



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 313 282**

⑮ Int. Cl.:

C07F 9/48 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

B01J 31/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05701893 .9**

⑯ Fecha de presentación : **14.01.2005**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1725570**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2006**

⑭ Título: **Procedimiento para la producción de catalizadores de transformación asimétrica.**

⑩ Prioridad: **14.01.2004 GB 0400720**

⑬ Titular/es: **Phoenix Chemicals Limited
34 Thursby Road, Croft Business Park
Bromborough, Wirral CH62 3PW, GB**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

⑭ Inventor/es: **Chen, Wei-Ping y
Whittall, John**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

⑭ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 313 282 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

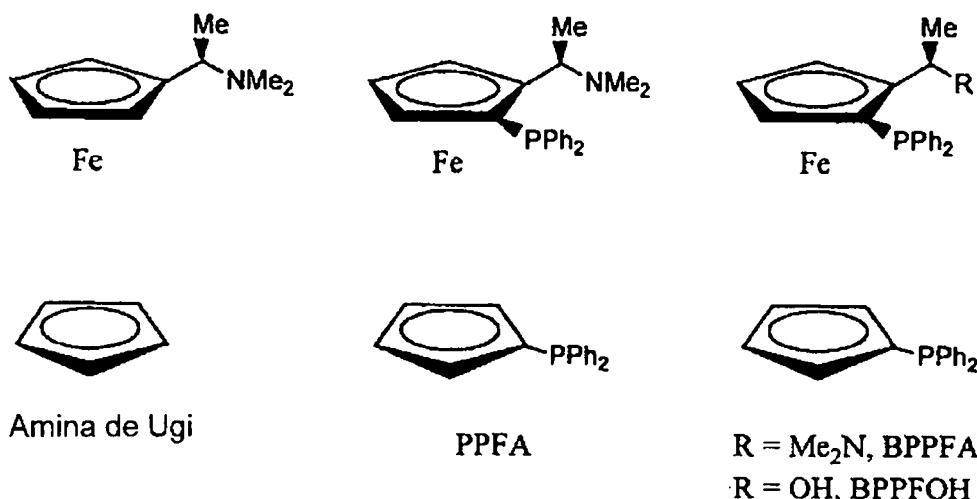
Procedimiento para la producción de catalizadores de transformación asimétrica.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de catalizadores de transformaciones asimétricas, en especial a un procedimiento para la producción de ligandos fosfina y arsina con un centro quiral en el fósforo o arsénico, según sea el caso. Se ha encontrado que estos ligandos son útiles en una extensa variedad de reacciones de transformación asimétrica, incluidas las reacciones de hidrogenación y de formación de enlaces carbono-oxígeno y carbono-nitrógeno. El procedimiento según la invención puede ser aplicable a la producción de catalizadores quirales 10 que contienen sistemas de anillo aromáticos en general, y es especialmente útil en la producción de ligandos de fosfina y arsina basados en metaloceno. La invención se refiere también a catalizadores quirales producidos por el procedimiento según la invención, y al uso de esos catalizadores en reacciones de transformación asimétrica.

15 El documento WO-A-03/031456 describe un procedimiento para fabricar ligandos capaces de formar complejos metálicos, así como ciertos intermedios para la fabricación de dichos ligandos.

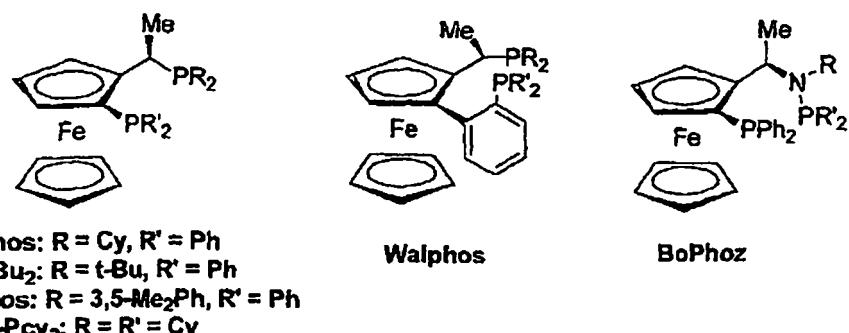
20 Butler *et al.*, en *Organometallics* 1985, 5, 1320-1328, describen la síntesis de ciertos compuestos de ferroceno a través de reacciones de litiación, incluida la preparación de un derivado de terc-butilclorofenilfosfina ferroceno.

25 La introducción de ferroceno como estructura central de los ligandos de difosfina fue realizada por Kumada y Hayashi, basándose en el trabajo pionero de Ugi, relacionado con la síntesis de metalocenos enantiopuros sustituidos¹. A continuación, se muestra una serie de estos ligandos:

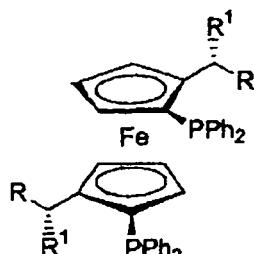


55 Ppfa, así como bppfa y bppfoh demostraron ser ligandos eficaces para la catálisis de una variedad de transformaciones asimétricas. Desde este punto de partida, se han desarrollado en años recientes numerosos ligandos de bisfosfina quirales basados en ferroceno, con una serie de variaciones estructurales.

Determinados tipos de ligandos conocidos muestran quiralidad tanto planar como de carbono:

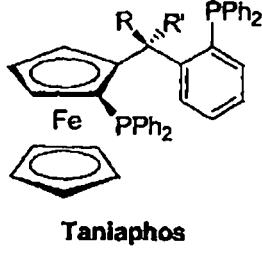
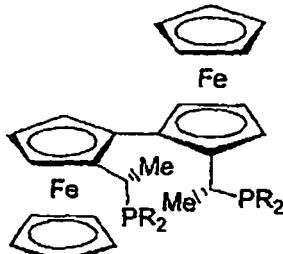


5



10

Mandyphos (FERRIPHOS)

1a: R = H, R' = NMe₂
1b: R = OMe, R' = H

TRAP

Togni y Spindler² han comunicado una clase de bisfosfinas basadas en ferroceno que carecen de simetría C₂: los ligandos del tipo Josiphos. Los ligandos Josiphos tienen un extenso uso comercial, habiendo demostrado su eficacia en la hidrogenación catalizada por Rh de α -acetamidocinamato, itaconato dimetílico y β -cetoésteres. Debido a que los dos grupos fosfina se introducen en etapas consecutivas en el ligando, con elevados rendimientos, hay disponibles diversos ligandos con propiedades estéricas y electrónicas muy diferentes. Los ligandos han sido aplicados ya en tres procedimientos de producción³, diversos procedimientos piloto y muchas otras síntesis adicionales. Por ejemplo, PPF-tBu₂, un ligando de tipo Josiphos con un grupo di-(terc-butil)-fosfino, se ha utilizado como ligando en la hidrogenación asimétrica para la síntesis comercial de (+)-biotina⁴. Otro ejemplo destacable es la aplicación de Xyliphos en la hidrogenación catalizada por Ir de iminas, para la síntesis del herbicida (S)-metolaclor⁵.

Bophoz⁶ es una combinación de una fosfina y una aminofosfina, y se prepara en tres etapas a partir de ppfa, con elevados rendimientos globales. El ligando es estable al aire y eficaz para la hidrogenación de enamidas, itaconatos y derivados de α -cetoácidos. Tal como se ha observado para varios ligandos que forman quelatos de siete miembros, es posible alcanzar grandes actividades y se ha informado de TONs de hasta 10.000. Todavía, no se ha establecido el alcance total de esta clase de ligandos modulares.

Knochel^{7,8} ha desarrollado una clase de ligandos de 1,5-difosfina que carecen de simetría C₂ y están basados en ferroceno, Taniaphos. En comparación con los ligandos Josiphos, Taniaphos posee un anillo fenilo adicional, insertado en la cadena lateral de la amina Ugi. Taniaphos ha proporcionado excelentes resultados en la hidrogenación asimétrica catalizada por Rh y Ru. La configuración de la posición α de Taniaphos juega un papel importante y sus enantioselectividades y actividades. Taniaphos 1b con una configuración α S da lugar a enantioselectividades y actividades mayores que 1a con configuración α R en una extensa gama de transformaciones asimétricas.

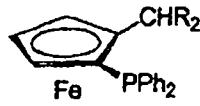
Weissensteiner y Spindler⁹ han comunicado una serie de ligandos de 1,5-difosfina, basados en ferroceno, estructuralmente diferentes: Walphos. Al igual que Josiphos, Walphos es modular y también está formado por la amina Ugi. Se muestra prometedor para la hidrogenación enantioselectiva de olefinas y cetonas.

Mandyphos es una versión bidentada de ppfa con simetría C₂, en la que, además de los restos PPh₂, se pueden utilizar R y R' para ajustar con precisión la funcionalidad del ligando¹⁰. Aún no se ha explorado el alcance de esta familia de ligandos, pero los resultados preliminares indican elevadas enantioselectividades para la hidrogenación, catalizada por Rh, de enamidas, itaconatos y acetatos de enol.

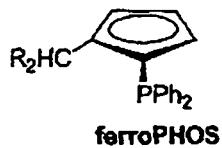
Los ligandos TRAP desarrollados por Ito¹¹ forman metalociclos de 9 miembros. Sin embargo, no está claro si el isómero cis, presente en pequeñas cantidades, o el isómero trans, mayoritario, es el responsable de la actividad catalítica. Hasta la fecha, sólo se han analizado algunos pocos fragmentos PR₂ diferentes, pero es evidente que la elección de R afecta fuertemente al rendimiento catalítico. Los complejos Rh funcionan mejor a presiones muy bajas de 0,5 ± 1 bar, y reducen eficazmente los derivados de indol, las enamidas y los derivados del ácido itacónico.

Otra clase de ligandos conocidos exhibe únicamente quiralidad planar:

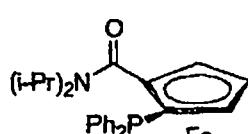
55



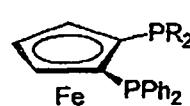
60



ferroPHOS



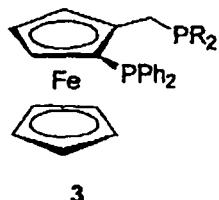
JAFAphos



2

65

5



10

Kang¹² informó sobre la simetría C_2 de FerroPHOS con quiralidad únicamente planar. Los ligandos FerroPHOS son estables al aire y muy eficaces para la hidrogenación asimétrica de diversos derivados de deshidroaminoácidos (hasta 99% ee).

15

Jendralla¹³ ha desarrollado otra difosfina quirala planar con simetría C_2 , JAFAPhos. JAFAPhos ofreció resultados excelentes en la hidrogenación asimétrica, la alquilación alílica, acoplamiento cruzado de Grignard y reacciones de aldol.

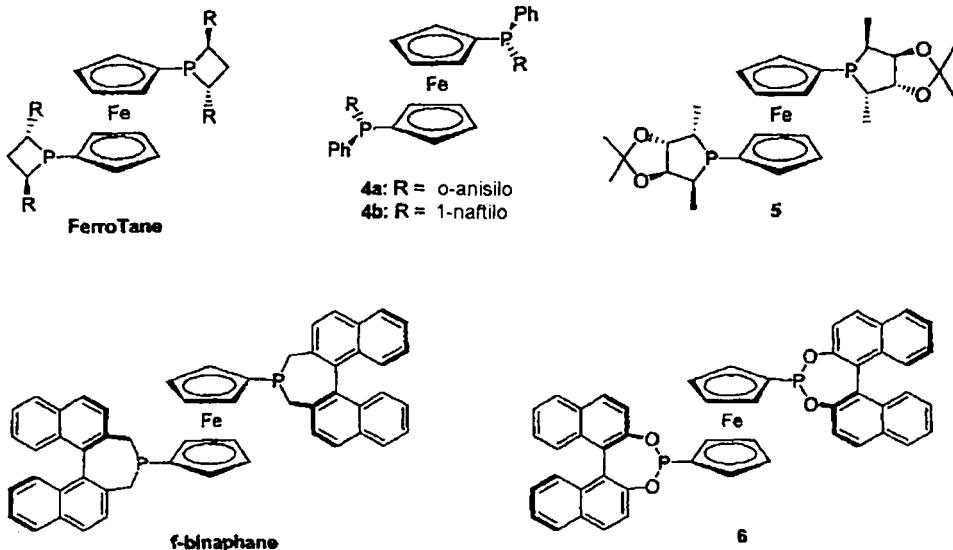
20

Kagan¹⁴ informó sobre ligandos de bifósforo 2 y 3, quirales planos, basados en ferroceno, y se han alcanzado excesos enantioméricos (ee's) de hasta 95% en la hidrogenación asimétrica de itaconato dimetílico con el uso de estos ligandos como catalizadores.

25

Otra clase de ligandos de difosfina conocidos exhiben quiralidad sólo en los átomos de fósforo:

25



50

La síntesis de 1,1'-bis(fosfoetano)-ferrocenos quirales (FerroTANE) ha sido comunicada, independientemente, por Marinetti¹⁵ y Buck¹⁶. FerroTANE se ha aplicado con éxito en la hidrogenación catalizada por Rh de itaconatos y (E)- β -(acilamino)-acrilatos¹⁷.

55

Mezzetti¹⁸ y van Leeuwen¹⁹ han informado, independientemente, sobre bisfosfinas de ferrocenilo P-quirales 4a y 4b. Estos dos ligandos han mostrado excelentes enantioselectividades (hasta 99% ee) para la hidrogenación asimétrica de derivados de α -deshidroaminoácidos.

60

Zhang ha informado acerca de un ligando de 1,1'-bis(fosfolanil)-ferroceno 5 con sustituyentes de cetal en las posiciones 3 y 4²⁰. El ligando ha mostrado enantioselectividades excelentes en la hidrogenación de derivados de β -deshidroaminoácidos. Los grupos cetal del ligando son importantes para lograr la elevada enantioselectividad, dado que el correspondiente ligando sin grupos cetal proporciona ee's sólo moderados. Zhang ha desarrollado, igualmente, un ligando de 1,1'-bis(dinaftofosfepinil)-ferroceno, f-binaphane, que se ha aplicado con éxito en la hidrogenación catalizada con Ir de aril-iminas acíclicas²¹.

65

Reetz ha desarrollado un ligando 6 de bisfosfonita, basado en ferroceno y derivado de binaftol²², que ha mostrado excelentes enantioselectividades en la hidrogenación catalizada por Rh de itaconatos y derivados de α -deshidroaminoácidos.

