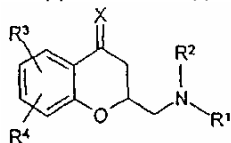


Даний винахід відноситься до похідних хроману формули I



в якій

R¹ означає ацил з 1-6 атомами вуглецю, -CO-R⁵, фенілацетил, феноксіацетил, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 2-йодетоксикарбоніл, карбобензоксикарбоніл, 4-метокси-бензилоксикарбоніл, 9-фторенілметоксикарбоніл або 4-метокси-2,3,6-триметил-фенілсульфоніл,

R² означає H або алкіл з 1-6 атомами вуглецю,

кожен з R³ і R⁴ незалежно один від одного означає H, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, CN, Hal або COOR²,

R⁵ означає феніл, незаміщений або моно- або двозаміщений алкілом з 1-6 атомами вуглецю, OR² або Hal,

X означає H, H або O,

Hal означає F, Cl, Br або I,

та їхні солі,

де N-(хроман-2-ілметил)циклопропанкарбоксамід вилучено.

Крім того, даний винахід відноситься до оптично активних форм, рацематів, енантіомерів, а також гідратів та сольватів, напр., алкоголятів, цих сполук.

Подібні сполуки описані в EP 0 707 007.

Метою даного винаходу стало одержання нових сполук, які можна було б застосовувати, зокрема, як проміжні речовини в синтезі ліків.

Було встановлено, що сполуки формули I та їх солі є важливими проміжними речовинами в процесі виготовлення ліків, зокрема таких, що впливають на центральну нервову систему.

Даний винахід відноситься до похідних хроману формули I та їх солей.

Вище та нижче по тексту, якщо ясно не вказується інше, радикали R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та X мають значення, наведені для формул I та II.

У вищевказаних формулах алкіл має від 1 до 6, переважно 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю та в переважному варіанті означає метил або етил, крім того, пропіл, ізопропіл, а також бутил, ізобутил, втор.-бутил або трет.-бутил. Баціл має від 1 до 6, переважно 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю та представляє собою, зокрема, ацетил, пропіоніл або бутирил.

R² переважно означає H, а також метил, етил або пропіл.

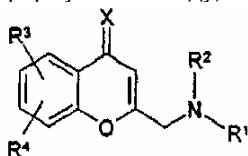
R³ та R⁴ в переважному варіанті представляють собою H.

R⁵ переважно означає, наприклад, феніл, о-, m- або p-толіл, о-, m- або p-гідроксифеніл, о-, m- або p-метоксифеніл, о-, m- або p-фторофеніл. Радикал R¹ представляє собою ацил, -CO-R⁵ або по суті відому захисну групу аміногрупи. Найбільш переважним значенням є ацетил.

Поняття "захисна група аміногрупи" є загальновідомим та відноситься до груп, які можна застосовувати для захисту (блокування) аміногрупи від хімічних реакцій. При цьому ці захисні групи легко відщеплюються після проведення бажаної хімічної реакції в інших положеннях в молекулі. Типовими групами цього типу є, зокрема, незаміщені ацильні, арильні, аралкоксиметильні або аралкільні групи. Оскільки захисні групи аміногрупи відщеплюються після завершення бажаної реакції (або послідовності реакцій), їх природа та розмір не мають особливого значення; проте, перевага віддається групам з 1-20, зокрема 1-8, атомами вуглецю. Поняття "ацильна група" в контексті даного способу та у зв'язку з даними сполуками інтерпретується в самому широкому змісті. Воно відноситься до ацильних груп, які одержують з аліфатичних, араліфатичних, ароматичних або гетероциклічних карбонових кислот або сульфокислот, а також, зокрема, до алкоксикарбонільних, арилоксикарбонільних та, насамперед, аралкоксикарбонільних груп. Як приклади ацильних груп такого типу можна навести алканойл, такий, як ацетил, пропіоніл, бутирил; аралканойл, такий, як фенілацетил; ароїл, такий, як бензоїл або толуїл; арилоксиалканойл, такий, як феноксиацетил; алкоксикарбоніл, такий, як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, БОК (трет.-бутоксикарбоніл), 2-йодетоксикарбоніл; аралкілоксикарбоніл, такий, як КБЗ (карбобензоксикарбоніл, який також позначають "3"), 4-метоксибензилоксикарбоніл, ФМОК (9-флуореніл метоксикарбоніл); арилсульфоніл, такий, як Мтр (4-метокси-2,3,6-триметилфенілсульфоніл). Переважними захисними групами аміногрупи є БОК та Мтр, а також КБЗ або ФМОК.

