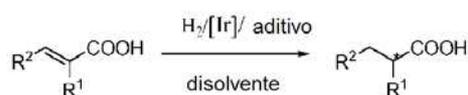
Además de los complejos de rutenio y rodio, los catalizadores quirales formados por el metal de transición iridio y ligandos quirales también se utilizan ampliamente en la hidrogenación catalítica asimétrica, en particular la hidrogenación asimétrica de los grupos no funcionales olefina y imina, y se pueden obtener resultados mejores que otros catalizadores de metales de transición ((Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17; Zhou, Y.-G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1357; Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402). Sin embargo, hasta el momento solo hay un informe sobre complejos de iridio para la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos insaturados, es decir, Matteoli y otros, catalizaron la hidrogenación asimétrica de un ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado disustituído, ácido  $\alpha$ -feniletilacrílico con un catalizador de iridio quiral, pero el catalizador solo mostró una reactividad y enantioselectividad moderadas (Scrivanti, A.; Bovo, S.; Ciappa, A.; Matteoli, U. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9261). Por lo tanto, el desarrollo de catalizadores de complejo de iridio nuevos para lograr una hidrogenación asimétrica muy eficiente de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados tiene importantes valores de investigación y de aplicación.

**Características de la invención**

60 Aspectos de la presente invención se refieren, en general, a un procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales mediante la utilización de un complejo de iridio de un ligando de fósforo nitrógeno quiral en la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados trisustituídos, que es una aplicación exitosa de catalizadores de complejo de iridio en la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados trisustituídos, de este modo, da a conocer un método más eficiente, con una enantioselectividad mayor para la hidrogenación catalítica asimétrica de compuestos de tipo ácido carboxílico quiral.

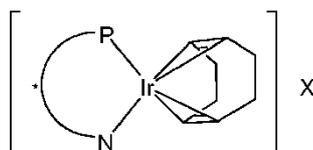
El procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales utilizando el complejo de iridio del ligando de fósforo nitrógeno quiral para catalizar la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados trisustituídos, dado a conocer por la presente invención es tal que la hidrogenación catalítica asimétrica de los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados trisustituídos se lleva a cabo en presencia de un aditivo y el complejo de iridio quiral del ligando de fósforo nitrógeno quiral para obtener los ácidos carboxílicos quirales que tienen determinada pureza óptica.

El procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales de la presente invención, caracterizado porque se lleva a cabo mediante el siguiente proceso de reacción de hidrogenación catalítica:

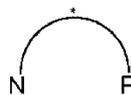


en el que: [Ir] es el catalizador del complejo de iridio del ligando de nitrógeno fósforo quiral;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  son halógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , fenoxi, fenoxi sustituido con alquilo  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , fenoxi sustituido con hidroxilo, fenoxi sustituido con alcoxi  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , fenoxi sustituido con aciloxi  $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ , fenoxi halogenado, fenoxi sustituido con amino, fenoxi sustituido con (acil  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ )amino, fenoxi sustituido con di(alquil  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ )amino, fenoxi sustituido con acilo  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , fenoxi sustituido con esterilo  $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ , naftiloxi, furiloxi, tieniloxi, benciloxi, aciloxi  $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ , acilo  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , esterilo  $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ , (acil  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ )amino, di(alquil  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ )amino, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ , naftilo, furilo, tienilo, respectivamente;  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden ser iguales o diferentes; la posición marcada por el asterisco es el centro quiral.

El procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales de la presente invención se consigue con el catalizador de complejo de iridio del ligando de fósforo nitrógeno quiral que tiene la siguiente fórmula general.



en la que:

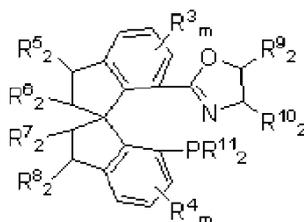


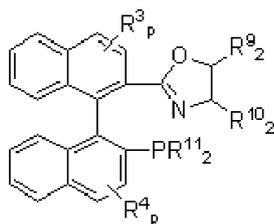
es el ligando nitrógeno fósforo quiral;



X es halógeno, radical carboxilato  $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ , radical sulfato, radical borato de tetra(3,5-bis trifluorometilfenilo), radical borato de tetra(pentafluorofenilo), ion tetra(perfluoro-terc-butoxi)aluminio, ion tetra(hexafluoroisopropoxi)aluminio, ion hexafluorofosfato, ion hexafluoroantimonato, ion tetrafluoroborato o ion trifluorometanosulfonato; ligando ciclooctadieno que puede estar sustituidos por etileno o norbornadieno.

El ligando de fósforo nitrógeno quiral contenido en el catalizador de complejo de iridio mencionado anteriormente del ligando de fósforo nitrógeno quiral tiene la siguiente fórmula estructural:





5 en la que:  $m = 0 \sim 3$ ,  $p = 0 \sim 6$ ;  $R^3$ ,  $R^4$  son H, alquilo  $C_1 \sim C_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , acilo  $C_1 \sim C_8$ , esterilo  $C_2 \sim C_8$ , (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, di(alquil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, halógeno, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo, respectivamente;  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes;

10  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  son H, alquilo  $C_1 \sim C_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , acilo  $C_1 \sim C_8$ , esterilo  $C_2 \sim C_8$ , (acil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, di (alquil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, halógeno, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo, respectivamente;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  pueden ser iguales o  
15 diferentes;

20  $R^9$ ,  $R^{10}$  son H, alquilo  $C_1 \sim C_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , acilo  $C_1 \sim C_8$ , esterilo  $C_2 \sim C_8$ , (acil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, di (alquil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, halógeno, bencilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo, respectivamente;  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden ser iguales o  
diferentes;

25  $R^{11}$  es alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con azufre, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acilo  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo;

30 el alquilo  $C_1 \sim C_8$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopentilo, n hexil, isohexilo, neohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, ciclohexilo, n-heptilo, isoheptilo, neoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, cicloheptilo, n-octilo, isooctilo, neooctilo, sec-octilo, terc-octilo o ciclooctilo;

35 el alcoxi  $C_1 \sim C_8$  es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclobutoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, sec-pentiloxi, terc-pentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, neohexiloxi, sec-hexiloxi, terc-hexiloxi, ciclohexiloxi, n-heptiloxi, isoheptiloxi, neoheptiloxi, sec-heptiloxi, terc-heptiloxi, cicloheptiloxi, n-octiloxi, isooctiloxi, neooctiloxi, sec- octiloxi, terc-octiloxi, ciclooctiloxi;

40 el acilo  $C_1 \sim C_8$  es formilo, acetilo, propionilo, n-butilirilo, isobutilirilo, n-valerilo, isovalerilo, sec-valerilo, neovalerilo, n-hexanoilo, isohexanoilo, neohexanoilo, sec-hexanoilo, n-heptanoilo, isoheptanoilo, neoheptanoilo, sec-heptanoilo, n-octanoilo, isooctanoilo, neooctanoilo, sec-octanoilo, 1-ciclopropilformilo, 1-ciclobutilformilo, 1-ciclopentilformilo, 1-ciclohexilformilo, 1-cicloheptilformilo;