Otra clase de ligandos conocidos exhibe quiralidad tanto planar como de fósforo:

5

10

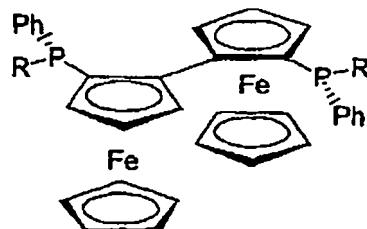
15

20

25

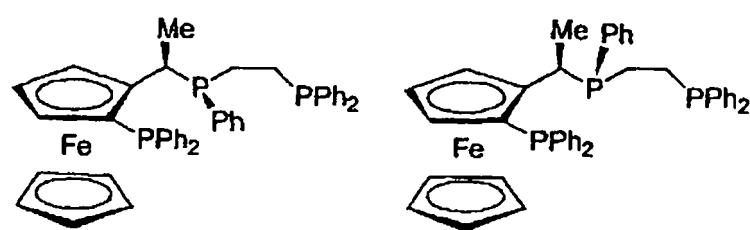
30

35



7a: R = 1-naftilo

7b: R = 2-bifenililo



(R)_c-(S)Fe-(S)p-12

(R)_c-(S)Fe-(R)p-12

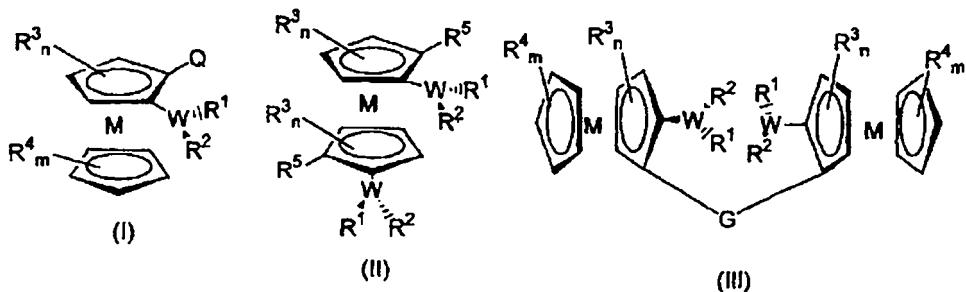
En su solicitud en tramitación WO 2005/068477, los presentes inventores describen ligandos que tienen la Fórmula 40 (I), (II) o (III):

45

50

55 en las que R¹⁻⁵, W, Q, n, m y G se definen de manera diversa, y un procedimiento para fabricar esos ligandos. Sin embargo, el procedimiento descrito en ese documento ha demostrado ser más aplicable, por lo general, a la producción de varios ligandos quirales.

De acuerdo con la presente invención, se ofrece un procedimiento para la producción de ligandos quirales, que 60 comprende proporcionar un material de partida de la Fórmula (A):



65

en donde X* es un centro director quiral o aquiral; y



(A)

es un grupo arilo mono- o policíclico o cicloalquilo, opcionalmente sustituido; llevar a cabo la ortolitación del sustrato; hacer reaccionar el sustrato ortolitiado con una fosfina o arsina sustituida en R^1 para formar un compuesto intermedio; convertir el compuesto intermedio en un compuesto que tiene un grupo fosfina o arsina de la fórmula $-WR^1R^{1*}$, en la que W es P o As, R^1 y R^{1*} son diferentes entre sí y se seleccionan, de forma independiente, de alquilo, alcoxi, 5 alquilamino sustituido y no sustituido, de cadena ramificada o lineal, cicloalquilo sustituido y no sustituido, cicloalcoxi sustituido y no sustituido, cicloalquil-amino sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, ariloxi carbocíclico sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heteroariloxi sustituido y no sustituido, 10 arilamino carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilamino sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, de forma independiente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y opcionalmente o, si es necesario, convertir X^* en un agrupamiento diferente para producir un ligando quiral.



15 es, en un procedimiento de este tipo según la invención, un anillo aromático (opcionalmente, sustituido adicionalmente) de un compuesto metaloceno. También se proporciona según la invención un procedimiento para la producción de ligandos quirales, que comprende ofrecer un material de partida de la Fórmula (A):



(A)

20

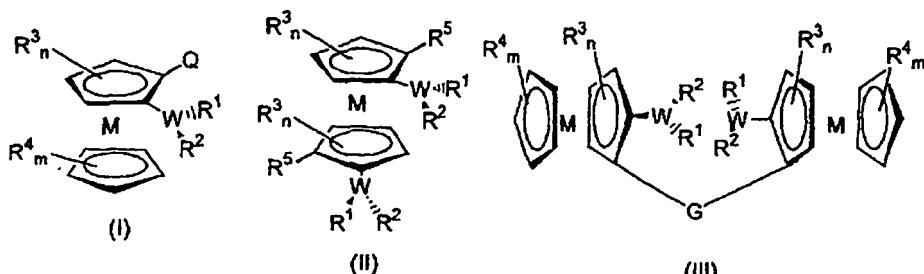
en la que X^* es un grupo director quiral o aquiral; y



25

es un grupo arilo mono- o policíclico o cicloalquilo, opcionalmente sustituido; llevar a cabo la ortolitación del sustrato; hacer reaccionar el sustrato ortolitiado con una fosfina o arsina sustituida en R^1 , en donde R^1 se selecciona de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en los que el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, de forma independiente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y, a continuación, con un compuesto portador en R^{1*} de un reactivo de Grignard, u organolitio, en donde R^{1*} es diferente de R^1 y se selecciona de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, de forma independiente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y, opcionalmente o si es necesario, convertir X^* es un agrupamiento diferente para producir un ligando quiral; con la excepción de que el ligando quiral no es un ligando de la Fórmula (I), (II) o (III):

40



45

50

en donde R^{1-5} , W, Q, n, m y G son como se han definido en el documento GB0400720.9.

55



es, en un procedimiento de este tipo según la invención, un anillos aromático (opcionalmente, sustituido adicionalmente) de un compuesto metaloceno.

60

El procedimiento según la invención se puede utilizar en la producción de ligandos de fosfina o arsina que tienen hasta tres elementos de quiralidad; quiralidad planar, quiralidad en fósforo (o arsénico) y, opcionalmente, quiralidad en carbono.

65

En la siguiente descripción, se hará referencia, por conveniencia, a procedimientos para la producción de ligandos de fosfina. Es necesario entender que aun cuando los procedimientos para producir ligandos de fosfina son procedimientos preferidos de acuerdo con la invención, los correspondientes procedimientos para producir ligandos de arsina se encuentran también dentro del alcance de la invención.

ES 2 313 282 T3

De manera similar, cuando el ligando quiral obtenido por el procedimiento según la invención es un ligando de metaloceno, se prefieren procedimientos para producir ligandos basados en ferroceno, pero se pueden usar otros metales adecuados en los ligandos de metaloceno obtenidos por el procedimiento según la invención y, en consecuencia, en este documento se hace referencia, en general, a metalocenos.

5

La invención ofrece, adicionalmente, ligandos quirales obtenidos por el procedimiento según la invención. Ejemplos de tales ligandos incluyen ligandos de fosfina basados en metaloceno con quiralidad planar, de fósforo y de carbono.

10 La invención ofrece, adicionalmente, ligandos quirales (diferentes de los de la Fórmula (I), (II) o (III)) obtenidos por el procedimiento según la invención. Ejemplos de tales ligandos incluyen ligandos de fosfina basados en metaloceno con quiralidad planar, de fósforo y de carbono.

15 Los ligandos obtenidos por el procedimiento según la invención tienen ventajas particulares sobre los ligandos del arte anterior, porque la provisión de hasta tres quiralidades permite al diseñador de un ligando una mayor amplitud de visión que la que ha sido posible hasta ahora para diseñar ligandos con un fin particular.

20 La introducción de la quiralidad de fósforo puede reforzar la discriminación quiral producida por el catalizador cuando se puede alcanzar una marcha entre la quiralidad planar, la quiralidad de carbono y la quiralidad de fósforo. Un catalizador coincidente puede proporcionar un ee elevado, y uno que no lo sea puede dar un ee bajo.

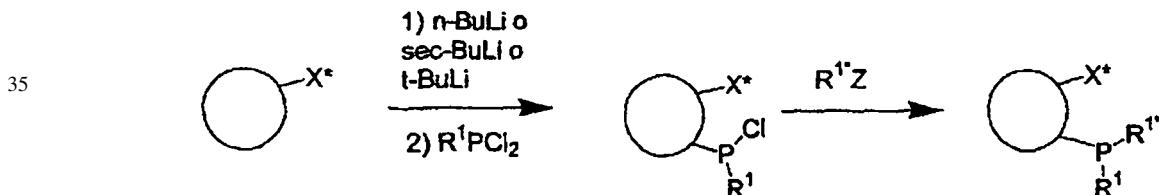
De acuerdo con la invención, se proporciona también un complejo de metal de transición que contiene un metal de transición coordinado con el ligando producido por el procedimiento según la invención. El metal es, preferentemente, un metal del Grupo VIb o del Grupo VIII.

25

Preferentemente, X^* es un grupo director orto.

La síntesis de fosfinas quirales de fósforo se puede llevar a cabo de acuerdo con la invención, utilizando un grupo director *ortho* apropiado, por ejemplo, según el esquema siguiente:

30

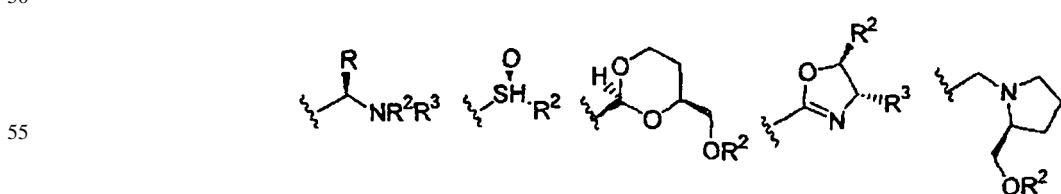


En donde

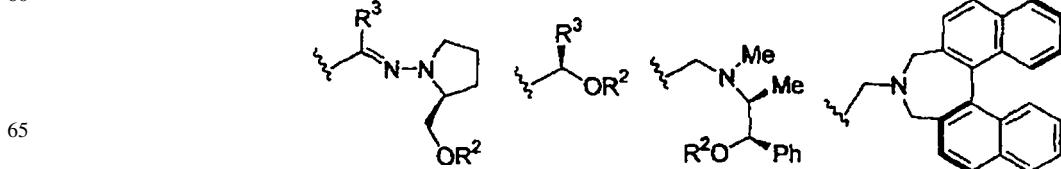
45

es un grupo arilo mono- o policíclico o cicloalquilo, opcionalmente sustituido, y donde $R^{1*} Z$ es una especie organo-alcalina o un reactivo de Grignard. Ejemplos de grupos directores quirales adecuados:

50



60



En donde R, R² y R³ se seleccionan, de forma independiente, de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, de forma independiente, de azufre, nitrógeno y oxígeno.

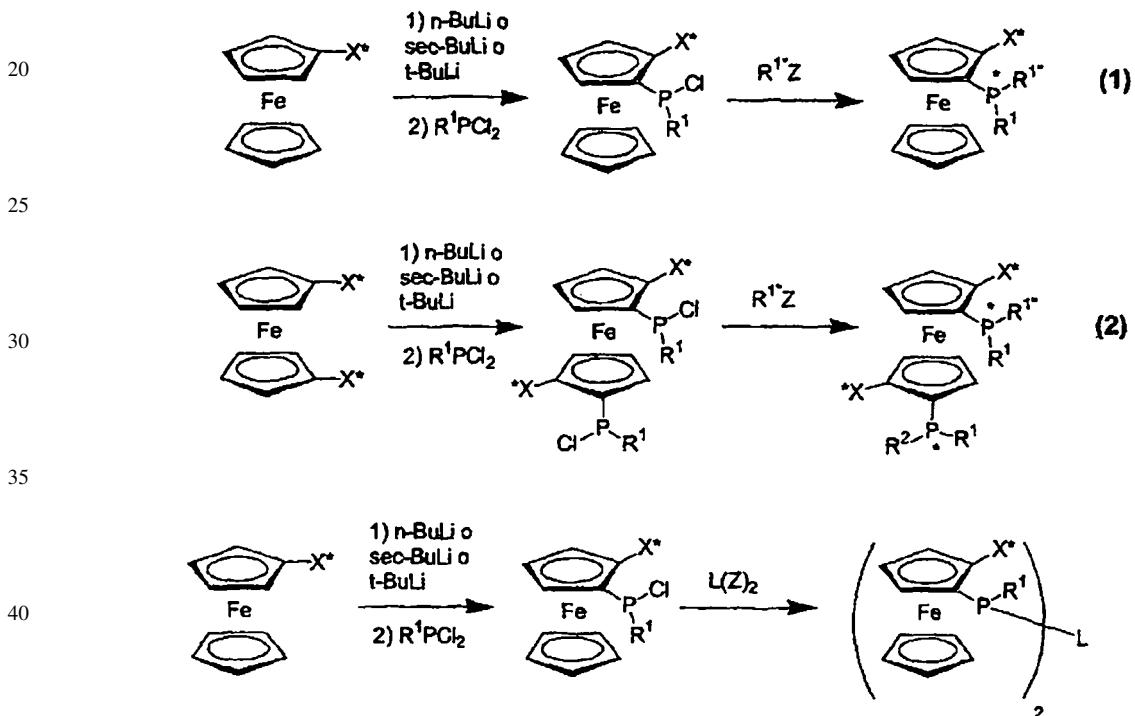
5

○

10 es, en un procedimiento de este tipo según la invención, un anillo aromático (opcionalmente, sustituido adicionalmente) de un compuesto metaloceno.

Y en donde

15 Por ejemplo, la síntesis de fosfinas quirales de fósforo, basadas en ferroceno, se puede llevar a cabo usando un grupo director *ortho* quiral apropiado, por ejemplo, según los esquemas siguientes:



Ejemplos de grupos directores quirales adecuados son los anteriormente especificados, en los que, en relación con el esquema 3, L es un enlazador. Por ejemplo, L se puede seleccionar de ferroceno, éteres difenílicos, xantenos, 2,3-benzotiofenos, 1,2-benceno, succinimidas y muchos otros. De forma conveniente, estos enlazadores dianiónicos pueden estar formados a partir de un precursor di-halo correspondiente, por ejemplo:

Ciertos enlazadores dianiónicos adecuados se pueden representar de la forma siguiente:

Sin embargo, el ferroceno es un enlazador preferido según la presente invención.

55 (Es posible utilizar esquemas similares para sintetizar las correspondientes arsinas y otros metalocenos, y pueden ser aplicables a otros sistemas de anillo. Asimismo, por motivos de conveniencia, estos esquemas se ilustran con sustratos basados en ferroceno, pero también pueden ser aplicables a otros sustratos de base aromática).

60 Por consiguiente, la invención proporciona un método para preparar un ligando de fosfina quiral de fósforo, que comprende ofrecer un sustrato mono- o poliaromático o cicloalquilo, opcionalmente sustituido, provisto de un sustituyente director quiral o aquiral en al menos un anillo, y someter ese sustrato a una etapa de ortolitación antes de convertir, subsiguientemente, el sustrato ortolitiado en un grupo fosfina que tiene la fórmula -PR^{1R}1* o PR¹L, en donde L es un enlazador como se ha definido anteriormente, y donde R¹ y R^{1*} son diferentes entre sí y se seleccionan, de manera independiente, de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en los que el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, de forma independiente, de azufre, nitrógeno y oxígeno, y opcionalmente, o si es necesario, convertir el sustituyente director en un grupo quiral o en un grupo quiral diferente.