Сполуки формули I можуть мати один або кілька хіральних центрів і, таким чином, знаходитися в цілому ряді стереоізомерних форм. Формула I включає всі ці форми.

Крім того, даний винахід відноситься до способу одержання похідних хроману формули I по п.1 формули винаходу, а також їх солей, де X означає O, що відрізняється тим, що сполуку формули II

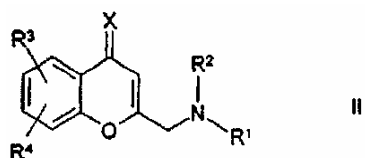


в якій R¹, R², R³, R⁴ мають значення, наведені в п.1, та X означає O,

гідрогенізують за допомогою енантімерно збагаченого каталізатору.

Даний винахід також відноситься до способу одержання похідних хроману формули I по п.1 формули винаходу та їх солей, де

X означає H, H, що відрізняється тим, що сполуку формули II



в якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 мають одне зі значень, наведених в п.1 формули винаходу та $X \in O$, гідрогенізують за допомогою енантімерно збагаченого каталізатору, а потім звичайним способом відновлюють.

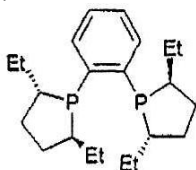
Зокрема, було виявлено, що в результаті гідрогенізації (2-ацетиламінометил)хромен-4-ону з використанням різних енантімерно чистих комплексів родій-дифосфан можна одержувати енантімерно збагачений (2-ацетиламінометил)хроман-4-он.

Також даний винахід відноситься до способу одержання похідних хроману формули I, що відрізняється тим, що енантімерно збагачений каталізатор представляє собою комплекс перехідного металу.

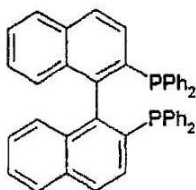
В найбільш переважному варіанті каталізатор є комплексом перехідного металу, який містить метал, що вибирають із групи, куди входять родій, іридій, рутеній та палладій.

Крім того, даний винахід відноситься до способу одержання похідних хроману формули I, що відрізняється тим, що каталізатор представляє собою комплекс перехідного металу з хіральним дифосфановим лігандом.

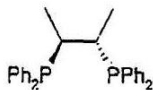
Як приклад можна навести наступні ліганди:



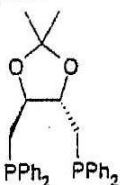
(S) -EtDuphos:



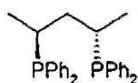
BINAP:



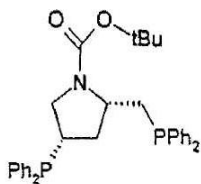
(S,S) -Chiraphos:



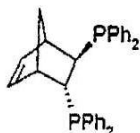
(S,S) -DIOP:



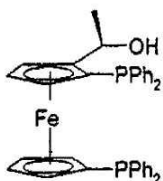
(S,S) -Skewphos (BDPP):



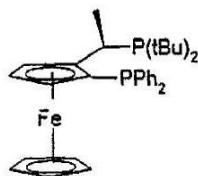
(S,S) -BPPM:



(R,R) -Norphos:



(S,R) -BPPFOH:



(S,R) - PFctBu:

В залежності від вибору енантіомеру ліганду в каталізаторі, тобто або буде це (R)- або (S)-енантіомер, або той, або інший одержують в надлишковій кількості.

Попередниками хіральних лігандов є такі сполуки, як, наприклад, Rh(COD)₂OTf (циклооктадіентрифлат родію), [Rh(COD)Cl]₂, Rh(COD)₂BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, Ir(COD)₂BF₄ або [Ru(COD)Cl]₂.

Сполуки формули I, а також речовини, похідними яких вони є, одержують відомими по суті методами, описаними в літературі (напр., у стандартних роботах, таких, як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie ["Методи органічної хімії"], видавництво Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт), головним чином в умовах, що є відомими та відповідають згаданим реакціям. У цьому випадку також можна скористатися відомими самими по собі варіантами, докладний опис яких тут, однак, не приводиться.

При бажанні, вихідні речовини можна одержати in situ, не виділяючи їх з реакційної суміші, але безпосередньо задіюючи їх в подальших реакціях з одержанням сполук формули I.

В деяких випадках сполуки формули II відомі. Невідомі сполуки можна легко одержати способами, аналогічних способам одержання відомих.