45 el aciloxi  $C_2 \sim C_8$  es acetoxilo, propioniloxi, n-butililoxi, isobutililoxi, n-valeriloxi, isovaleriloxi, sec-valeriloxi, neovaleriloxi, n-hexanoiloxi, isohexanoiloxi, neohexanoiloxi, sec-hexanoiloxi, n-heptanoiloxi, isoheptanoiloxi, neoheptanoiloxi, sec-heptanoiloxi, n-octanoiloxi, isooctanoiloxi, neooctanoiloxi, sec-octanoiloxi, 1-ciclopropilacetoxilo, 1-ciclobutilacetoxilo, 1-ciclopentilacetoxilo, 1-ciclohexilacetoxilo, 1-cicloheptilacetoxilo;

50 el esterilo  $C_2 \sim C_8$  es metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, sec-pentiloxicarbonilo, terc-pentiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo, neohexiloxicarbonilo, sec-hexiloxicarbonilo, terc-hexiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, isoheptiloxicarbonilo, neoheptiloxicarbonilo, sec-heptiloxicarbonilo, terc-heptiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo;

55 el alquilo halogenado es un alquilo halogenado que contiene flúor, cloro, bromo o yodo.

El procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales de la presente invención es tal que: bajo la protección de argón o nitrógeno, el catalizador y el sustrato se añaden en el tubo interior del reactor, a continuación,

se añaden el aditivo y el disolvente, se sella el reactor y el aire en el reactor se sustituye cuidadosamente con hidrógeno de 3 a 5 veces, después de que el reactor se llena con hidrógeno a la presión deseada, la mezcla se agita hasta el final;

- 5 El disolvente utilizado es acetato de etilo o alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; la cantidad de catalizador es 0,001 ~ 1% molar; la concentración del sustrato es 0001 ~ 10,0 M; el aditivo es uno o varios de isopropilamina, terc-butilamina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), hidruro de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, terc-butóxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de cesio, carbonato de cesio; la temperatura de reacción es de 0 a 100 °C; la presión de hidrógeno es 0,1 ~ 10 Mpa; el ácido carboxílico α,β-insaturado tri-sustituido se agita en el reactor para reaccionar durante 0,5 ~ 48 horas.

15 La presente invención da a conocer una aplicación con éxito de catalizadores de complejo de iridio de ligandos de fósforo nitrógeno quirales en la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos α,β-insaturados tri-sustituidos. Pueden obtenerse los ácidos carboxílicos quirales muy útiles mediante hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos carboxílicos α,β-insaturados tri-sustituidos, con los complejos de los ligandos de fósforo nitrógeno quirales y de iridio utilizados como catalizadores, que muestran una actividad y enantioselectividad altas (hasta el 99,8% de ee), de este modo, la presente invención da a conocer un método más eficiente con mayor enantioselectividad para la hidrogenación catalítica asimétrica de compuestos de tipo ácidos carboxílicos quirales y tiene un valor de aplicación importante para la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos quirales.

#### Descripción detallada de la forma de realización preferente

25 Las siguientes realizaciones facilitarán la mejor comprensión de la presente invención, pero no limitan el contenido de la presente invención. El procedimiento de preparación de la presente invención puede demostrarse adicionalmente con los compuestos representativos de la siguiente manera.

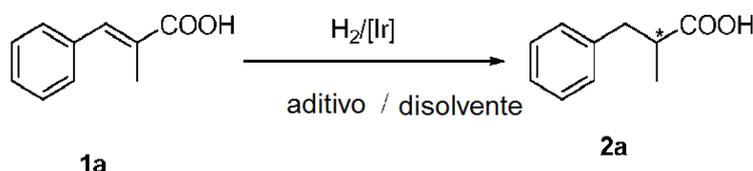
Explicación general:

30 Las siguientes abreviaturas se usan en las realizaciones y sus significados son los siguientes:

35 Me es metilo, <sup>n</sup>Pr es n-propilo, <sup>i</sup>Pr es isopropilo, <sup>i</sup>Bu es isobutilo, <sup>t</sup>Bu es terc-butilo, Ph es fenilo, Bn es bencilo, An es p-metoxifenilo, Xyl es 3,5-dimetilfenilo, DMM es 3,5-dimetil-4-metoxifenilo, DTB es 3,5-di-terc-butil-fenilo, BARF- es radical borato de tetra(3,5-bis-trifluorometilfenilo); PF<sub>6</sub> es ion hexafluorofosfato, Naftilo es naftilo, Furano-2-ilo es 2-furilo; RMN es resonancia magnética nuclear, la SFC quiral es una cromatografía de fluidos supercríticos equipada con una columna quiral, la HPLC quiral es una cromatografía de líquidos de alta resolución equipada con una columna cromatográfica quiral, el valor de ee es el valor de exceso enantiomérico.

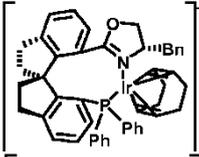
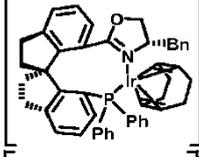
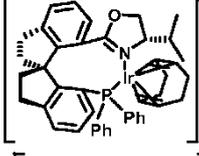
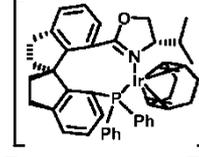
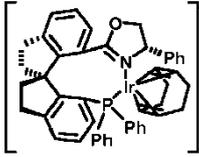
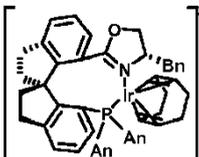
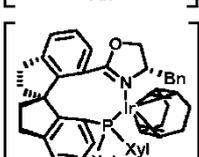
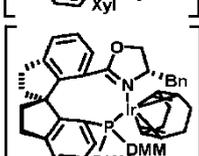
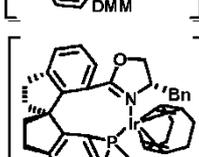
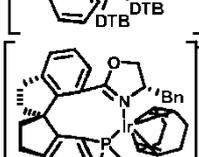
40 Los disolventes utilizados se purifican y se secan con la operación estándar antes de su utilización; los reactivos utilizados están disponibles comercialmente o se sintetizan según los métodos de la bibliografía existente y se purifican antes de su utilización.