ES 2 313 282 T3

Por lo tanto, la invención proporciona un método para preparar un ligando de fosfina con quiralidad de fósforo, que comprende ofrecer un sustrato basado en metaceno que tiene un sustituyente director quiral o aquiral en al menos un anillo, y someter el metaceno sustituido a una etapa de ortolitación antes de convertir, subsiguentemente, el sustrato ortolitiado a un grupo fosfina que tiene la fórmula - PR^1R^{1*} o PR^1L , donde L es un enlazador como se ha definido anteriormente, y en donde R^1 y R^{1*} son diferentes entre sí y se seleccionan, de forma independiente, de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno y, opcionalmente, o si es necesario, convertir el sustituyente director en un grupo quiral o en un grupo quiral diferente.

La invención proporciona igualmente un método para preparar un ligando de arsina, con quiralidad de arsénico, que comprende proporcionar un sustrato mono- o poliaromático o cicloalquilo opcionalmente sustituido, que tiene un sustituyente director quiral o aquiral en al menos un anillo, y someter el sustrato a una etapa de ortolitación antes de convertir, subsiguentemente, el sustrato ortolitiado a un grupo arsina que tiene la fórmula - AsR^1R^{1*} o AsR^1L , donde L es un enlazador como se ha definido anteriormente, y en donde R^1 y R^{1*} son diferentes entre sí y se seleccionan, de forma independiente, de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno y, opcionalmente, o si es necesario, convertir el sustituyente director en un grupo quiral o en un grupo quiral diferente.

La invención proporciona asimismo un método para preparar un ligando de arsina con quiralidad de arsénico, que comprende ofrecer un sustrato basado en metaceno, que tiene un sustituyente director quiral o aquiral en al menos un anillo, y someter el metaceno sustituido a una etapa de ortolitación antes de convertir, subsiguentemente, el sustrato ortolitiado a un grupo arsina que tiene la fórmula AsR^1R^{1*} o AsR^1L , donde L es un enlazador como se ha definido anteriormente, y en donde R^1 y R^{1*} son diferentes entre sí y se seleccionan, de forma independiente, de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno y, opcionalmente, o si es necesario, convertir el sustituyente director en un grupo quiral o en un grupo quiral diferente.

A continuación, se describirán de manera más particular los métodos según la invención para preparar ligandos quirales.

Por ejemplo, uno de tales métodos comprende proporcionar un sustrato de la Fórmula (A):



(A)

en donde



es un grupo arilo mono- o policíclico o cicloalquilo, opcionalmente sustituido; X^* es un grupo director quiral y se selecciona, preferentemente, del grupo como se ha definido anteriormente; llevar a cabo la ortolitación del sustrato; hacer reaccionar el sustrato ortolitiado con una halofosfina o haloarsina sustituida en R^1 , donde R^1 se selecciona de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y seguidamente con un reactivo de Grignard o un compuesto organo-alcalino (preferentemente, organolitio) portador de R^{1*} , en donde R^{1*} es diferente de R^1 , y que se selecciona de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y opcionalmente convertir X^* en un agrupamiento diferente para producir un ligando quiral.



es, en uno de tales procedimientos según la invención, un anillo aromático (opcionalmente, sustituido adicionalmente) de un compuesto metaceno.

Otro método comprende proporcionar un compuesto de la Fórmula (A):

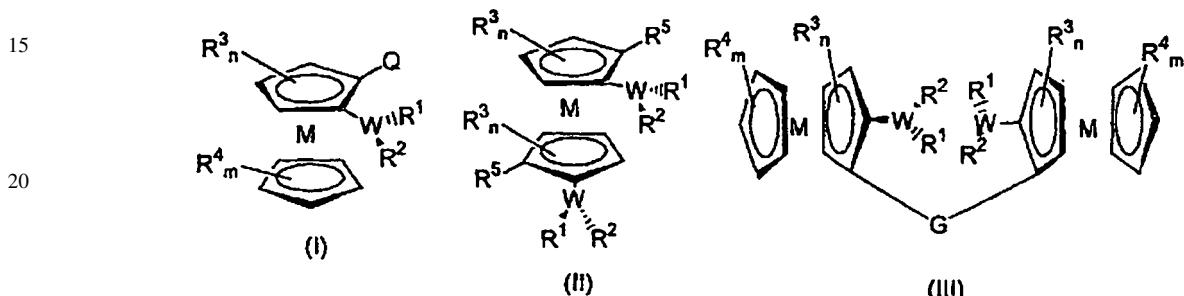


(A)

en donde



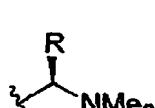
5 es un grupo arilo mono- o policíclico o cicloalquilo, opcionalmente sustituido; X* es un grupo director quiral y se selecciona, preferentemente, del grupo como se ha definido anteriormente; llevar a cabo la ortolitación del sustrato; hacer reaccionar el sustrato ortolitiado con una halofosfina o haloarsina sustituida en R¹, en donde R¹ se selecciona de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y seguidamente con un reactivo de Grignard o un compuesto organo-alcalino (preferentemente, organolítio) portador de R^{1*}, en donde R^{1*} se selecciona de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y opcionalmente convertir X* en un agrupamiento diferente para producir un ligando quiral; con la excepción de que el ligando quiral no es ligando de la Fórmula (I), (II) o (III):



en donde R^{1-5} , W, Q, n, m y G son como se han definido en el documento GB0400720.9.

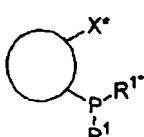
30 es, en uno de tales procedimientos según la invención, un anillo aromático (opcionalmente, sustituido adicionalmente)

Horizon X* is a high-energy field and has been studied in detail in Ref. [1].

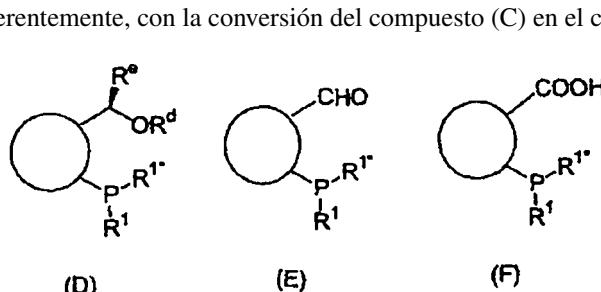


40 La etapa de ortolitación es, preferentemente, una etapa de mono-ortolitación que utiliza n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio. El compuesto de monolitio resultante se hace reaccionar, preferentemente, *in situ* con una diclorofosfina de la fórmula R^1PCl_2 , seguido de una reacción con un reactivo organometálico de la fórmula R^1Z , en donde R^1 y R^{1*} son como se han definido anteriormente; Z es Li o MgY en donde Y es un haluro.

45 Estas etapas se pueden llevar a cabo para obtener un compuesto quiral de fósforo con la fórmula (C) (en donde el o los anillos aromáticos o cicloalifáticos) está/n opcionalmente sustituido(s):



55 (C)



ES 2 313 282 T3

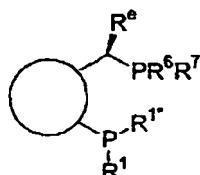
en donde R^d es un grupo acilo, R^e se selecciona de hidrógeno, alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno, y R^1 , R^{1*} son como se han definido anteriormente;

5

y, a continuación:

hacer reaccionar el compuesto D con una fosfina secundaria de la fórmula R^6R^7PH , en donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes, y se seleccionan de forma independiente de alquilo, alcoxi, alquilamino de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, cicloalcoxi sustituido y no sustituido, cicloalquilamino sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, ariloxi carbocíclico sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heteroariloxi sustituido y no sustituido, arilamino carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilamino sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno, para obtener la difosfina que combina quiralidad planar, de fósforo y de carbono, que tiene la fórmula G:

20



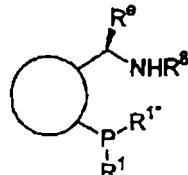
(G)

30

o:

hacer reaccionar el compuesto D con una amina de la fórmula R^8NH_2 , donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno, para obtener el compuesto H:

40



(H)

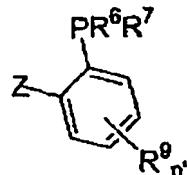
45

o;

50

hacer reaccionar el compuesto D con una amina de la fórmula J:

55



(J)

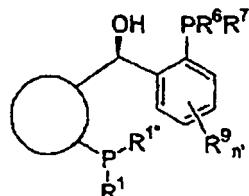
60

en donde R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente, R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; en donde R^{10} , R^{11} son iguales o diferentes, y se seleccionan, de forma independiente, de hidrógeno, alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo

ES 2 313 282 T3

sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno, n' es 0 a 4, y Z es MgY (donde Y es un haluro) o Li, para obtener el compuesto K:

5



(K)

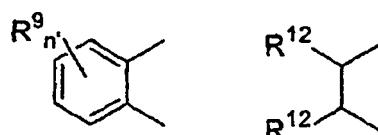
10

15

o;

20 hacer reaccionar el compuesto D con una amina de la fórmula $H_2N-R^*-NH_2$ o $H_2N-R^{**}-NH_2$, en donde R^* y R^{**} se seleccionan del grupo consistente en:

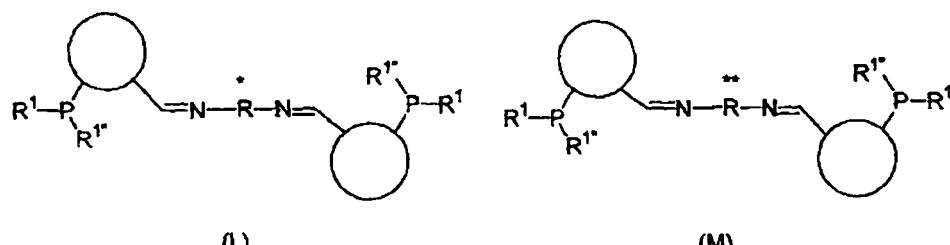
25



30

en donde R^9 es como se ha definido anteriormente; R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; o $(R^{12})_2$ es $-(CH_2)_{m'}-$, n' es 0 a 4; y m' es 1 a 8, para obtener los compuestos L y M:

35



40

(L)

(M)

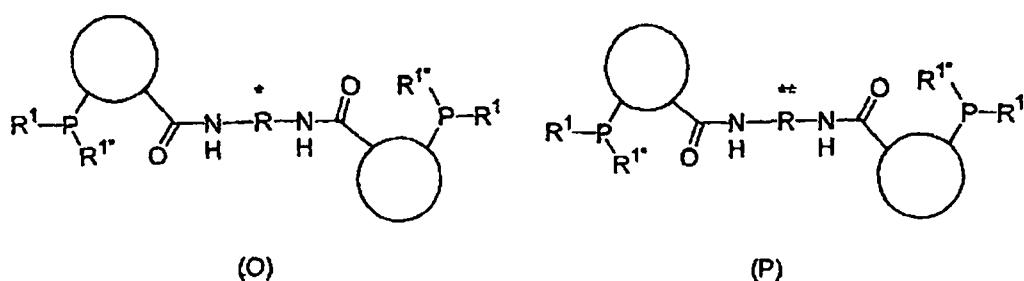
50

o;

hacer reaccionar el compuesto E con una amina de la fórmula $H_2N-R^*-NH_2$ o $H_2N-R^{**}-NH_2$, en donde R^* y R^{**} son como se han definido anteriormente, para obtener los compuestos O y P:

55

60



65

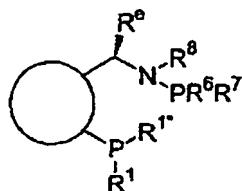
(O)

(P)

ES 2 313 282 T3

El compuesto H se puede hacer reaccionar con una halofosfina de la fórmula R^6R^7PY , en donde R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente, e Y es cloro, bromo o yodo, para obtener el compuesto Q:

5



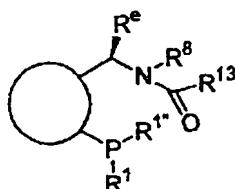
10

(Q)

15

De manera alternativa, el compuesto H se puede hacer reaccionar con un derivado ácido de la fórmula $R^{13}CDY$, en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno, e Y es un haluro, un sulfato, un imidazol, $R^{13}COO^-$ o hidrógeno, para obtener el compuesto R:

20



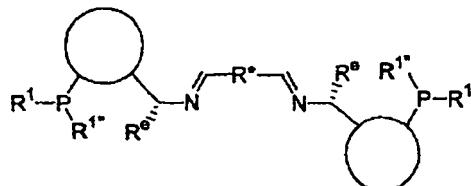
25

(R)

30

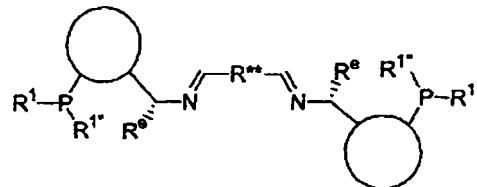
De manera alternativa, el compuesto H (en el cual R^8 es hidrógeno) se puede hacer reaccionar con un aldehído de la fórmula $OHC-R^*-CHO$ u $OHC-R^{**}-CHO$, en donde R^* y R son como se han definido anteriormente, para obtener los compuestos de las Fórmulas S y T:

40



45

(S)

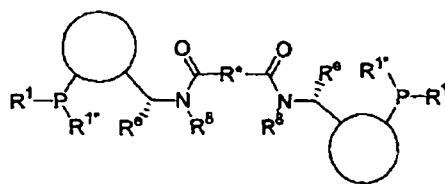


(T)

50

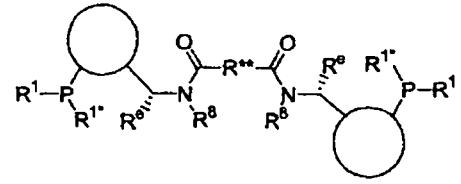
De forma alternativa, el compuesto H se puede hacer reaccionar con un derivado ácido de la fórmula $YOC-R^*-COY$ y $YOC-R^{**}-COY$, en donde R^* , R^{**} e Y son como se han definido anteriormente, para obtener los compuestos de las Fórmulas U y V:

55



60

(U)



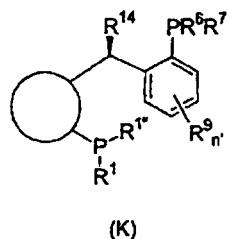
(V)

65

ES 2 313 282 T3

El compuesto K se puede convertir en el compuesto X:

5

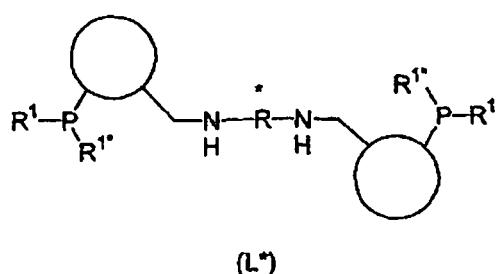


10

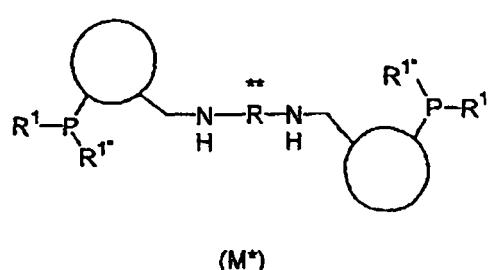
en donde R^{14} se selecciona de OR^{10} , SR^{10} , NHR^{10} y $NR^{10}R^{11}$, en donde R^{10} , R^{11} son como se han definido anteriormente.