За даним винаходом, сполуку формули II, в якій X означає O, переводять в сполуку формули I, де X є O, з використанням водню в присутності енантіомерно збагаченого каталізатору в інертному розчиннику, такому, як метанол або етанол.

Крім того, прийнятними інертними розчинниками є, наприклад, вуглеводні, такі, як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі, як трихлоретилен, 1,2-дихлороетан, чотирихлористий вуглець, хлороформ або дихлорометан; спирти, такі, як ізопропанол, n-пропанол, n-бутанол або трет.-бутанол; прості ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві ефіри, такі, як етиленглікольмонометилловий або монометилловий ефір (метилгліколь або етилгліколь), етиленглікольдиметилловий ефір (диглім); кетони, такі, як ацетон або бутанон; амідні, такі, як ацетамід, диметилацетамід або диметилформамід (ДМФ); нітрили, такі, як ацетонітрил; сульфоксиди, такі, як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець; нітросполуки, такі, як нітромаган або нітробензол; складні ефіри, такі, як етилацетат. Також можуть застосовуватися суміші перерахованих вище розчинників один з одним або водою.

Час реакції енантіоселективної гідрогенізації, в залежності від умов, складає від декількох хвилин до 14 днів; температура реакції знаходиться в інтервалі від 0 до 150°, як правило, 20-130°.

Звичайно, співвідношення каталізатор/субстрат складає 1:2000-1:50, в найбільш переважному варіанті 1:1000-1:100. В цьому випадку час реакції може знаходитися в діапазоні, наприклад, від 3 до 20 годин. Гідрогенізацію здійснюють при тиску водню 1-200бар, переважно при 3-100бар.

За даним винаходом, сполуку формули II, в якій X означає O, переводять у сполуку формули I, де X є H, вищеописаним методом з використанням водню в присутності енантіомерно збагаченого каталізатору в інертному розчиннику, такому, як метанол або етанол, після чого у відомих умовах впливає конверсія 4-оксигрупи в метиленову групу. Відновлення в переважному варіанті проводять з використанням водню з каталізом перехідним металом (наприклад, шляхом гідрогенізації на нікелевому каталізаторі Ренея або палладію на вугіллі в інертному розчиннику, такому, як метанол або етанол).

Сполуки формули I, в якій R³, R⁴ означають COOалкіл, переводять в сполуки формули I, де R³, R⁴ є COOH, наприклад, з використанням NaOH або KOH у воді, водному ТГФ або водному діоксані при температурах між 0 та 100°.

Радикал R¹ відщеплюють від сполуки формули I - в залежності від того, яку застосовують захисну групу - наприклад, з використанням сильних кислот, переважно ТФУ (трифторооцтової кислоти) або хлорної кислоти, хоча також можна застосовувати інші сильні неорганічні кислоти, такі, як соляна кислота або сірчана кислота, сильні органічні карбонові кислоти, такі, як трихлорооцтова кислота, або сульфокислоти, такі, як бензол- або p-толуолсульфокислоти. Присутність додаткового інертного розчинника можлива, але не завжди необхідна. Прийнятними інертними розчинниками в переважному варіанті є органічні розчинники, наприклад, карбонові кислоти, такі, як оцтова кислота, прості ефіри, такі, як тетрагідрофуран або діоксан, амідні, такі, як диметилформамід, галогенировані вуглеводні, такі, як дихлорометан, крім того, спирти, такі, як метанол, етанол або ізопропанол, а також вода. До того ж, можна використовувати суміші вищевказаних розчинників. ТФУ переважно застосовувати в надлишковій кількості без додавання додаткового розчинника, перхлорну кислоту краще використовувати у формі суміші оцтової кислоти та 70% перхлорної кислоти в співвідношенні 9:1. Як правило, температури реакції знаходяться в діапазоні від приблизно 0 до приблизно 50°C; в переважному варіанті реакція проводиться при температурі в інтервалі 15-30°C.

БОК-групу рекомендується відщеплювати з використанням ТФУ в дихлорометані або за допомогою приблизно 3-5н. соляної кислоти в діоксані при 15-30°.

Відщеплення ацетильної групи здійснюється звичайними методами (P.J. Kocienski, Protecting Groups, вид-во Georg Thieme Verlag, Штутгарт, 1994).