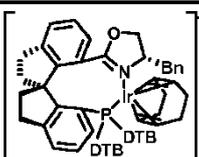
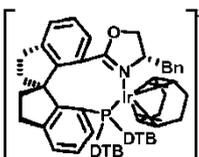
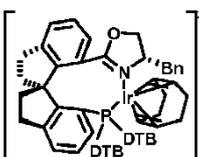
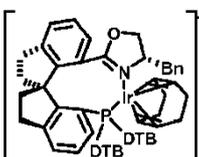
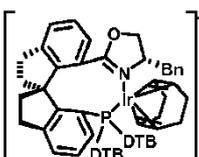
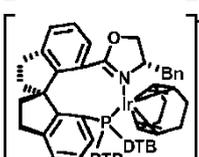
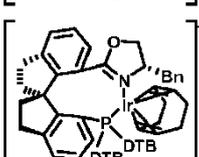
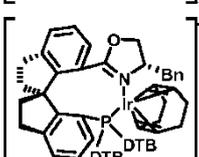
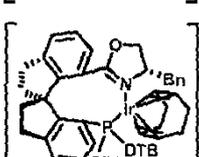
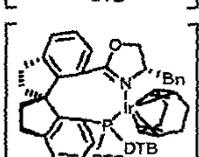
45 Realización 1: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido α-metilcinámico

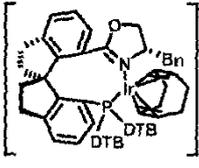
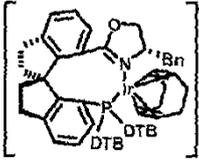
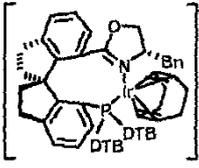
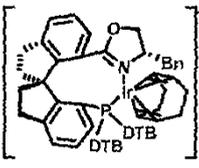
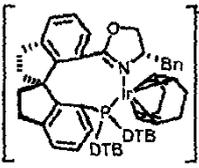
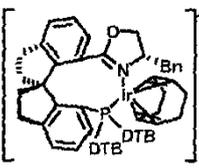
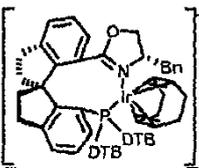
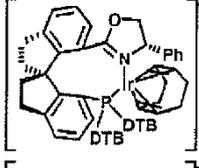
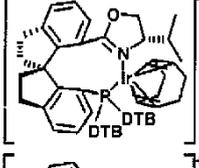
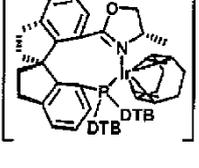


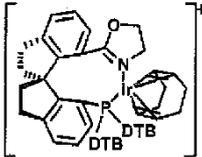
50 En la caja de guantes se pesan, el catalizador (0,00125 mmol) y el ácido α-metilcinámico **1a** (81 mg, 0,5 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se seca el tubo interior de reacción, se añaden el aditivo y el disolvente, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a la presión de hidrógeno de 0,6 ~ 10 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria el sistema se ajusta a pH < 3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **2a**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de <sup>1</sup>H, después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 1:

Tabla 1: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -metilcinámico **1a**

	Catalizador	Presión de hidrógeno	Aditivo	Disolvente	Temperatura	Tasa de conversión	Valor de ee
1		0,6 MPa	Ninguno	Metanol	temperatura ambiente	15%	82%
2		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	0	
3		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	17%	80%
4		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	18%	65%
5		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	61%	53%
6		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	16%	85%
7		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	30%	76%
8		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	25%	72%
9		0,6 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	58%	> 99 %
10		2 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	62%	98%

	Catalizador	Presión de hidrógeno	Aditivo	Disolvente	Temperatura	Tasa de conversión	Valor de ee
11		5 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	63%	96%
12		10 MPa	Ninguno	metanol	temperatura ambiente	65%	91%
13		0,6 MPa	Ninguno	acetato de tilo	temperatura ambiente	45%	86%
14		0,6 MPa	Ninguno	diclorometano	temperatura ambiente	0	
15		0,6 MPa	Ninguno	éter dietílico	temperatura ambiente	0	
16		0,6 MPa	Ninguno	tetrahidrofuran o	temperatura ambiente	0	
17		0,6 MPa	Ninguno	metilbenceno	temperatura ambiente	0	
18		0,6 MPa	Ninguno	metanol	50°C	85%	94%
19		0,6 MPa	Yodo	metanol	temperatura ambiente	0	
20		0,6 MPa	NaBARF 3H <sub>2</sub> O	metanol	temperatura ambiente	54%	99 %

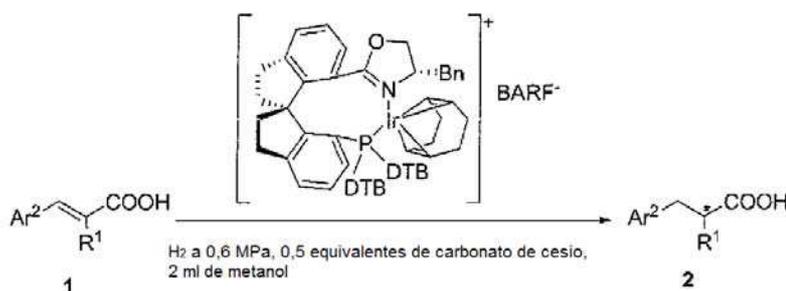
	Catalizador	Presión de hidrógeno	Aditivo	Disolvente	Temperatura	Tasa de conversión	Valor de ee	
21		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,05 mmol)	metanol	temperatura ambiente	60%	> 99 %
22		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,1 mmol)	metanol	temperatura ambiente	75%	> 99 %
23		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	100%	> 99 %
24		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,5 mmol)	metanol	temperatura ambiente	100%	> 99 %
25		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	etanol	temperatura ambiente	95%	>99 %
26		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	isopropanol	temperatura ambiente	100%	99 %
27		BARF <sup>-</sup>	0,1 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	100%	>99 %
28		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	100%	96%
29		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	100%	> 99 %
30		BARF <sup>-</sup>	0,6 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	100%	>99 %

	Catalizador	Presión de hidrógeno	Aditivo	Disolvente	Temperatura	Tasa de conversión	Valor de ee
31		0,6 MPa	Trietilamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	100%	>99 %

en la que los ejemplos 1-19 son ejemplos de referencia.

Realización 2: Hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido  $\alpha$ -metilcinámico

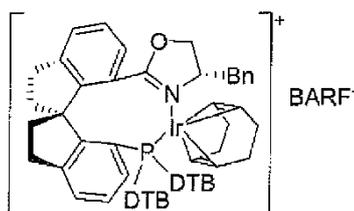
5



En la caja de guantes se pesan, el catalizador

10

15



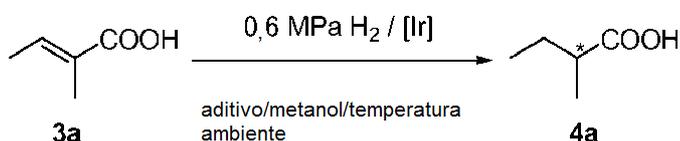
20 (2,4 mg, 0,00125 mmol) y el sustrato **1** (0,5 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añaden trietilamina (35  $\mu$ l, 0,25 mmol) y metanol anhidro (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria, el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **2**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de  $^1\text{H}$ , después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 2:

Tabla 2: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de ácidos cinámicos  $\alpha$ -sustituidos

	R <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
1	Me	Ph	100%	99 %	> 99 %
2	Me	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	97%	99 %
3	Me	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	98%	99 %
4	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	98%	> 99 %
5	Me	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	98%	99 %
6	Me	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	99 %	98%
7	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	97%	99 %