15 Los compuestos L, M, O, P, S, T, U y V pueden ser reducidos para obtener los correspondientes compuestos L^* , M^* , O^* , P^* , S^* , T^* , U^* y V^*

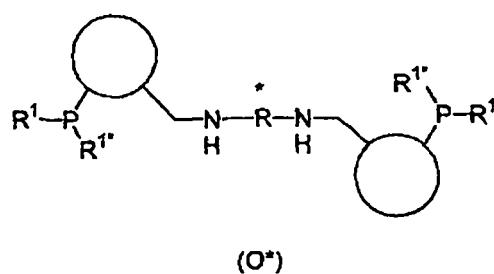
20



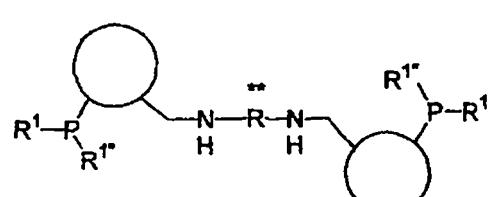
25



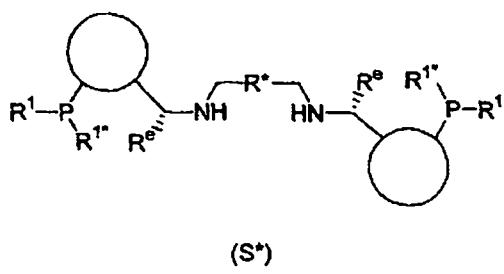
30



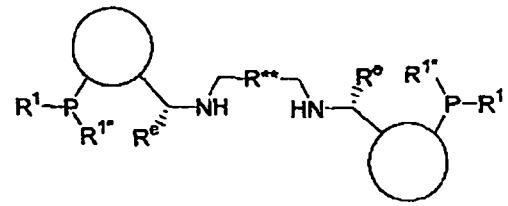
35



40

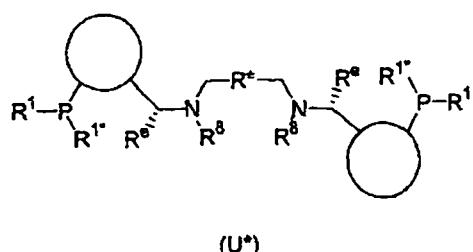


45

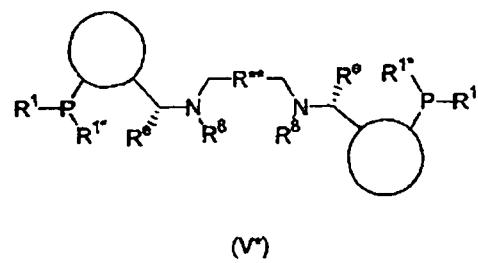


50

55



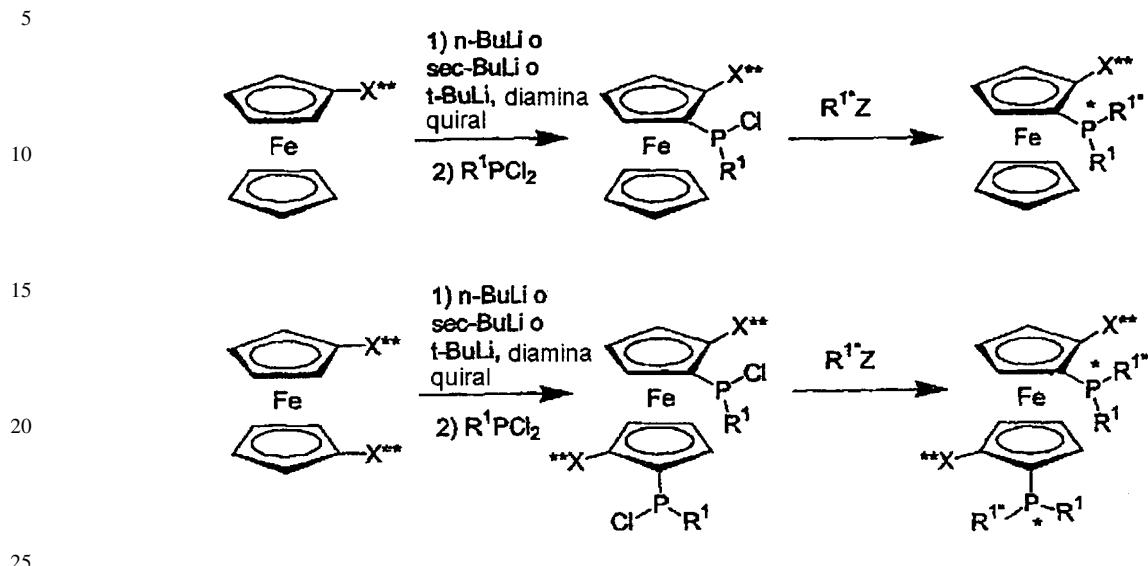
60



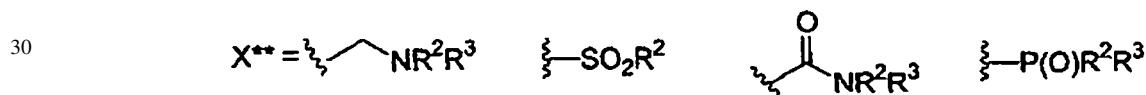
65

ES 2 313 282 T3

La síntesis de fosfinas basadas en metaloceno quirales en fósforo se puede llevar a cabo también utilizando ortolitación enantioselectiva (más abajo se muestran los sustratos basados en ferroceno, e ilustran los sustratos aromáticos y cicloalifáticos, por lo general en relación con el procedimiento según la invención):

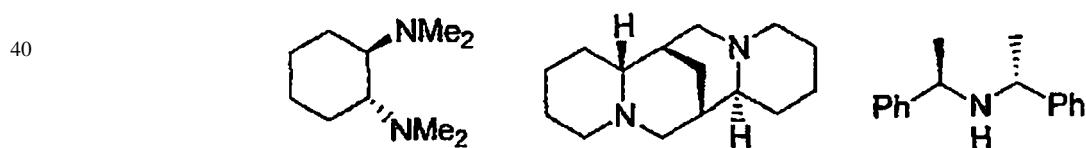


Ejemplos de grupos directores quirales:



(en donde R² y R³ son como se han definido anteriormente).

Diaminas quirales apropiadas incluyen:

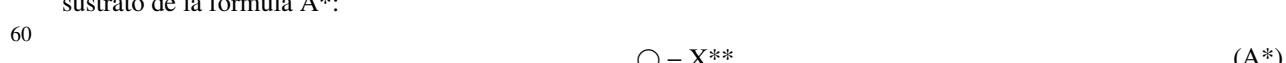


Por lo tanto, la invención proporciona un método para preparar un ligando de difosfina quiral que comprende un sustrato basado en metaloceno, que tiene un sustituyente director aquiral en uno o ambos anillos, y someter el metaloceno sustituido a una etapa de ortolitación enantioselectiva antes de convertir, subsiguientemente, el sustrato ortolitiado en una fosfina quiral de fósforo.

50 Mientras que, bajo determinadas circunstancias, puede ser preferible utilizar un compuesto quiral auxiliar (tal como la diamina quiral) en la etapa de ortolitación, cuando se deseé la síntesis directa de un producto quiral (en exceso enantiomérico) también es posible realizar la ortolitación de un auxiliar quiral de este tipo y, a continuación, resolver la mezcla de productos enantiómeros al final de la síntesis.

55 (Este método es aplicable también a las arsinas).

De este modo, un método según la presente invención para preparar ligandos quirales, comprende proporcionar un sustrato de la fórmula A*:



en donde

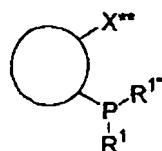


es un grupo arilo mono- o policíclico o cicloalquilo, opcionalmente sustituido;

ES 2 313 282 T3

- en donde X^{**} es un grupo director quiriral y, preferentemente, es como se ha definido anteriormente; y someter el compuesto a una mono-ortolitiación enantioselectiva, usando n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio en presencia de una amina terciaria homoiracial, y hacer reaccionar *in situ* el compuesto de mono-litio quirial resultante con una diclorofosfina de la fórmula R^1PCl_2 , seguido por la reacción con un reactivo organometálico de la fórmula $R^{1*}M$, en donde R^1 y R^{1*} son como se han definido anteriormente; M es Li o MgX , en donde X es un haluro, para obtener un compuesto quiral de fósforo de la fórmula C^* :

10



15

(C^*)

- 20 y, opcionalmente o si es necesario, convertir el compuesto C^* en el ligando quiral deseado.

Un método de acuerdo con la invención para preparar un ligando quiral basado en ferroceno comprende proporcionar un compuesto de la Fórmula B^* :

25



30

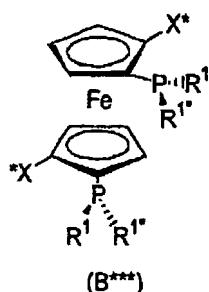


35

(B^*)

- 40 en donde X^* es como se ha definido anteriormente; y someter el compuesto a una bis-ortolitiación usando n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio, y hacer reaccionar *in situ* el compuesto de bis-litio con una diclorofosfina de la fórmula R^1PCl_2 , seguida de la reacción con un reactivo organometálico de la fórmula R^1Z , en donde R^1 y R^{1*} es Li o MgX , en donde X es un haluro, para obtener un compuesto quiral de fósforo con la fórmula B^{***} :

45



50

(B^{***})

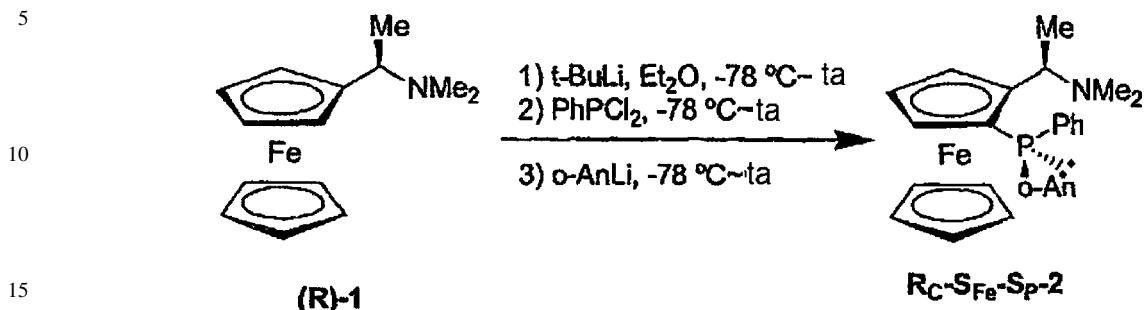
- 55 y, opcionalmente o si es necesario, convertir el compuesto B^{***} en el ligando quiral deseado.

60 A continuación, la invención se ilustrará de manera más particular haciendo referencia a los Ejemplos siguientes.

65

Ejemplo 1

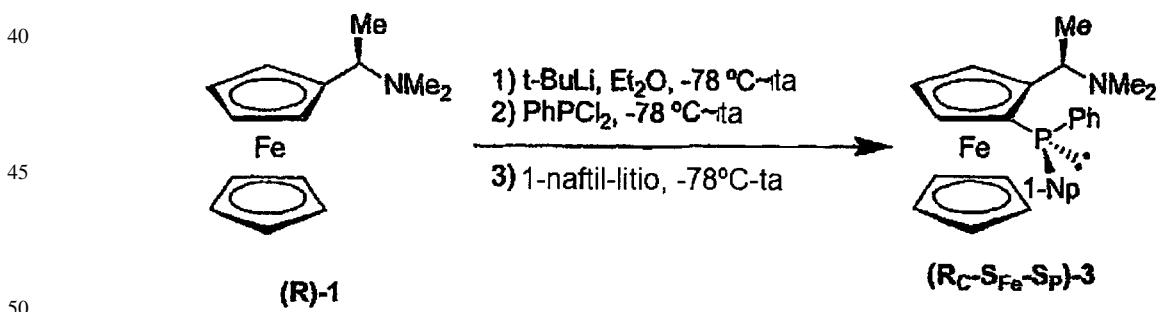
(R_C, S_{Fe}, S_P)-2-[(1-N,N-dimetilamino)etil]-1-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]ferroceno [(R_C, S_{Fe}, S_P)-2-]



20 A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferrocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (3,86 g, 15 mmol) en Et₂O (50 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (9,7 ml, 16,5 mmol) durante 10 min, por medio de una jeringa a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó diclorofenilfosfina (2,24 ml, 16,5 mmol) en una única porción. Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó lentamente, por medio de una cánula, una solución de (2-metoxi)fenil-litio [preparada a partir de 2-bromo-anisol (3,32 g, 17,7 mmol) y una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (20,8 ml, 35,4 mmol) en Et₂O (90 ml) a -78°C]. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc-Et₃N = 85:10:5) para dar el compuesto del título (6,50 g, 92%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,29 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); 1,80 (s, 6H); 3,91 (s, 3H); 3,97 (s, 6H, solapamiento); 4,11 (m, 1H); 4,25 (t, 1H, *J* = 2,2 Hz); 4,37 (br. s, 1H); 6,87 (m, 1H); 6,94 (dd, 1H, *J* = 8,3 y 6,7 Hz); 7,12-7,23 (m, 6H); 7,31 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -38,82. La configuración absoluta de (R_c, S_{Fe}, S_P)-2 se determinó por análisis de difracción de rayos X de un cristal único.

35 Ejemplo 2

(R_c, S_{Fe}, S_P) -2-[(1-N,N-dimetilamino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_P) -3]

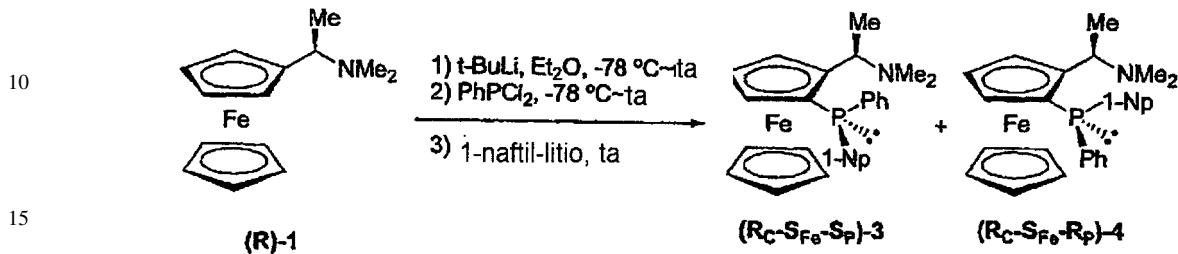


55 A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferrocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (5,15 g, 20 mmol) en Et₂O (60 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (12,94 ml, 22 mmol) durante 10 min a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (2,99 ml, 22 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó lentamente, por medio de una cánula, una solución de 1-naftil-litio [preparada a partir de 1-bromonaftaleno (5,38 g, 26 mmol) y una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (30,6 ml, 52 mmol) en Et₂O (120 ml) a -78°C]. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado, y el residuo se purificó por cromatografía (Si₂O, hexano-EtOAc, Et₃N = 90:6:4) para dar el compuesto del título (8,75 g, 89%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,33 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); 1,91 (s, 6H); 3,59 (s, 5H); 4,00 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,26 (t, 1H, *J* = 2,2 Hz); 4,38 (m, 1H); 7,13~7,2 (m, 5H); 7,39 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz); 7,43-7,54 (m, 2H); 7,60~7,63 (m, 1H); 7,87 (dd, 2H, *J* = 9,7 y 9,2 Hz); 9,33 (dd, 1H, *J* = 7,6 y 7,0 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -38,73.