Захисні групи, що можуть відщеплятися методом гідрогенлізу (напр., КБЗ або бензил), можна відщепляти, наприклад, шляхом обробки воднем в присутності каталізатору (напр., благородного металу, такого, як палладій, переважно на носії, як наприклад вугілля). Прийнятними розчинниками в цьому випадку є такі, як зазначені вище, зокрема, наприклад, спирти, такі, як метанол або етанол, або амідні, такі, як ДМФ. Як правило, гідрогенізація проводиться при температурах в діапазоні від приблизно 0 до 100° та тиску в інтервалі між приблизно 1 та 200бар, переважно при 20-30° та 1-10бар.

Основу формули I, з використанням кислоти, можна перевести в відповідну кислотну-адитивну сіль, наприклад, шляхом реакції еквівалентних кількостей основи та кислоти в інертному розчиннику, такому, як етанол, з наступним випарюванням. Придатними для цієї реакції є, зокрема, кислоти, які утворюють

фізіологічно прийнятні солі. Так, можуть використовуватися неорганічні кислоти, напр., сірчана кислота, азотна кислота, галогеноводневі кислоти, такі, як соляна кислота або бромістоводнева кислота, фосфорні кислоти, такі, як ортофосфорна кислота, сульфамінова кислота, далі, органічні кислоти, зокрема, аліфатичні, аліциклічні, араліфатичні, ароматичні або гетероциклічні одно- або багатоосновні карбонові, сульфонові або сірчані кислоти, напр., мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, триметилоцтова кислота, діетилоцтова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, винна кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, метан- або етансульфо кислота, етандисульфо кислота, 2-оксиетансульфо кислота, бензолсульфо кислота, р-толуолсульфо кислота, нафталінмоно- та -дисульфо кислоти, а також лаурилсульфо кислота. Солі фізіологічно неприйнятних кислот, напр., пікрати, можуть використовуватися для виділення та/або очищення сполук формули I.

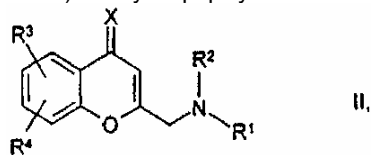
З іншої сторони, з використанням основ (напр., гідроокису або карбонату натрію або калію), сполуки формули I можна переводити в відповідні солі металів, зокрема, солі лужних або лужноземельних металів, або у відповідні амонієві солі.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполук формули I як проміжних речовин в синтезі ліків. Відповідні медикаменти описані, наприклад, в EP 0 707 007.

Таким чином, даний винахід відноситься, зокрема, до застосування сполук формули I по п.1 формули винаходу в синтезі

(R)-2-[5-(4-фторофеніл)-3-піридилметиламінометил]хроману та його солей, що відрізняється тим, що

а) сполуки формули II



в якій

R¹ має одне зі значень, зазначених в п.1 формули винаходу,

R², R³ та R⁴ означають H та X є O,

гідрогенізують за допомогою енантімерно збагаченого каталізатору,

б) тим, що з отриманої в результаті енантімерно збагаченої суміші (R)-та (S)-сполук формули I, в якій

R¹ має одне зі значень, наведених у п.1 формули винаходу,

R², R³ та R⁴ означають H

та X є O,

методом кристалізації одержують енантімерно чисту (R)-сполуку формули I, в якій

R¹ має одне зі значень, зазначених у п.1 формули винаходу,

R², R³ та R⁴ означають H

та X є O,

тим, що

в) енантімерно чисту (R)-сполуку формули I, в якій

R¹ має одне зі значень, наведених у п.1 формули винаходу,

R², R³ та R⁴ означають H та

X є O,

потім відновлюють звичайним методом,

тим, що

г) радикал R¹, де

R¹ має одне зі значень, зазначених у п.1 формули винаходу,

R², R³ та R⁴ означають H та

X представляє собою H, H

відщеплюють від отриманої таким чином (R)-сполуки формули I,

тим, що

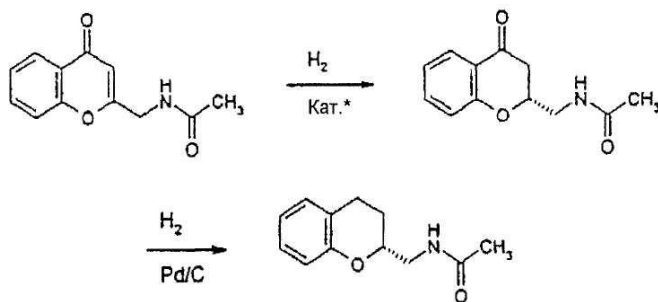
д) отриманий у результаті (R)-(хроман-2-ілметил)амін переводять у його кислотну-адитивну сіль, з якою відомим способом проводять реакцію, одержуючи (R)-2-[5-(4-фторофеніл)-3-піридилметиламінометил]хроман, що в свою чергу, якщо це доцільно, переводять у його кислотну-адитивну сіль, де (R)-енантімер можна також одержати шляхом кристалізації з енантімерно збагаченої (R,S)-суміші після завершення стадії в) або г).