	R <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
8	Me	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	97%	96%
9	Me	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	98%	99 %
10	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	97%	98%
11	Me	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	97%	99 %
12	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	97%	98%
13	Me	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100%	98%	97%
14	Me	2-Naftilo	100%	96%	99 %
15	Me	Furan-2-ilo	100%	98%	98%
16	<sup>i</sup> Pr	Ph	100%	97%	99 %

Realización 3: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido tíglico

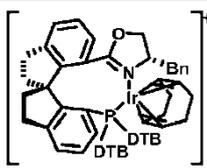
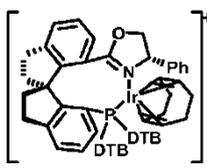
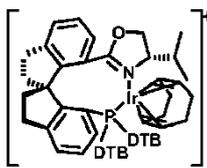


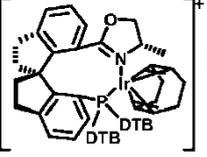
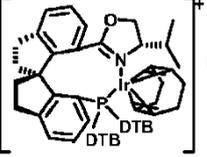
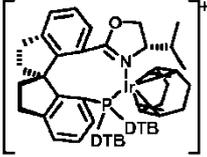
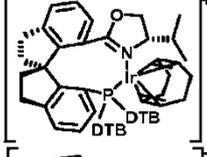
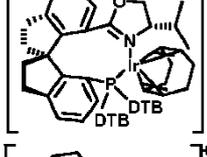
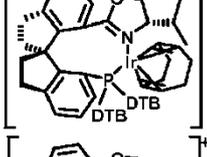
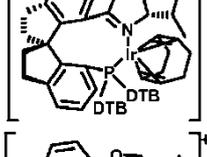
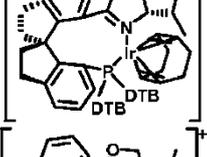
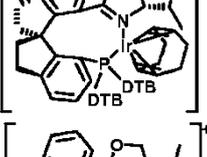
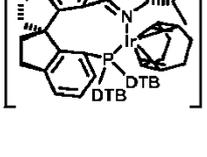
5 En la caja de guantes se pesan, el catalizador (0,00125 mmol) y el ácido tíglico **3a** (50 mg, 0,5 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añaden el aditivo y el disolvente (2 ml), a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a la presión de hidrógeno de 0,6 Mpa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria, el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **4a**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de <sup>1</sup>H, después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC.

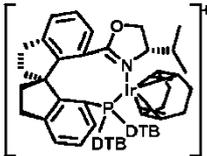
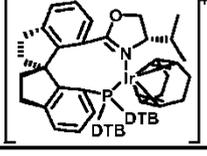
10

15 Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 3:

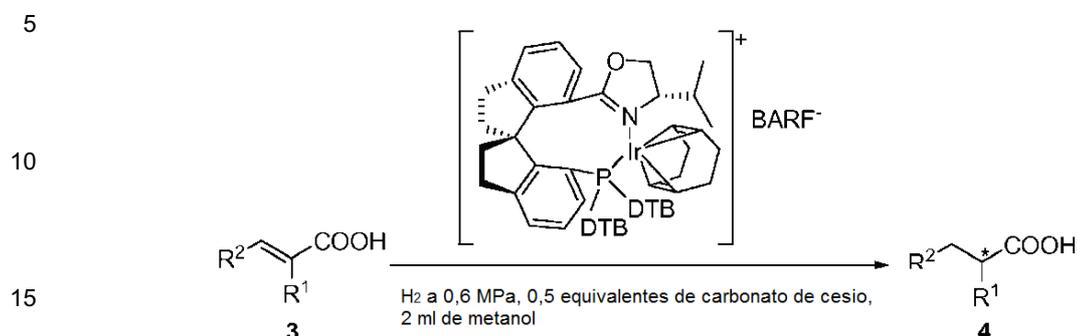
Tabla 3: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica del ácido tíglico

	Catalizador	Aditivo	Disolvente	Tasa de conversión	Valor de ee
1	 BARF <sup>-</sup>	triethylamina (0,25 mmol)	metanol	95%	97%
2	 BARF <sup>-</sup>	triethylamina (0,25 mmol)	metanol	100%	94%
3	 BARF <sup>-</sup>	triethylamina (0,25 mmol)	metanol	90%	98%

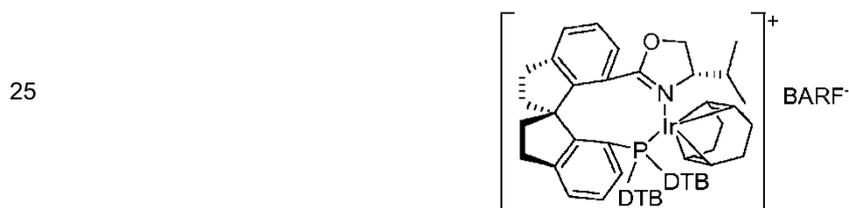
	Catalizador	Aditivo	Disolvente	Tasa de conversión	Valor de ee
4		triethylamina (0,25 mmol)	metanol	95%	97%
5		piridina (0,25 mmol)	metanol	0	–
6		diisopropiletilamina (0,25 mmol)	metanol	95%	99 %
7		diisopropilamina (0,25 mmol)	metanol	95%	99 %
8		hidróxido de potasio (0,25 mmol)	metanol	95%	98%
9		acetato de potasio (0,25 mmol)	metanol	80%	96%
10		bicarbonato de potasio (0,25 mmol)	metanol	85%	98%
11		Carbonato de potasio (0,25 mmol)	metanol	100%	99 %
12		carbonato de sodio (0,25 mmol)	metanol	100%	98%
13		carbonato de cesio (0,25 mmol)	metanol	100%	> 99 %

	Catalizador	Aditivo	Disolvente	Tasa de conversión	Valor de ee
14		carbonato de cesio (0,25 mmol)	etanol	90%	98%
15		carbonato de cesio (0,25 mmol)	isopropanol	80%	98%

Realización 4: Hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido tíglico



20 En la caja de guantes se pesan, el catalizador



35 (2,4 mg, 0,00125 mmol) y el sustrato **3** (0,5 mmol) y carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añade metanol anhidro (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria, el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de <sup>1</sup>H, después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 4:

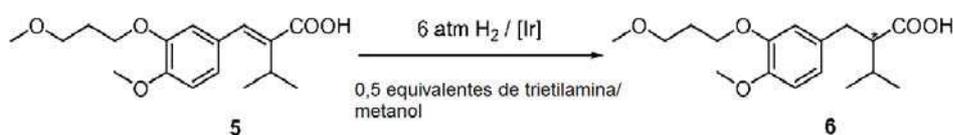
45

50

Tabla 4: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido tíglico

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
1	Me	Me	100%	92%	99,1%
2	Me	Et	100%	93%	98%
3	Me	nPr	100%	89 %	99 %
4	Me	iBu	100%	97%	90%
5	Et	nPr	100%	89 %	99,4%
6	"Pr	Me	100%	92%	98%