Ejemplo 3

(R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[(1-*N,N*-dimetilamino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -3] y (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-[(1-*N,N*-dimetilamino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -4]

5



20 A una solución de (R)-*N,N*-dimetil-1-ferrocenil-*etilamina* [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (1,29 g, 5 mmol) en Et_2O (15 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (3,2 ml, 5,5 mmol) durante 10 min a través de una jeringa a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó diclorofenilfosfina (0,75 ml, 5,5 mmol) en una sola porción. Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Seguidamente, se agregó a la mezcla una solución de 1-naftil-litio [preparada a partir de 1-bromonaftaleno (1,35 g, 6,5 mmol) y una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (7,6 ml, 13 mmol) en Et_2O (30 ml) a -78°C, por medio de una cánula a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano-EtOAc-Et₃N = 85:10:5) para dar el compuesto del título (2,21 g, 90%) en forma de mezcla de dos isómeros. La relación de (R_c, S_{Fe}, S_p) -3 a (R_c, S_{Fe}, S_p) -4 es de aproximadamente 5:1. Dado que (R_c, S_{Fe}, S_p) -4 es insoluble en hexano frío y (R_c, S_{Fe}, S_p) -3 es muy soluble en hexano frío, los dos isómeros se pueden separar fácilmente por cristalización en hexano. (R_c, S_{Fe}, S_p) -4: RMN ¹N ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,25 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); 1,60 (s, 6H); 3,88 (br. s, 1H); 4,00 (s, 5H); 4,16 (m, 1H); 4,29 (t, 1H, *J* = 2,2 Hz); 4,42 (br. s, 1H); 7,16 ~7,19 (m, 1H); 7,28 ~7,29 (m, 5H); 7,32~7,35 (m, 1H); 7,59~7,63 (m, 2H); 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz); 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz); 8,45 (m, 1H). RMN ³¹P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -31,36. La configuración absoluta de (R_c, S_{Fe}, S_p) -4 se determinó por análisis de difracción de rayos X de cristal único.

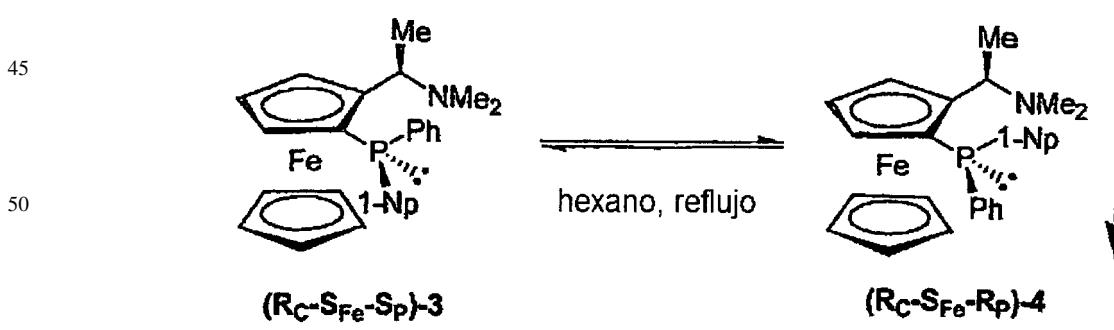
25

30

35

Ejemplo 4

40 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-[(1-*N,N*-dimetilamino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -4]



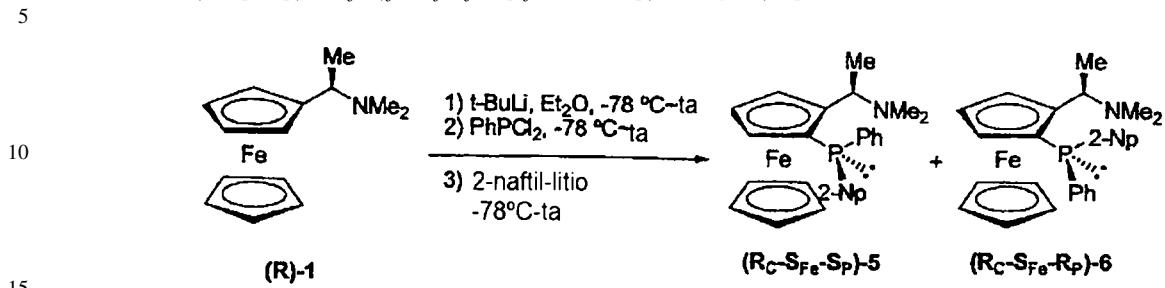
Una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -3 (491 mg, 1,0 mmol) en hexano (5 ml) se sometió a refluxo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con hexano frío para dar (R_c, S_{Fe}, S_p) -4 puro.

60

65

Ejemplo 5

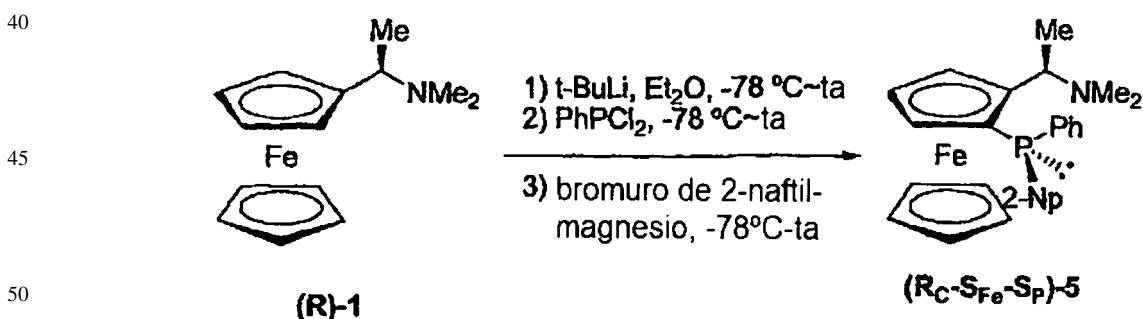
(R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[$(1-N,N\text{-dimetilamino})\text{etyl}$]-1-[$(2\text{-naftil})\text{fenilfosfino}$]-*ferroceno* [(R_c, S_{Fe}, S_p) -5] y (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-[$(1-N,N\text{-dimetilamino})\text{etyl}$]-1-[$(2\text{-naftil})\text{fenilfosfino}$]-*ferroceno* [(R_c, S_{Fe}, S_p) -6]



A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferrocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (2,57 g, 5 mmol) en Et₂O (15 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (6,4 ml, 11 mmol) durante 10 min, a través de una jeringa a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó diclorofenilfosfina (1,5 ml, 11 mmol) en una sola porción. Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó una suspensión de 2-naftil-litio [preparada a partir de 2-bromonaftaleno (2,69 g, 13 mmol) y una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (15,2 ml, 26 mmol) en Et₂O (60 ml) a -78°C, por medio de una cánula a -78°C. La mezcla se calentó durante la noche a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc-Et₃N = 85:10:5) para dar el compuesto del título (4,42 g, 90%) en forma de mezcla de dos isómeros. La relación de (Rc, S_{Fe}, S_P)-5 a (Rc, S_{Fe}, S_P)-6 es de aproximadamente 5:1. La cristalización fraccionaria en hexano dio (Rc, S_{Fe}, S_P)-5 (3,10 g, 63%) y (Rc, S_{Fe}, S_P)-6 (687 mg, 14%). (Rc, S_{Fe}, S_P)-5: RMN ¹N (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,28 (d, 3H, J = 6,2 Hz); 1,80 (s, 6H); 3,90 (br. S, 1H); 3,92 (s, 5H); 4,20 (m, 1H); 4,22 (t, 1H, J = 2,2 Hz); 4,38 (br. s, 1H); 7,18 ~ 7,26 (M, 5H); 7,48 (m, 2H); 7,58 (ddd, 1H; J = 8,4, 5,6 y 1,6 Hz); 7,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,83 (m, 2H); 8,18 (d, 1H, J = 9,5 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -20,88. (Rc, S_{Fe}, S_P)-6: RMN ¹N (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,27 (d, 3H, J = 5,7 Hz); 1,76 (s, 6H); 3,90 (br. s, 1H); 3,96 (s, 5H); 4,18 (m 1H); 4,29 (t, 1H, J = 2,2 Hz); 4,41 (br. s, 1H); 7,29 (ddd, 1H, J = 8,3, 7,0 y 1,6 Hz); 7,34 (m, 3H); 7,39 (m, 2H); 7,59 ~ 7,67 (m, 5H); 7,74 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -20,57.

Ejemplo 6

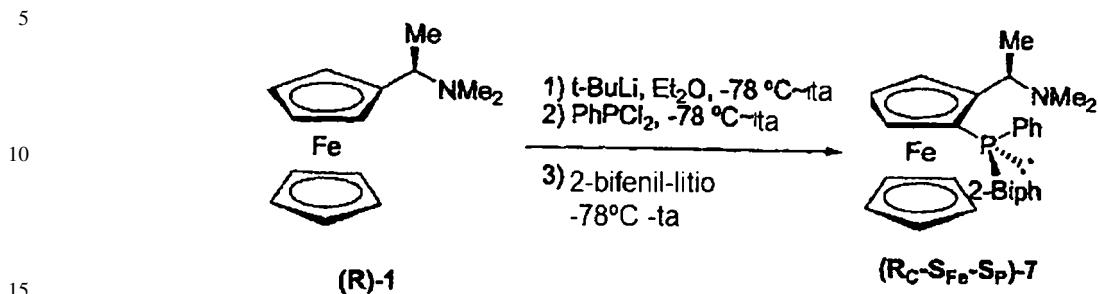
(R_c , S_{Fe} , S_P)-2-[*(1-N,N*-dimetilamino)etil]-1-[*(2-naftil)fenilfosfino*]ferroceno [(R_c , S_{Fe} , S_P)-5]



55 A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferenocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (2,06 g, 8 mmol) en Et₂O (15 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (6,0 ml, 9 mmol) durante 10 min a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (1,22 ml, 9 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó, por medio de una cánula, una solución de bromuro de 2-naftil-magnesio [preparada a partir de 2-bromonaftaleno (2,20 g, 10,6 mmol) y magnesio (258 mg, 10,6 mmol) en Et₂O (20 ml) a -78°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml). Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (Si₂O, hexano-EtOAc, Et₃N = 85:10:5) para dar el compuesto del título (3,42 g, 87%) en forma de un único diastereoisómero. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,28 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); 1,80 (s, 6H); 3,90 (br. s, 1H); 3,92 (s, 5H); 4,20 (m, 1H); 4,22 (t, 1H, *J* = 2,2 Hz); 4,38 (br. s, 1H); 7,18 ~ 7,26 (m, 5H); 7,48 (m, 2H); 7,58 (ddd, 1H, *J* = 8,4, 5,6 y 1,6 Hz); 7,79 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,83 (m, 2H); 8,18 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -20,88.

Ejemplo 7

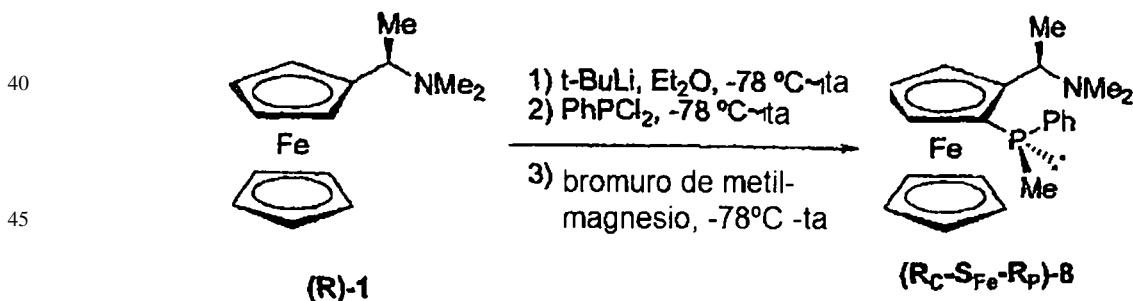
(R_c, S_{Fe}, S_P) -2-[(1-*N,N*-dimetilamino)etil]-1-[(2-bifenil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_P)-7]



20 A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferrocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (2,57 g, 10 mmol) en Et₂O (20 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (7,33 ml, 11 mmol) durante 10 min a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (1,50 ml, 11 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó, por medio de una cánula, una suspensión de 2-bifenil-litio [preparada a partir de 2-bromo-bifenilo (2,24 ml, 13 mmol) y una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (17,3 ml, 26 mmol) en Et₂O (30 ml) a -78°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (Si₂O, hexano-EtOAc, Et₃N = 85:10:5) para dar el compuesto del título (4,87 g, 94%) en forma de un único diastereoisómero. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,25 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); 1,85 (s, 6H); 3,69 (s, 5H); 3,76 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,29 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz); 4,32 (m, 1H); 7,10 ~ 7,19 (m, 5H); 7,31 (m, 1H); 7,37 ~ 7,48 (m, 5H), 7,64 (m 1H); 7,69 (m, 1H); 7,71 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -32,96.