Далі, даний винахід відноситься до застосування сполук формули I як проміжних речовин в синтезі ліків, що впливають на центральну нервову систему.

Усі вищезгадані та зазначені нижче температури приводяться в °C. У нижченаведених прикладах вираз "обробка звичайним методом" означає: у разі потреби, додається вода; якщо необхідно, значення pH суміші стабілізують в інтервалі від 2 до 10, в залежності від сполуки кінцевого продукту; суміш екстрагують етилацетатом або дихлорметаном; органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію та випарюють; і, нарешті, осад очищають методом хроматографії на силікагелі та/або кристалізації. Rf-значення на силікагелі.

Приклади

Експериментальні дані (одержання комплексу, гідрогенізація, аналітичні методи):



Усі реакції проводять в інертних (тобто в безводних та безкисневих умовах реакції).

1. Готування розчину каталізатор/субстрат:

1.1. Приклад:

11,2мг Rh(COD)₂OTf (циклооктадієнтрифлата родію) розчиняють у 5мл метанолу та охолоджують до 0°C. Потім додають охолоджений розчин 1,1екв. бісфосфану (напр., 12,6мг (R,R)-Skewphos) в 5мл метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10хв. комплексний розчин обробляють субстратним розчином з 110мг (2-ацетиламінометил)хромен-4-ону в 10мл метанолу.

1.2. Приклад:

51,4мг [Rh(COD)Cl]₂ розчиняють у 4мл суміші розчинників толуол/метанол 5:1 та обробляють розчином з 5мл толуолу, 1мл метанолу та 1,1екв. бісфосфану (напр., 130,6мг (R)-BINAP). 1мл цього каталітичного комплексного розчину додають до 510,8мг (2-ацетиламінометил)хромен-4-ону, розчиненого в 15мл толуолу та 3мл метанолу.

2. Енантіоселективна гідрогенізація

Розчин каталізатор/субстрат, що підлягає гідрогенізації, заливають в автоклав у протиток захисного газу. Замість використання атмосфери захисного газу кілька разів продувають воднем (атмосфера H₂, 1-5бар). Порції, аналогічні прикладу 1.1., вводять у реакцію строго при кімнатній температурі та тиску водню 5бар. З використанням каталізаторів, аналогічних каталізаторам з прикладу 1.2., найкращих результатів досягають при 50°C та тиску водню 80бар. Як правило, гідрогенізацію завершують через 15 годин.

3. Добір проб та аналітичні методи

Проби відбирають у протиток захисного газу. Комплекс розділяють методом колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат) до визначення енантіомерних надлишків.

Енантіомерний надлишок в продукті гідрогенізації визначають на хіральній стадії ВЕРХ:

Колонка: "Daicel Chiralcel OJ" (внутрішній діаметр x довжину/мм: 4,6x250)

Елюент: n-гексан:i-пропанол = 9:1

Витрата: 0,8мл/хв. (18бар, 28°C)

Виявлення: УФ 250нм

Утримання: R_t(R)=27хв.; R_t(S)=29хв.

В результаті концентрування неочищеного гідрогенізаційного розчину відбувається осадження продукту. Збільшення енантіомерного надлишку визначають методом фракціонованої кристалізації.

4. Подальше відновлення

Після завершення реакції за допомогою палладію на вугіллі проводять одноступінчатий процес відновлення кетогрупи. Отриманий у результаті гомогенної гідрогенізації неочищений кетонів розчин обробляють 10мас.% змоченого водою палладію на вугіллі (напр., 100мг змоченого водою Pd/C на 1г (2-ацетиламінометил)хромен-4-ону) та 1мл крижаної оцтової кислоти. Гідрогенізацію здійснюють при тиску водню 7бар та температурі 50°C протягом 14ч.

5. Обробка й аналітичні методи

Палладій на вугіллі відщеплюють фільтрацією.