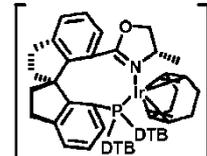
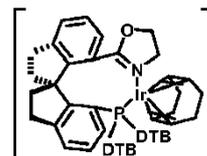
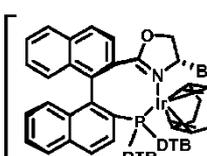
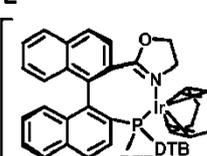
5 Realización 5: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido (*E*)-2-[3-(3-metoxi-propoxi)-4-metoxi fenil metilen]-3-metil-butírico



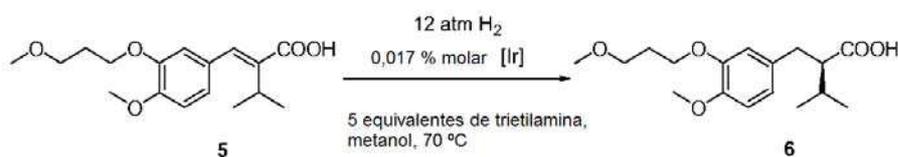
10 En la caja de guantes se pesan, el catalizador (0,0025 mmol) y ácido (*E*)-2-[3-(3-metoxi-propoxi)-4-metoxifenilmetilen]-3-metil-butírico(77,1 mg, 0,25 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añaden trietilamina (12,6 mg, 0,125 mmol) y metanol anhidro (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a temperatura ambiente a presión de hidrógeno de 0,6 Mpa durante 14 horas. Después, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **6**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de <sup>1</sup>H, después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 5:

25 Tabla 5: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de ácido (*E*)-2-[3-(3-metoxi-propoxi)-4-metoxi fenil metilen]-3-metil-butírico

	Catalizador	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
1	BARF <sup>-</sup>	100%	94%	98%
2	BARF <sup>-</sup>	80%	70%	95%
3	BARF <sup>-</sup>	100%	93%	98%

	Catalizador	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
4	 BARF <sup>-</sup>	100%	95%	98%
5	 BARF <sup>-</sup>	100%	95%	98%
6	 BARF <sup>-</sup>	9 %	—	—
7	 BARF <sup>-</sup>	48%	30%	91%

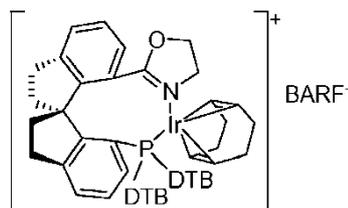
Realización 6: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido (*R*)-2-[3-(3-metoxi-propoxi)-4-metoxi fenil metilén]-3-metil-butírico



5

En la caja de guantes, se pesan el catalizador

10



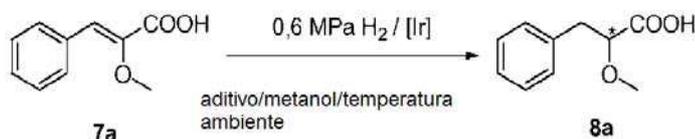
15

(0,8 mg 0,417 mmol) y ácido (*E*)-2-[3-(3-metoxi-propoxi)-4-metoxifenilmetilén]-3-metil-butírico (771 mg, 2,5 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añaden trietilamina (1,26 g, 12,5 mmol) y metanol anhidro (3,5 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita en un baño de aceite a 70 °C a presión de hidrógeno de 1,2 Mpa durante 7 horas. Después, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria, el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (50 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se retira mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, después se obtiene el producto objeto (*R*)-6 y es un sólido blanco, mediante el análisis de RMN de <sup>1</sup>H, la tasa de conversión es del 100% y el rendimiento es del 96%. Pe 44 ~ 45 °C; [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +42,2 (c 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,71 (brs, 1H, COOH), 6,73–6,68 (m, 3H, Ar-H), 4,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,53 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,81–2,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub> and CH), 2,43–2,38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,08–2,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,90 (sexteto, *J* = 6,4 Hz, 1H, CH), 1,00 (dd, *J* = 13,2 y 6,8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>); después de su conversión en éster metílico, su valor ee es del 98%

30

mediante análisis SFC quiral. En las mismas condiciones, la cantidad de catalizador se reduce aún más a 0,01% molar, la reacción tiene una duración de 18 horas, entonces, la tasa de conversión es del 97%, el rendimiento es del 95%, y el valor de ee es del 95%.

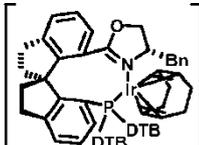
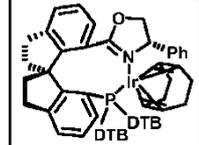
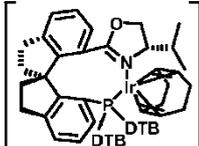
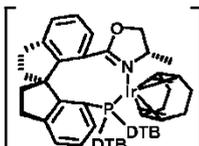
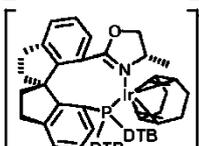
5 Realización 7: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -metoxicinámico



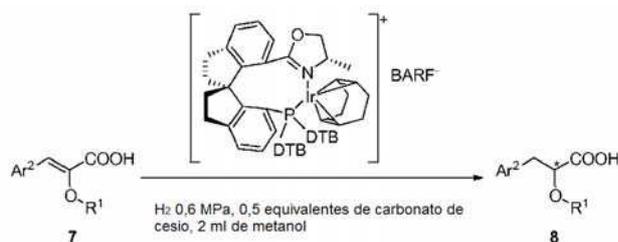
10 En la caja de guantes se pesan, el catalizador (0,00125 mmol) y el ácido  $\alpha$ -metoxicinámico **7a** (89 mg, 0,5 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añaden el aditivo y el disolvente (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a temperatura ambiente a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objeto **8a**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de  $^1\text{H}$ , después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 6:

20

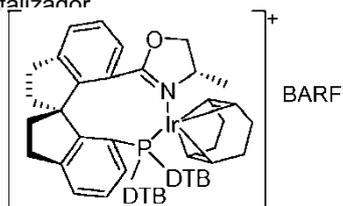
Tabla 6: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -metoxicinámico

	Catalizador	Aditivo	Tasa de conversión	Valor de ee
1	 BARF <sup>-</sup>	triethylamina (0,25 mmol)	95%	99,5%
2	 BARF <sup>-</sup>	triethylamina (0,25 mmol)	90%	99,8%
3	 BARF <sup>-</sup>	triethylamina (0,25 mmol)	95%	99,5%
4	 BARF <sup>-</sup>	triethylamina (0,25 mmol)	95%	99,5%
5	 BARF <sup>-</sup>	Carbonato de cesio (0,25 mmol)	100%	99,3%

25

Realización 8: Hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido  $\alpha$ -metoxicinámico