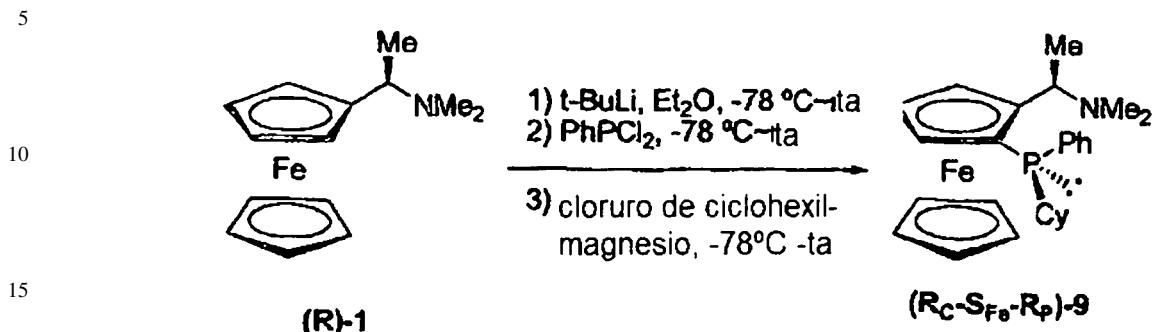
Ejemplo 8

35 $(R_c, S_{Fe}, S_P)\text{-}2\text{-}f(1\text{-}N,N\text{-}dimetilamino)etil\text{-}1\text{-}(metilfenilfosfino)ferroceno\text{ }[(R_c, S_{Fe}, R_P)\text{-}8]$



50 A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferrocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (2,57 g, 10 mmol) en Et_2O (20 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (7,33 ml, 11 mmol) durante 10 min a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (1,50 ml, 11 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó, a través de una jeringa, una solución 3,0 M de MeMgBr en Et_2O (4,0 ml, 12 mmol) a -78°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con una solución saturada de NH_4Cl (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con Et_2O (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (Si_2O , hexano-EtOAc, $\text{Et}_3\text{N} = 85:10:5$) para dar el compuesto del título (3,36 g, 89%) en forma de un aceite de color rojo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400,13 MHz): δ 1,24 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 1,56 (d, 3H, $J = 4,4$ Hz); 1,72 (s, 6H); 4,07 (m, 1H); 4,13 (s, 5H); 4,30 (m, 1H), 4,34 (m, 2H); 7,14 ~ 7,20 (m, 3H); 7,30 ~ 7,37 (m, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz): 6-4.3.47.

Ejemplo 9

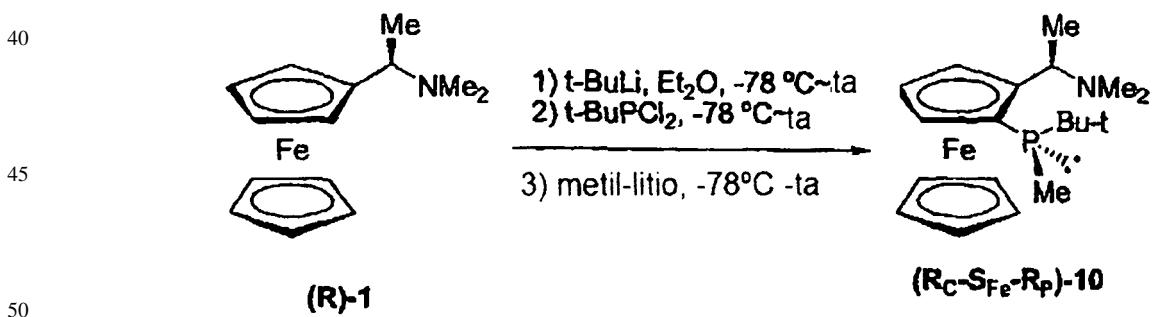
 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[*(1-N,N*-dimetilamino)etil]-1-(ciclohexilfenilfosfino)ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -9]

20 A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferrocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (2,57 g, 10 mmol) en Et_2O (20 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (7,35 ml, 11 mmol) durante 10 min a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (1,50 ml, 11 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó, a través de una jeringa, una solución 2,0 M de cloruro de ciclohexil-magnesio en Et_2O (6,0 ml, 12 mmol) a -78°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguío con una solución saturada de NH_4Cl (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con Et_2O (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (Si_2O , hexano-EtOAc, Et_3N = 90:5:5) para dar el compuesto del título (4,09 g, 92%) en forma de un aceite de color rojo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,16 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 1,19 ~ 2,03 (m, 11H); 1,50 (s, 6H); 3,99 (m, 1H); 4,11 (s, 5H); 4,30 (m, 1H), 4,32 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,37 (m, 1H); 7,12 ~ 7,150 (m, 3H); 7,18 ~ 7,23 (m, 2H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -14,86.

25

30

35 Ejemplo 10

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[*(1-N,N*-dimetilamino)etil]-1-[metil(terc-butil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -10]

55 A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-ferrocenil-etilamina [(R)-amina de Ugi, (R)-1] (1,29 g, 5 mmol) en Et_2O (15 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (3,7 ml, 5,5 mmol) durante 10 min a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de terc-butildiclorofosfina (875 mg, 5,5 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla se agregó, a través de una jeringa, una solución 1,6 M de metil-litio en Et_2O (3,75 ml, 6,0 mmol) a -78°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado, y el residuo se purificó por cromatografía (Si_2O , hexano-EtOAc, Et_3N = 90:5:5) para dar el compuesto del título (1,54 g, 86%) en forma de un aceite de color rojo. RMN 1H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 1,09 (d, 9H, J = 12,0 Hz); 1,27 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 1,45 (d, 3H, J = 3,3 Hz); 2,08 (s, 6H); 3,92 (m, 1H); 4,10 (s, 5H); 4,28 (m 3H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ -6,47.

60

Ejemplo 11

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-(1-acetoxifenil)-1-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -11]

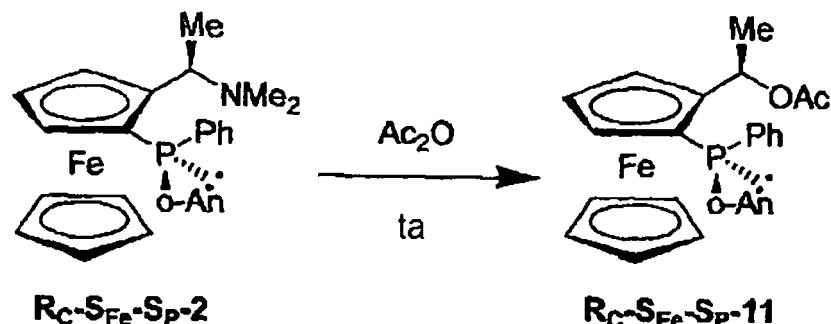
5

10

15

20

25



35

40

45

50

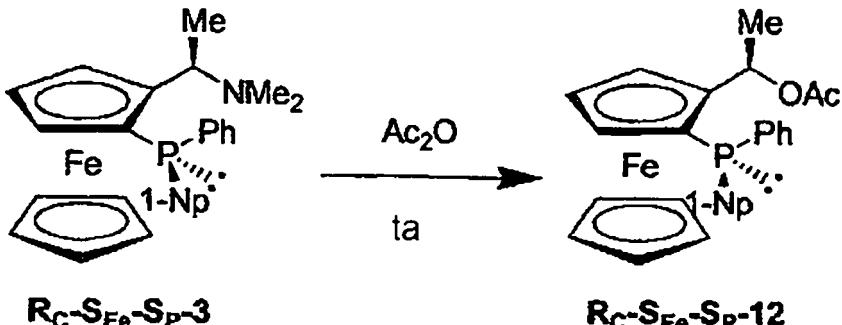
55

60

65

Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -2 (1,18 g, 2,5 mmol) en anhídrido acético (10 ml) durante 60 h a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida (<1 Torr, <30°C) para dar el compuesto del título (1,21 g, 100%) en forma de sólido de color amarillo, que es suficientemente puro para ser usado en la siguiente reacción. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,19 (s, 3H); 1,64 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 3,92 (m, 1H); 4,07 (s, 5H); 4,34 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 7,08 ~7,21 (m, 6H); 7,35 (m, 1H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -39,30.

Ejemplo 12

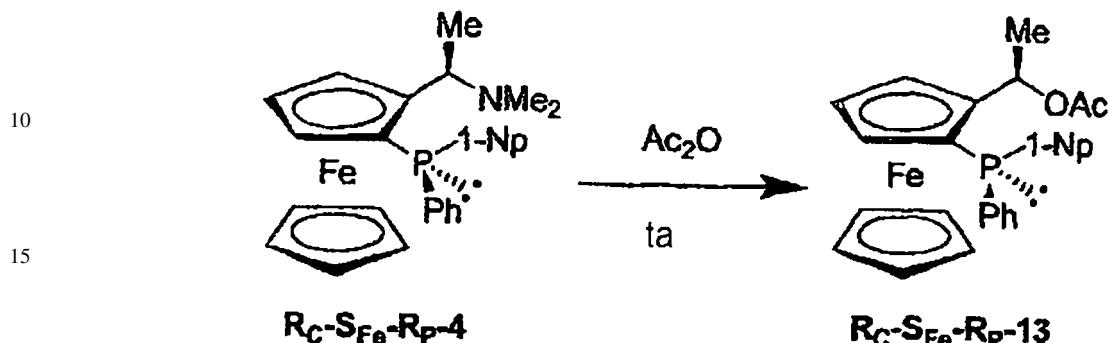
 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-(1-acetoxifenil)-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -12]

Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -3 (1,47 g, 3,0 mmol) en anhídrido acético (20 ml) durante 60 h a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida (<1 Torr, <30°C) para dar el compuesto del título (1,52 g, 100%) en forma de sólido de color amarillo, que es suficientemente puro para ser usado en la siguiente reacción. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,29 (s, 3H); 1,67 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 3,72 (s, 5H); 3,94 (m, 1H); 4,35 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 4,57 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 7,13 ~ 7,22 (m, 5H); 7,38 ~ 7,43 (m, 2H); 7,53 (ddd, 1H, J = 8,0, 6,7 y 1,1 Hz), 7,64 (ddd, 1H, J = 8,4, 6,8 y 1,4 Hz), 7,89 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 9,28 (t, 1H, J = 7,0 Hz); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -39,81.

Ejemplo 13

 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-(1-acetoxietil)-1-[(1-naftil)fenilfosfino)ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -13]

5



25

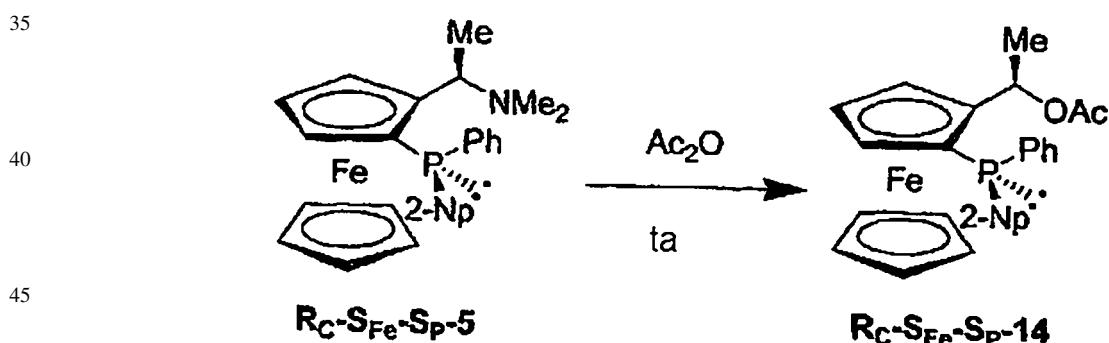
Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -4 (1,47 g, 3,0 mmol) en anhídrido acético (20 ml) durante 60 h a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida (<1 Torr, <30°C) para dar el compuesto del título (1,52 g, 100%) en forma de sólido de color amarillo, que es suficientemente puro para ser usado en la siguiente reacción. RMN 1H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 0,83 (s, 3H); 1,62 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 3,83 (m, 1H); 4,10 (s, 5H); 4,40 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 5,61 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 7,11 (ddd, 1H, J = 7,0, 4,6 y 1,1 Hz); 7,28 ~ 7,41 (m, 6H), 7,55 ~ 7,43 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 8,29 (m, 1H); RMN ^{31}P (CDCl₃, 162 MHz): δ -31,33.

30

Ejemplo 14

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-(1-acetoxietil)-1-[(2-naftil)fenilfosfino)ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -14]

35



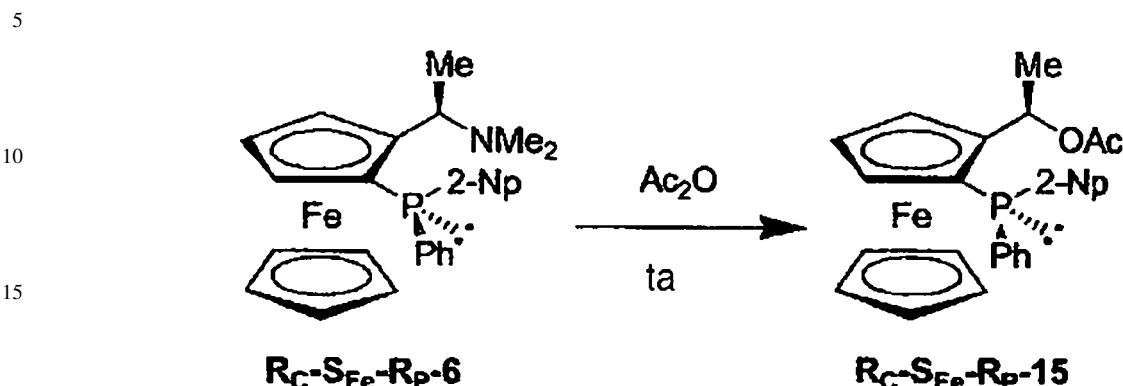
50

Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -5 (1,47 g, 3,0 mmol) en anhídrido acético (20 ml) durante 60 h a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida (<1 Torr, <30°C) para dar el compuesto del título (1,52 g, 100%) en forma de sólido de color amarillo, que es suficientemente puro para ser usado en la siguiente reacción. RMN 1H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,21 (s, 3H); 1,65 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 3,83 (m, 1H); 4,03 (s, 5H); 4,33 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 4,57 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 7,19 ~ 7,27 (m, 5H); 7,46 ~ 7,51 (m, 3H), 7,81 (m, 3H), 8,11 (d, 1H, J = 10,4 Hz); RMN ^{31}P (CDCl₃, 162 MHz): δ -22,89.

60

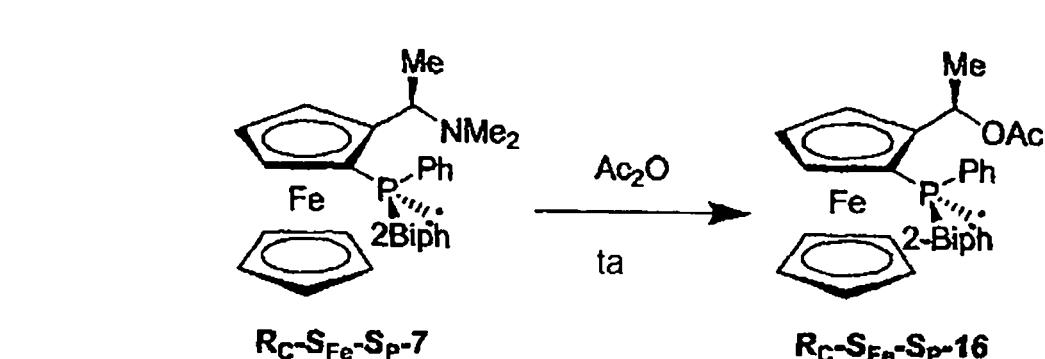
65

Ejemplo 15

 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-(1-acetoxietil)-1-[(2-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -15]

Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -6 (1,47 g, 3,0 mmol) en anhídrido acético (20 ml) durante 60 h a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida (<1 Torr, <30°C) para dar el compuesto del título (1,52 g, 100%) en forma de sólido de color amarillo, que es suficientemente puro para ser usado en la siguiente reacción. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 0,92 (s, 3H); 1,64 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 3,87 (m, 1H); 4,07 (s, 5H); 4,40 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 5,61 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,27 (ddd, 1H, J = 8,2, 6,8 y 1,4 Hz); 7,32 ~ 7,38 (m, 3H), 7,39 ~ 7,44 (m, 2H), 7,53 ~ 7,57 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,69 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -22,58.