Енантіомерний надлишок у продукті гідрогенізації визначають на хіральній стадії ВЕРХ:

Колонка: "Daicel Chiralcel OJ" (внутрішній діаметр x довжину/мм: 4,6x250)

Елюент: n-гексан:i-пропанол = 9:1

Витрата: 0,8мл/хв. (18бар, 28°C)

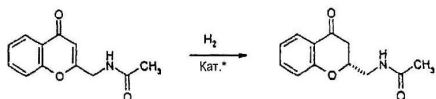
Виявлення: УФ 250нм

Утримання: R_t(R)=25хв.; R_t(S)=27хв.

У процесі відновлення з використанням палладію на вугіллі енантіомерний надлишок залишався без змін.

В результаті концентрування неочищеного гідрогенізаційного розчину відбувається осадження продукту. Збільшення енантіомерного надлишку визначають методом фракціонованої кристалізації.

Енантіоселективність при гомогенній гідрогенізації:



№	Комплекс: метал з аніоном (приєднання)	Розчинник	Тиск	% ен.
1.	18 Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	CH ₂ Cl ₂	1	55 S
2.	13 Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	ТГФ	1	44 S
3.	14 Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	MeOH	1	64 S
4.	15 Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	EE	1	33 S
5.	6 Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	iPrOH	1	20 S
6.	23a Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	MeOH	1	34 S
7.	23b Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	MeOH	1	36 S
8.	23c Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	MeOH	5	45 S
9.	23d Rh-OTf-(R,R)-EtDuphos	MeOH	5	31 S
10.	12 Ru-Cl ₂ -(R)-BINAP (AgOOC ⁺ CF ₃)	iPrOH	5	50 S
11.	19 Rh-ClO ₄ -(S,S)-Chiraphos	iPrOH	1	-
12.	20 Rh-OTf-(S,S)-DIOP	ТГФ	1	пац.
13.	20 Rh-OTf-(S,S)-DIOP	ТГФ	3	3R
14.	21 Rh-OTf-(R,R)-Skewphos	ТГФ	1	-
15.	22b Rh-OTf-(S,S)-BPPM	MeOH	1	7 S
16.	24a Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
17.	24b Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
18.	24c Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	5	63 R
19.	25a Rh-OTf-(R)-BINAR	MeOH	1	1 R
20.	25b Rh-OTf-(R)-BINAR	MeOH	5	пац.
21.	26a Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	1	42 R
22.	26b Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	5	60 R
23.	26c Rh-OTf-(S,S)-Norphos	iPrOH	5	12 R
24.	26d Rh-OTf-(S,S)-Norphos	ТГФ	5	3 R
25.	27a Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	8	64 R
26.	27b Rh-Cl-(S,S)-Norphos	MeOH	8	40 R
27.	27c Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	30	65 R
28.	27d Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	60	64 R
29.	28a Rh-OTf-(R,R)-EtDUPhos	MeOH	10	16 S
30.	28b Rh-OTf-(R,R)-EtDUPhos	MeOH	30	28 S
31.	29a Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	10	55 R
32.	29b Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	30	56 R
33.	37 Rh-ClO ₄ -(S,S)-Chiraphos	MeOH	10	30 R
34.	38 Rh-OTf-(S,S)-DIOP	MeOH	10	пац.
35.	39 Rh-OTf-(R,R)-Skewphos	MeOH	10	46 S
36.	40 Rh-OTf-(S,S)-BPPM	MeOH	10	9 S
37.	41 Ir-Cl-(S,S)-DIOP	MeOH	10	8 R
38.	42 Ir-Cl-(S,S)-DIOP	CH ₂ Cl ₂	10	7 S
0.	43 Ir-CH-(S,S)-DIOP (+I)	MeOH	10	-
1.	44 Ir-Cl-(S,S)-DIOP (+I)	MeOH	30	-
2.	45 Ir-Cl-(S,S)-DIOP (+I +CH ₃ COOH)	MeOH	10	-
3.	46 Ir-OTf-(S,S)-DIOP	MeOH	10	11 R
4.	47 Ir-OTf-(S,S)-DIOP (+I)	MeOH	10	39 R
5.	49 Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	10, ком.т.	57 R
6.	50 Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	10, 50°C	60 R
7.	52 Rh-BF ₄ -(R,S)-PFctB	MeOH	10, 50°C	33 S
8.	54 Rh-Cl-(R)-BINAP	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	91 S
9.	59 Rh-CH-(S,S)-Norphos	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	19 R
10.	62 неочищений 59/Pd/C	Tol:MeOH 5:1	7, 50°C	