En la caja de guantes, se pesan el catalizador



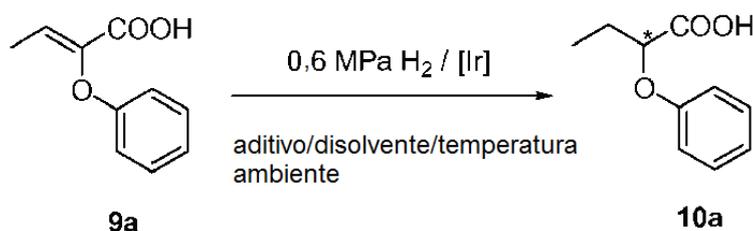
(2,4 mg, 0,00125 mmol), el sustrato de reacción 7 (0,5 mmol) y carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añade metanol anhidro (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a temperatura ambiente a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria, el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo 8. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de  $^1\text{H}$ , después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de SFC quiral. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 7:

Tabla 7: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido  $\alpha$ -metoxicinámico

	R <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
1	Me	Ph	100%	95%	99,3%
2	Me	<i>o</i> -Tol	100%	93%	99,7%
3	Me	<i>m</i> -Tol	100%	91%	99,0%
4	Me	<i>p</i> -Tol	100%	94%	99,6%
5	Me	<i>o</i> -MeOPh	100%	97%	99,2%
6	Me	<i>m</i> -MeOPh	100%	91%	99,7%
7	Me	<i>p</i> -MeOPh	100%	92%	99,7%
8	Me	<i>o</i> -ClPh	100%	95%	99,4%
9	Me	<i>m</i> -ClPh	100%	93%	99,3%
10	Me	<i>p</i> -ClPh	100%	91%	99,8%
11	Me	<i>o</i> -BrPh	100%	91%	99,5%
12	Me	<i>m</i> -BrPh	100%	94%	99,6%
13	Me	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	100%	96%	99,7%
14	Me	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph	100%	95%	99,2%
15	Me	2-naftilo	100%	93%	99,8%
16	Et	Ph	100%	92%	99,7%
17	Et	<i>p</i> -BnOPh	100%	93%	99,5%
18	Bn	Ph	100%	94%	99,5%
19	Bn	<i>o</i> -Tol	100%	93%	99,8%

	R <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
20	Bn	<i>m</i> -Tol	100%	94%	99,8%
21	Bn	<i>p</i> -Tol	100%	91%	99,8%
22	Bn	<i>o</i> -MeOPh	100%	93%	99,4%
23	Bn	<i>m</i> -MeOPh	100%	95%	99,4%
24	Bn	<i>p</i> -MeOPh	100%	93%	99,6%

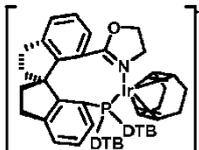
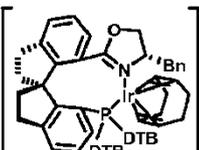
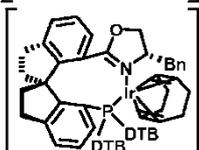
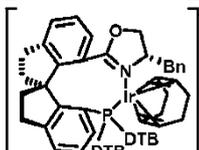
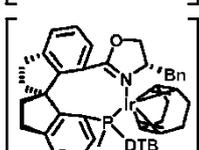
Realización 9: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -fenoxi-2-butenico



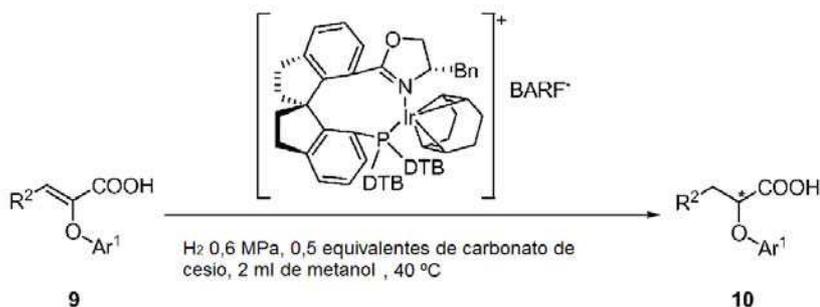
5 En la caja de guantes se pesan, el catalizador (0,0025 mmol) y el ácido  $\alpha$ -fenoxi-2-butenico **9a** (89 mg, 0,5 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añaden el aditivo y el disolvente (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. 10 Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria, el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **10a**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de <sup>1</sup>H, después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 8: 15

Tabla 8: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -fenoxi-2-butenico

	Catalizador	Aditivo	Disolvente	Temperatura	Tasa de conversión	Valor de ee
1		BARF <sup>-</sup> triethylamina (0,25 mmol)	Metanol	temperatura ambiente	32%	98%
2		BARF <sup>-</sup> triethylamina (0,25 mmol)	Metanol	temperatura ambiente	22%	90%
3		BARF <sup>-</sup> triethylamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	26%	99 %
4		BARF <sup>-</sup> triethylamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	28%	98%

	Catalizador	Aditivo	Disolvente	Temperatura	Tasa de conversión	Valor de ee
5		BARF <sup>-</sup> triethylamina (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	10%	95%
6		BARF <sup>-</sup> carbonato de cesio (0,25 mmol)	metanol	temperatura ambiente	93%	98%
7		BARF <sup>-</sup> carbonato de cesio (0,25 mmol)	etanol	temperatura ambiente	95%	98%
8		BARF <sup>-</sup> carbonato de cesio (0,25 mmol)	isopropanol	temperatura ambiente	56%	98%
9		BARF <sup>-</sup> carbonato de cesio (0,25 mmol)	metanol	40 °C	100%	99 %

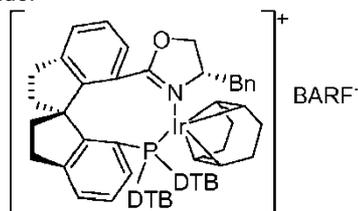
Realización 10: Hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido α-fenoxi-2-butenoico



5

En la caja de guantes se pesan, el catalizador

10



15

(4,8 mg, 0,0025 mmol), el sustrato de reacción **9** (0,5 mmol) y carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añade metanol anhidro (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita en baño de agua a 40 °C a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase

20

orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **10**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de  $^1\text{H}$ , después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 9:

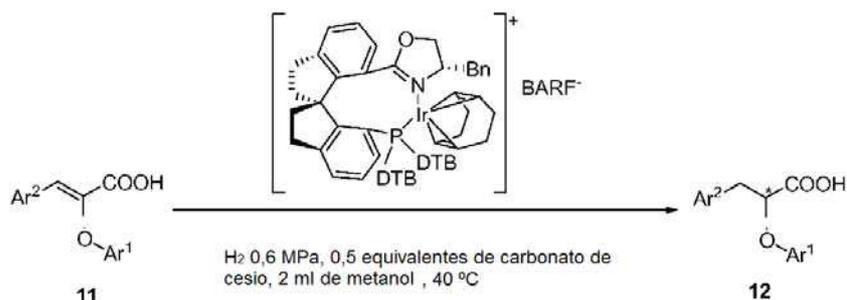
5

Tabla 9: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido  $\alpha$ -fenoxi-2-butenoico