Ejemplo 16

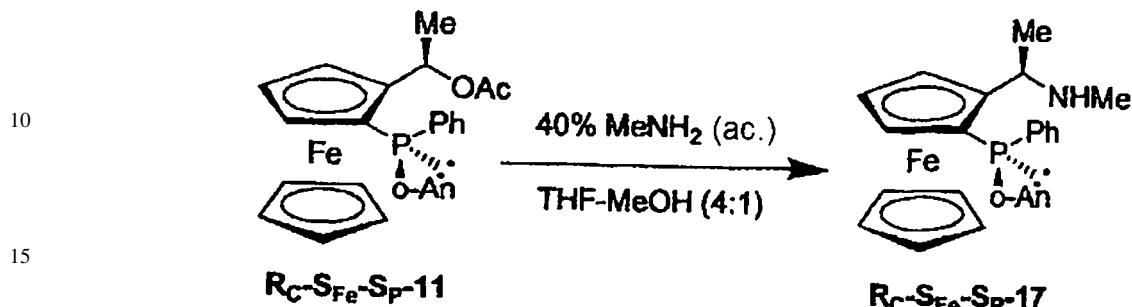
 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-(1-acetoxietil)-1-[(2-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -15]

Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -6 (1,47 g, 3,0 mmol) en anhídrido acético (20 ml) durante 60 h a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida (<1 Torr, <30°C) para dar el compuesto del título (1,52 g, 100%) en forma de sólido de color amarillo, que es suficientemente puro para ser usado en la siguiente reacción. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 0,92 (s, 3H); 1,64 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 3,87 (m, 1H); 4,07 (s, 5H); 4,40 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 5,61 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,27 (ddd, 1H, J = 8,2, 6,8 y 1,4 Hz); 7,32 ~ 7,38 (m, 3H), 7,39 ~ 7,44 (m, 2H), 7,53 ~ 7,57 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,69 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -22,58.

Ejemplo 17

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[(1-N-metilamino)etil]-1-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p)-17]

5



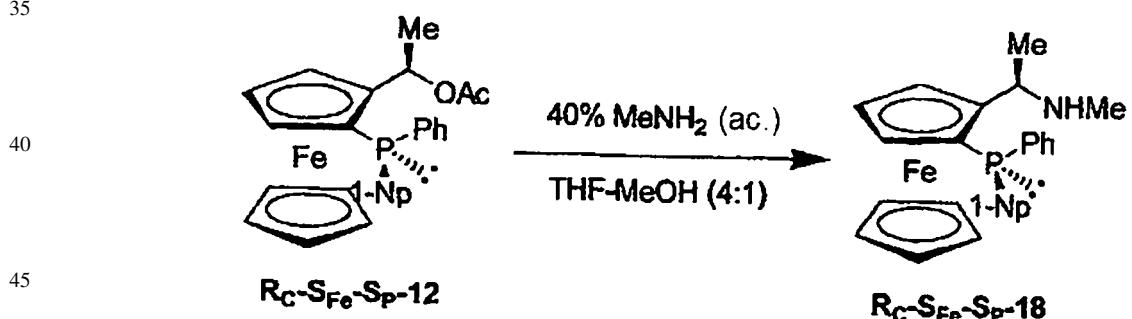
20 Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -11 (1,21 g, 2,5 mmol) y solución acuosa al 40% de metilamina (6,0 ml) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) durante 3 días a 40°C y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano-EtOAc-Et₃N = 80:15:5) para dar el compuesto del título (1,07 g, 94%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN ¹H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 1,44 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,94 (s, 3H); 3,91 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,05 (s, 5H); 4,29 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,46 (m, 1H); 7,90 (dt, 1H, J = 7,3 y 1,0 Hz); 6,97 (ddd, 1H, J = 8,3, 5,0 y 1,0 Hz), 7,15 (ddd, 1H, J = 7,3, 5,5 y 1,8 Hz), 7,23 (m, 5H), 7,36 (ddd, 1H, J = 8,3, 7,3 y 1,8 Hz); RMN ³¹P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ -41,43.

25

30 Ejemplo 18

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[(1-N-metilamino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p)-18]

35



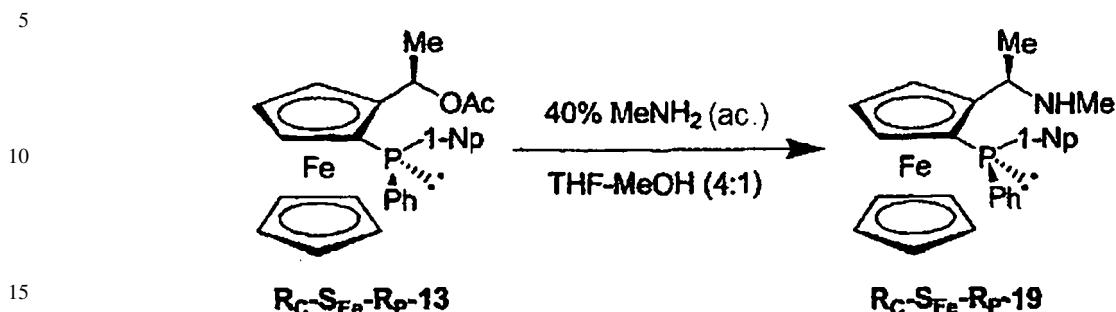
50 Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -12 (633 mg, 1,25 mmol) y solución acuosa al 40% de metilamina (3,0 ml) en THF (10 ml) y MeOH (2,5 ml) durante 3 días a 40°C y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano-EtOAc-Et₃N = 80:10:5) para dar el compuesto del título (549 mg, 92%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN ¹H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,49 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 2,07 (s, 3H); 3,69 (s, 5H); 3,95 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,31 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,48 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,23 (m, 5H), 7,39 ~ 7,47 (m, 2H); 7,54 (m, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,90 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 9,25 (dd, 1H, J = 7,9 y 6,7 Hz); RMN ³¹P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -39,91.

55

60

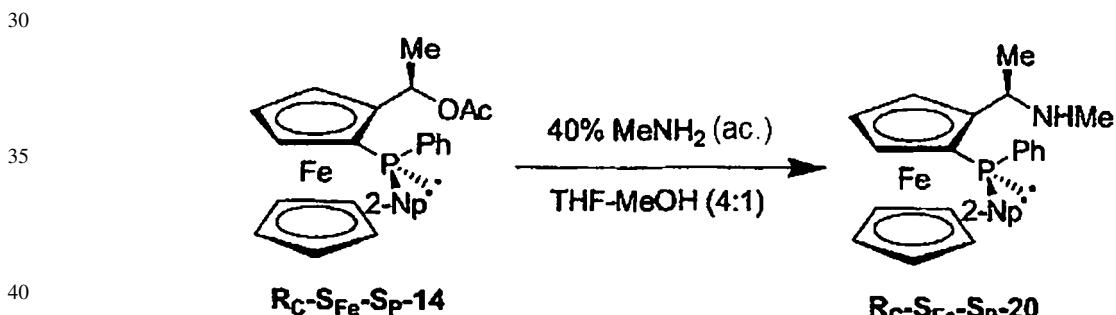
65

Ejemplo 19

 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-[(1-N-metilamino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p)-19]

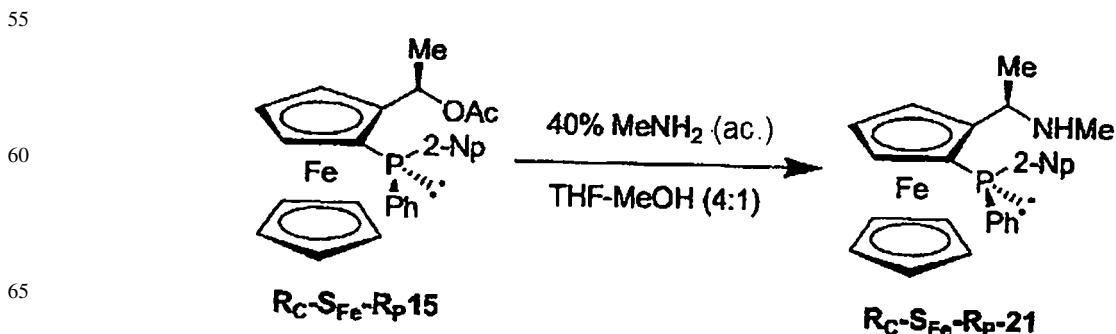
Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p)-7 (633 mg, 1,25 mmol) y solución acuosa al 40% de metilamina (3,0 ml) en THF (10 ml) y MeOH (2,5 ml) durante 3 días a 40°C y se concentró. El residuo se disolvió en Et₂O (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc-Et₃N = 80:10:5) para dar el compuesto del título (537 mg, 90%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,45 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); 1,83 (s, 3H); 3,82 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,07 (s, 5H); 4,35 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz); 4,53 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,30 ~ 7,36 (m, 5H), 7,40 (m, 1H); 7,56 ~ 7,61 (m, 2H); 7,78 (t, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,38 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -32,25.

Ejemplo 20

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[(1-N-metilamino)etil]-1-[(2-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p)-20]

Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p)-14 (633 mg, 1,25 mmol) y solución acuosa al 40% de metilamina (3,0 ml) en THF (10 ml) y MeOH (2,5 ml) durante 3 días a 40°C y se concentró. El residuo se disolvió en Et₂O (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc-Et₃N = 80:10:5) para dar el compuesto del título (513 mg, 86%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,47 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); 1,98 (s, 3H); 3,82 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,02 (s, 5H); 4,27 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz); 4,47 (m, 1H); 7,27 ~ 7,34 (m, 5H); 7,50 (m, 2H), 7,55 (m, 1H); 7,83 (m, 3H); 8,12 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -22,68.

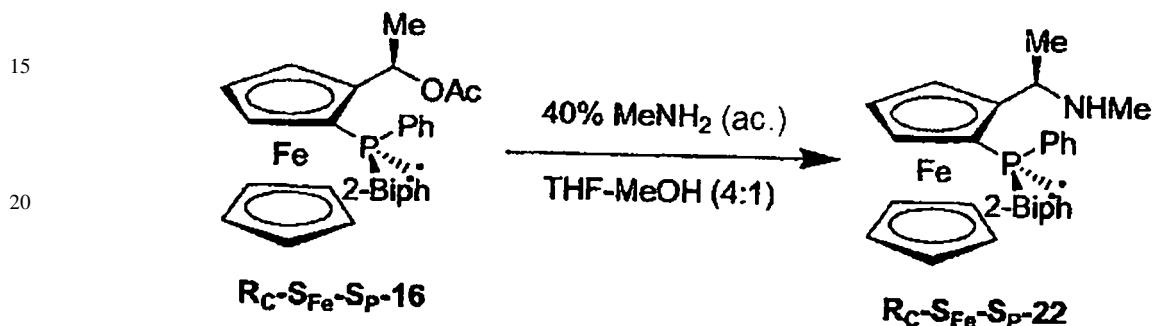
Ejemplo 21

 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-[(1-N-metilamino)etil]-1-[(2-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p)-21]

Se agitó una solución de (R_c , S_{Fe} , S_p)-16 (633 mg, 1,25 mmol) y solución acuosa al 40% de metilamina (3,0 ml) en THF (10 ml) y MeOH (2,5 ml) durante 3 días a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano-EtOAc- Et_3N = 85:10:5) para dar el compuesto del título (537 mg, 90%) en forma de cristales de color anaranjado.

Ejemplo 22

10 (R_c, S_{Fe}, S_p)-2-[*(1-N*-metilamino)etil]-1-[*(2-bifenil)fenilfosfino*]ferroceno [$(R_c, S_{Fe}, S_p$)-22]



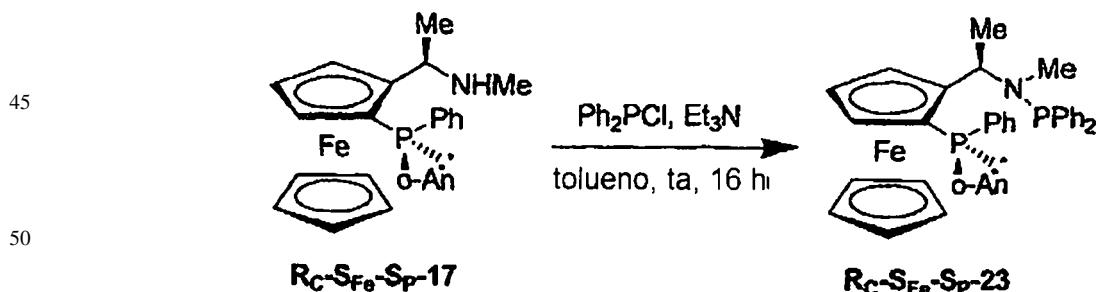
Se agitó una solución de (R_c , S_{Fe} , S_p)-16 (1,063 g, 2 mmol) y solución acuosa al 40% de metilamina (5,0 ml) en THF (10 ml) y MeOH (2,5 ml) durante 2 días a 40°C y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo recristalizó en hexano para dar el compuesto del título (621 mg, 62%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,34 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 1,93 (s, 3H); 3,60 (m, 1H); 3,74 (s, 5H); 4,08 (m, 1H); 4,30 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,39 (m, 1H); 7,19 ~ 7,24 (m, 5H); 7,31 (m, 1H), 7,38 ~ 7,50 (m, 5H); 7,59 (ddt, 1H, J = 7,6, 3,5 y 1,0 Hz); 7,67 (m, 2H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -34,29.

35

Ejemplo 23

(R_c, S_{Fe}, S_p)-2-[*(1-N*-metil-N-difenilfosfino)amino]etil]-1-[*(2-metoxifenil)fenilfosfino*]ferroceno [$(R_c, S_{Fe}, S_p$)-23]

40



55 A una solución de (R_c , S_{Fe} , S_p)-17 (457 mg, 1,0 mmol) y Et_3N (0,28 ml, 2,0 mmol) en tolueno (2,5 ml) se agregó, gota a gota, clorodifenilfosfina (188 μ l, 1,05 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (570 mg, 89%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,55 (d, 3H, J = 6,9 Hz); 2,17 (d, 3H, J = 3,4 Hz); 3,87 (s, 8H, solapamiento); 4,24 (m, 1H); 4,38 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 4,30 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,53 (m, 1H); 4,88 (m, 1H); 6,88 ~ 6,96 (m, 6H); 7,03 ~ 7,14 (m, 6H), 7,20 ~ 7,37 (m, 7H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ 56,93, -38,64.