	Ar <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
1	Ph	Me	100%	95%	99 %
2	<i>m</i> -Tol	Me	100%	93%	98%
3	<i>m</i> -BrPh	Me	100%	91%	96%
4	<i>p</i> -Tol	Me	100%	92%	> 99 %
5	<i>p</i> -tBuPh	Me	100%	94%	97%
6	<i>p</i> -MeOPh	Me	100%	93%	> 99 %
7	<i>p</i> -ClPh	Me	100%	92%	98%
8	<i>p</i> -BrPh	Me	100%	93%	97%
9	3,5-F <sub>2</sub> Ph	Me	100%	88%	89 %
10	2-naftilo	Me	100%	94%	97%

Realización 11: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -fenoxi cinámico y derivados del mismo

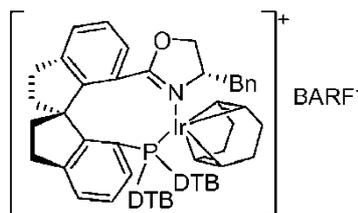
10



En la caja de guantes se pesan, el catalizador

15

20



25

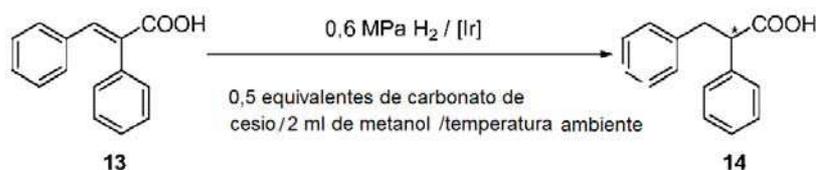
30

35

(4,8 mg, 0,0025 mmol), el sustrato de reacción **11** (0,5 mmol) y carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añade metanol anhidro (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita en baño de agua a 40 °C a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria, el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **12**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de  $^1\text{H}$ , después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 10:

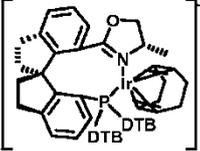
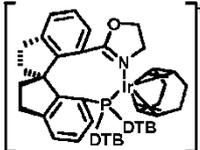
Tabla 10: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de derivados de ácido  $\alpha$ -fenoxicinámico

	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Tasa de conversión	Rendimiento	Valor de ee
1	Ph	Ph	100%	95%	99,6%
2	Ph	<i>m</i> -Tol	100%	91%	99,7%
3	Ph	<i>p</i> -Tol	100%	94%	99,8%
4	Ph	<i>o</i> -MeOPh	100%	98%	97%
5	Ph	<i>m</i> -MeOPh	100%	96%	99,6%
6	Ph	<i>p</i> -MeOPh	100%	91%	99,4%
7	Ph	<i>m</i> -ClPh	100%	90%	99,8%
8	Ph	<i>p</i> -ClPh	100%	87%	99,7%
9	Ph	<i>p</i> -FPh	100%	93%	99 %
10	Ph	<i>o</i> -CF <sub>3</sub> Ph	100%	91%	99,8%
11	Ph	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> Ph	100%	92%	99,7%
12	Ph	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph	100%	93%	99 %
13	Ph	1-naftilo	100%	98%	99,4%
14	Ph	2-naftilo	100%	92%	99,2%
15	Ph	furilo	100%	94%	99 %
16	<i>o</i> -Tol	Ph	100%	89 %	99,5%
17	<i>m</i> -Tol	Ph	100%	92%	99,5%
18	<i>p</i> -Tol	Ph	100%	91%	99,5%
19	<i>p</i> -MeOPh	Ph	100%	94%	99,8%
20	<i>p</i> -ClPh	Ph	100%	93%	99,1%

5 Realización 12: Hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -fenilcinámico

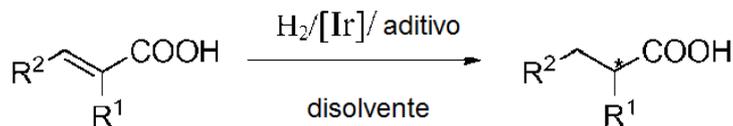
- 10 En la caja de guantes se pesan, el catalizador (0,0025 mmol), ácido  $\alpha$ -fenil cinámico **13** (56 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (41 mg, 0,125 mmol) en el tubo interior de reacción con barra de agitación, a continuación, el tubo interior de reacción se sella para su utilización. Cuando se saca el tubo interior de reacción, se añade metanol anhidro (2 ml) con una jeringa, a continuación, el tubo interior se coloca en el reactor de hidrogenación, la mezcla se agita a temperatura ambiente a la presión de hidrógeno de 0,6 MPa hasta que la presión deja de disminuir. A
- 15 continuación, se detiene la agitación, se libera el hidrógeno. Después de condensar el sistema mediante evaporación rotatoria el sistema se ajusta a pH <3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N, se extrae con éter dietílico (10 ml x 3), y se separa, se recoge la fase orgánica, se lava con agua saturada con sal y se seca con sulfato de sodio anhidro. El desecante se elimina mediante filtración con succión, el disolvente se evapora por rotación, a continuación, se obtiene el producto objetivo **14**. La tasa de conversión se analiza por medio de RMN de <sup>1</sup>H, después de su conversión en amida, su valor ee se analiza mediante análisis de HPLC quiral o SFC. Los
- 20 resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla 11:

Tabla 11: resultados experimentales de la hidrogenación catalítica asimétrica de ácido  $\alpha$ -fenilcinámico

	Catalizador	Tasa de conversión	Valor de ee
1	 BARF <sup>-</sup>	100%	91%
2	 BARF <sup>-</sup>	100%	93%

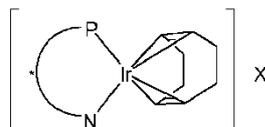
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales, tal que se lleva a cabo la hidrogenación catalítica asimétrica de los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados tri-sustituídos en presencia de un catalizador de complejo de iridio quiral de un ligando de fósforo nitrógeno quiral y un aditivo alcalino, para obtener ácidos carboxílicos quirales que tienen determinada pureza óptica, según el esquema siguiente:

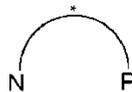


en el que: [Ir] es el catalizador del complejo de iridio del ligando de nitrógeno fósforo quiral;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  son halógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , fenoxi, fenoxi sustituido con alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , fenoxi sustituido con hidroxilo, fenoxi sustituido con alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , fenoxi sustituido con aciloxi  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , fenoxi halogenado, fenoxi sustituido con amino, fenoxi sustituido con (acil  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )amino, fenoxi sustituido con di(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )amino, fenoxi sustituido con acilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , fenoxi sustituido con esterilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , naftiloxi, furiloxi, tieniloxi, benciloxi, aciloxi  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , acilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , esterilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , (acil  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )amino, di(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )amino, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , naftilo, furilo, tienilo respectivamente;  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden ser iguales o diferentes; la posición marcada por el asterisco es el centro quiral;

en el que el catalizador de complejo de iridio del ligando de fósforo nitrógeno quiral tiene la siguiente fórmula estructural:



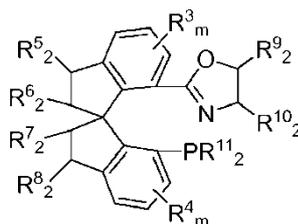
en la que:

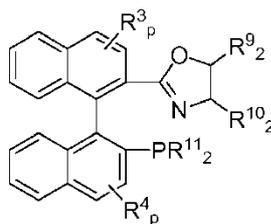


es el ligando nitrógeno fósforo quiral;



es ciclooctadieno; X es halógeno, radical carboxilato  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , radical sulfato, radical borato de tetra(3,5-bistrifluorometilfenilo), radical borato de tetra(pentafluorofenilo), ion tetra(perfluoro-terc-butoxi) aluminio, ion tetra(hexafluoroisopropoxi)aluminio, ion hexafluorofosfato, ion hexafluoroantimonato, ion tetrafluoroborato o ion trifluorometanosulfonato; ligando ciclooctadieno que puede estar sustituido por etileno o norbornadieno; el ligando de fósforo nitrógeno quiral contenido en el catalizador de complejo de iridio del ligando de fósforo nitrógeno quiral tiene la siguiente fórmula estructural:





5 en la que:  $m = 0 \sim 3$ ,  $p = 0 \sim 6$ ;  $R^3$ ,  $R^4$  son H, alquilo  $C_1 \sim C_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , acilo  $C_1 \sim C_8$ , esterilo  $C_2 \sim C_8$ , (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, halógeno, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo, respectivamente;  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes;

10  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  son H, alquilo  $C_1 \sim C_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , acilo  $C_1 \sim C_8$ , esterilo  $C_2 \sim C_8$ , (acil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, di (alquil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, halógeno, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo, respectivamente;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  pueden ser iguales o diferentes;

15  $R^9$ ,  $R^{10}$  son H, alquilo  $C_1 \sim C_8$ , alquilo halogenado, alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , acilo  $C_1 \sim C_8$ , esterilo  $C_2 \sim C_8$ , (acil  $C_1 \sim C_8$ ) amino, di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, halógeno, bencilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di(alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo, respectivamente;  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes;

20  $R^{11}$  es alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo, fenilo sustituido con alquilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con hidroxilo, fenilo sustituido con azufre, fenilo sustituido con alcoxi  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con aciloxi  $C_2 \sim C_8$ , fenilo halogenado, fenilo sustituido con amino, fenilo sustituido con (acilo  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con di (alquil  $C_1 \sim C_8$ )amino, fenilo sustituido con acilo  $C_1 \sim C_8$ , fenilo sustituido con esterilo  $C_2 \sim C_8$ , naftilo, furilo, tienilo;

25 el alquilo  $C_1 \sim C_8$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopentilo, n hexil, isohexilo, neohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, ciclohexilo, n-heptilo, isoheptilo, neoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, cicloheptilo, n-octilo, isooctilo, neooctilo, sec-octilo, terc-octilo o ciclooctilo;

30 el alcoxi  $C_1 \sim C_8$  es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclobutoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, sec-pentiloxi, terc-pentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, neohexiloxi, sec-hexiloxi, terc-hexiloxi, ciclohexiloxi, n-heptiloxi, isoheptiloxi, neoheptiloxi, sec-heptiloxi, terc-heptiloxi, cicloheptiloxi, n-octiloxi, iso-octiloxi, neooctiloxi, sec-octiloxi, terc-octiloxi, ciclooctiloxi;

35 el acilo  $C_1 \sim C_8$  es formilo, acetilo, propionilo, n-butilo, isobutilo, n-valerilo, isovalerilo, sec-valerilo, neovalerilo, n-hexanoilo, isohexanoilo, neohexanoilo, sec-hexanoilo, n-heptanoilo, isoheptanoilo, neoheptanoilo, sec-heptanoilo, n-octanoilo, isooctanoilo, neooctanoilo, sec-octanoilo, 1-ciclopropilformilo, 1-ciclobutilformilo, 1-ciclopentilformilo, 1-ciclohexilformilo, 1-cicloheptilformilo;

40 el aciloxi  $C_2 \sim C_8$  es acetoxilo, propioniloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, n-valeriloxi, isovaleriloxi sec-valeriloxi, neovaleriloxi, n-hexanoiloxi, isohexanoiloxi, neohexanoiloxi, sec-hexanoiloxi, n-heptanoiloxi, isoheptanoiloxi, neoheptanoiloxi, sec-heptanoiloxi, n-octanoiloxi, isooctanoiloxi, neooctanoiloxi, sec-octanoiloxi, 1-ciclopropilacetoxilo, 1-ciclobutilacetoxilo, 1-ciclopentilacetoxilo, 1-ciclohexilacetoxilo, 1-cicloheptilacetoxilo;

45 el esterilo  $C_2 \sim C_8$  es metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, sec-pentiloxicarbonilo, terc-pentiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo, neohexiloxicarbonilo, sec-hexiloxicarbonilo, terc-hexiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, isoheptiloxicarbonilo, neoheptiloxicarbonilo, sec-heptiloxicarbonilo, terc-heptiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo;

50 el alquilo halogenado es un alquilo halogenado que contiene flúor, cloro, bromo o yodo.

2. Procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales, según la reivindicación 1, en el que bajo la protección de argón o nitrógeno, se añaden el catalizador y el sustrato en el tubo interior del reactor, a continuación,

se añaden el aditivo y el disolvente, el reactor se sella y el aire en el reactor se sustituye cuidadosamente por hidrógeno de 3 a 5 veces, después de que el reactor se llena con hidrógeno a la presión deseada, la mezcla se agita hasta el final;

- 5 las condiciones de reacción de hidrogenación catalítica son tales que: el disolvente utilizado es acetato de etilo o alcohol C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>; la cantidad de catalizador es 0,001 ~ 1% molar; la concentración del sustrato es 0001 ~ 10,0 M; el aditivo es uno o varios de isopropilamina, terc-butilamina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), hidruro de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, 10 terc-butóxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de cesio, carbonato de cesio; la temperatura de reacción es de 0 ~ 100 °C; la presión de hidrógeno es 0,1 ~ 10 MPa; el ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado tri-sustituido se agita en el reactor para reaccionar durante 0,5 ~ 48 horas.
- 15 3. Procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales, según la reivindicación 2, en el que el disolvente es acetato de etilo, metanol, etanol o isopropanol.
4. Procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales, según la reivindicación 2, en el que el aditivo es diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio, 20 carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de cesio.
5. Procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales, según la reivindicación 1, en el que los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados tri-sustituidos son:
- 25 ácido  $\alpha$ -metilcinámico;  
 ácido tíglico;  
 ácido (*E*)-2-[3-(3-metoxi-propoxi)-4-metoxifenilmetilen]-3-metil-butírico;  
 ácido  $\alpha$ -metoxicinámico;  
 ácido  $\alpha$ -fenoxi-2-butenoico;
- 30 ácido  $\alpha$ -fenoxicinámico;  
 ácido  $\alpha$ -fenilcinámico.
6. Procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos quirales, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que en las condiciones de reacción de hidrogenación óptimas, la pureza óptica de los ácidos carboxílicos quirales 35 es, como mínimo, del 90% de ee.