65

Ejemplo 24

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[1-[(*N*-metil-*N*-difenilfosfino)amino]etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfinol-ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p)-24]

5

10

15

20

25

30

35

40

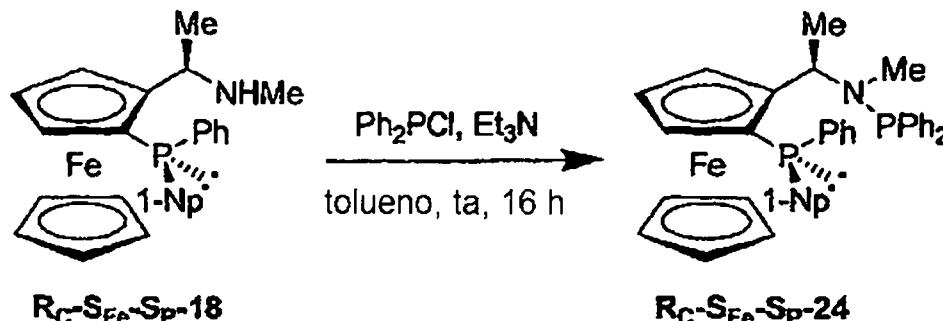
45

50

55

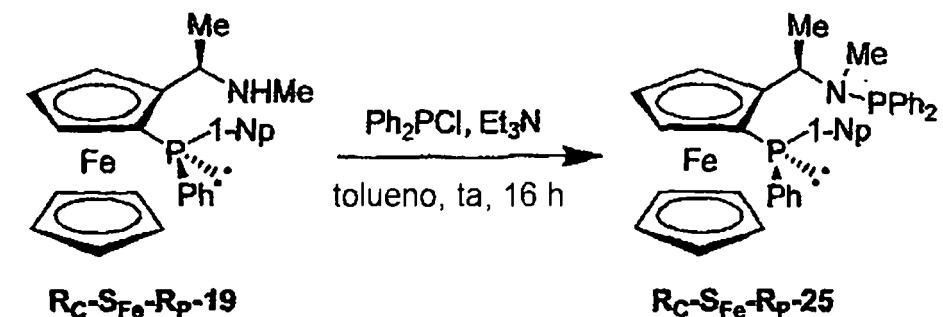
60

65



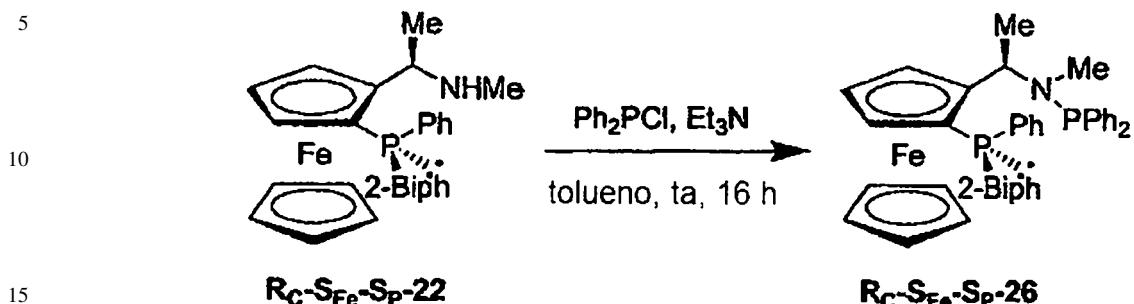
A una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p)-18 (477 mg, 1,0 mmol) y Et_3N (0,28 ml, 2,0 mmol) en tolueno (2,5 ml) se agregó, gota a gota, clorodifenilfosfina (188 μl , 1,05 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (595 mg, 90%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN ^1H (CDCl_3 , 400,13 MHz): δ 1,53 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 2,22 (d, 3H, J = 3,3 Hz); 3,44 (s, 5H); 4,26 (m, 1H); 4,39 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 4,50 (m, 1H); 5,03 (m, 1H); 6,85 ~ 6,94 (m, 4H); 7,04 (tt, 1H, J = 7,2 y 1,4 Hz); 7,09 ~ 7,19 (m, 4H); 7,27 ~ 7,31 (m, 4H); 7,37 ~ 7,43 (m, 3H); 7,48 ~ 7,56 (m, 2H); 7,68 (m, 1H); 7,89 (dd, 2H, J = 8,1 y 4,8 Hz); 9,44 (t, 1H, J = 7,6 Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz): δ 59,59, -41,03.

Ejemplo 25

 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-[1-[(*N*-metil-*N*-difenilfosfino)amino]etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p)-25]

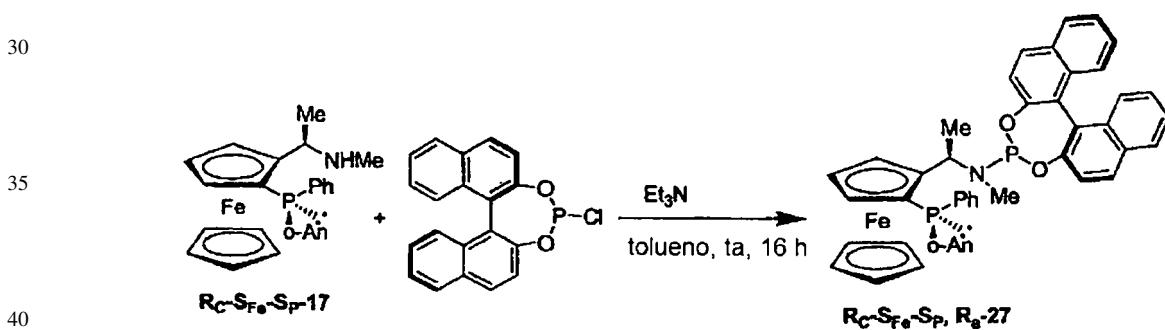
A una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p)-19 (239 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (0,14 ml, 1,0 mmol) en tolueno (2,0 ml) se agregó, gota a gota, clorodifenilfosfina (89 μl , 0,50 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (304 mg, 92%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN ^1H (CDCl_3 , 400,13 MHz): δ 1,51 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 2,08 (d, 3H, J = 3,5 Hz); 3,90 (s, 5H); 4,15 (m, 1H); 4,44 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 4,56 (m, 1H); 5,02 (m, 1H); 6,44 (td, 2H, J = 8,0 y 1,8 Hz); 6,62 (td, 2H, J = 8,0 y 1,2 Hz); 6,80 (tt, 1H, J = 7,4 y 1,2 Hz); 7,20 (m, 1H); 7,15 ~ 7,30 (m, 2H); 7,58 ~ 7,64 (m, 1H); 7,70 (dd, 1H, J = 6,8 y 1,8 Hz); 7,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 8,20 (dd, 1H, J = 8,2 y 2,4 Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz): δ 58,81, -31,6.

Ejemplo 26

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-[1-[(*N*-metil-*N*-difenilfosfino)amino]etil]-1-[(2-bifenil)fenilfosfino]-ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -26]

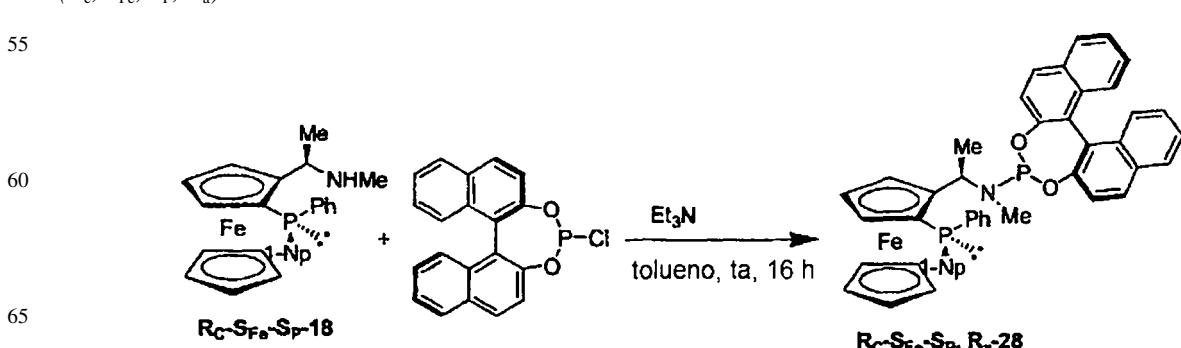
A una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -22 (XX mg, 1,0 mmol) y Et_3N (0,28 ml, 2,0 mmol) en tolueno (2,5 ml) se agregó, gota a gota, clorodifenilfosfina (188 μ l, 1,05 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (XX mg, X%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,50 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 2,16 (d, 3H, J = 3,0 Hz); 3,68 (s, 5H); 4,08 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,42 (m, 2H); 4,56 (m, 1H); 6,98 ~ 7,75 (m, 24H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 50,70, -35,51.

Ejemplo 27

 (R_c, S_{Fe}, S_p, R_a) -27

A una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -17 (229 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (209 μ l, 1,5 mmol) en tolueno (4 ml) se agregó (R)-4-cloro-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']binaftaleno (175 mg, 0,5 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (359 mg, 93%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,73 (d, 3H, J = 3,5 Hz); 1,79 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 3,71 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 4,00 (s, 5H); 4,31 (t, 1H, J = 8,8 y 0,8 Hz); 6,91 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,5 y 0,8 Hz); 7,15 ~ 7,38 (m, 11H); 7,58 (m, 2H); 7,77 ~ 7,87 (m, 4H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 148,51 (d, J = 53,4 Hz); -35,37 (d, J = 53,4 Hz).

Ejemplo 28

 (R_c, S_{Fe}, S_p, R_a) -28

A una solución de (R_c , S_{Fe} , Sup)-18 (239 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (209 μ l, 1,5 mmol) en tolueno (4 ml) se agregó (R)-4-cloro-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']binaftaleno (175 mg, 0,5 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (376 mg, 95%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,87 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,82 (d, 3H, J = 3,5 Hz); 3,62 (s, 5H); 4,06 (m, 1H); 4,33 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,46 (m, 1H); 5,43 (m, 1H); 6,69 (dd, 1H, J = 8,8 y 0,8 Hz); 7,07 ~ 7,93 (m, 22H); 9,39 (m, 1H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 148,37 (d, J = 61,8 Hz); -41,59 (d, J = 61,8 Hz).

10

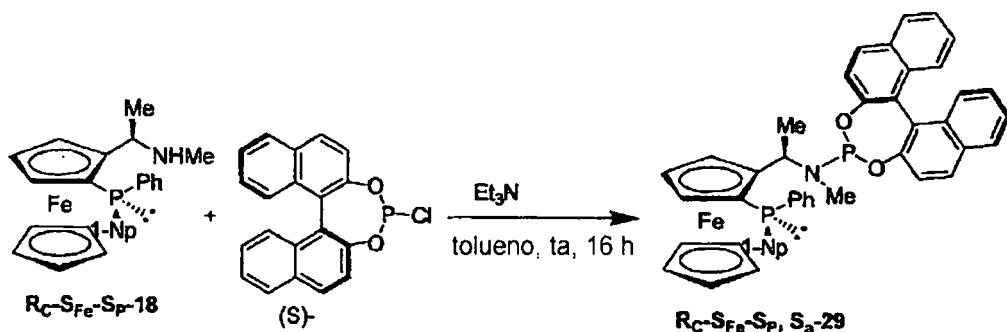
Ejemplo 29

 (R_c, S_{Fe}, S_p, S_a) -29

15

20

25



A una solución de (R_c , S_{Fe} , S_p)-19 (239 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (209 μ l, 1,5 mmol) en tolueno (4 ml) se agregó (S)-4-cloro-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']binaftaleno (175 mg, 0,5 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (373 mg, 95%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,71 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,99 (d, 3H, J = 3,3 Hz); 3,51 (s, 5H); 4,27 (m, 1H); 4,42 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,51 (m, 1H); 5,28 (m, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,10 ~ 7,95 (m, 22H); 9,42 (m, 1H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 150,23 (d, J = 34,3 Hz); -44,84 (d, J = 34,3 Hz).

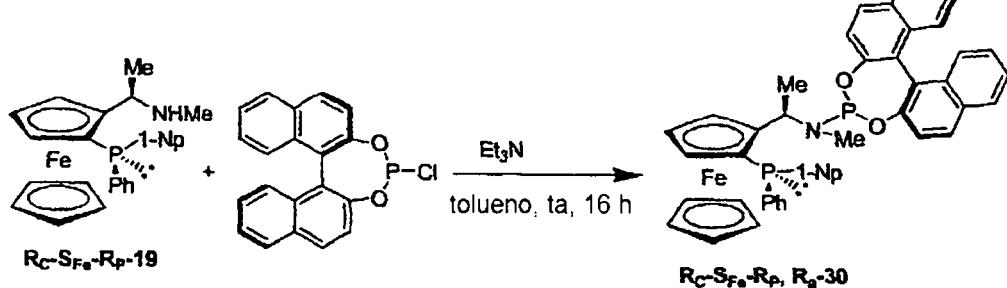
Ejemplo 30

40 (R_c, S_{Fe}, R_p, R_a)-30

45

50

55



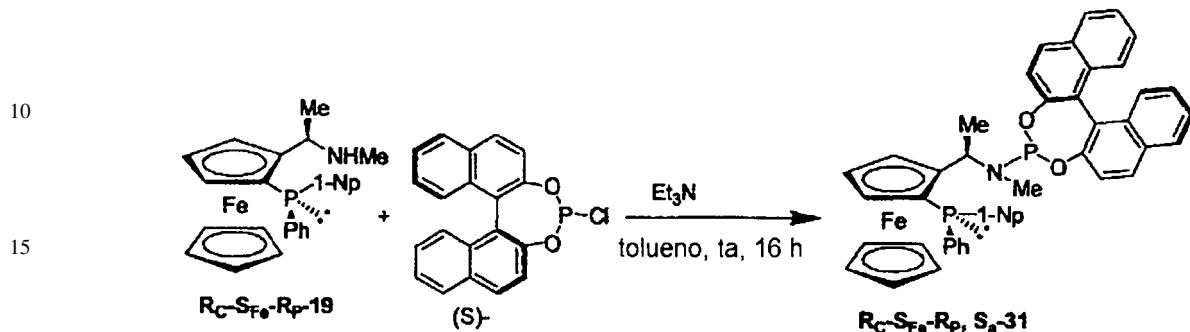
A una solución de (R_c , S_{Fe} , R_p)-19 (239 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (209 μ l, 1,5 mmol) en tolueno (4 ml) se agregó (R)-4-cloro-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']binaftaleno (175 mg, 0,5 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (371 mg, 95%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,64 (d, 3H, J = 3,5 Hz); 1,79 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 4,88 (m, 1H); 4,07 (s, 5H); 4,38 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,52 (m, 1H); 4,91 (dd, 1H, J = 8,5 y 0,8 Hz); 5,37 (m, 1H); 6,91 (m, 1H); 7,10 ~ 7,90 (m, 21H); 8,44 (m, 1H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 148,18 (d, J = 54,5 Hz); -32,43 (d, J = 54,5 Hz).

65

Ejemplo 31

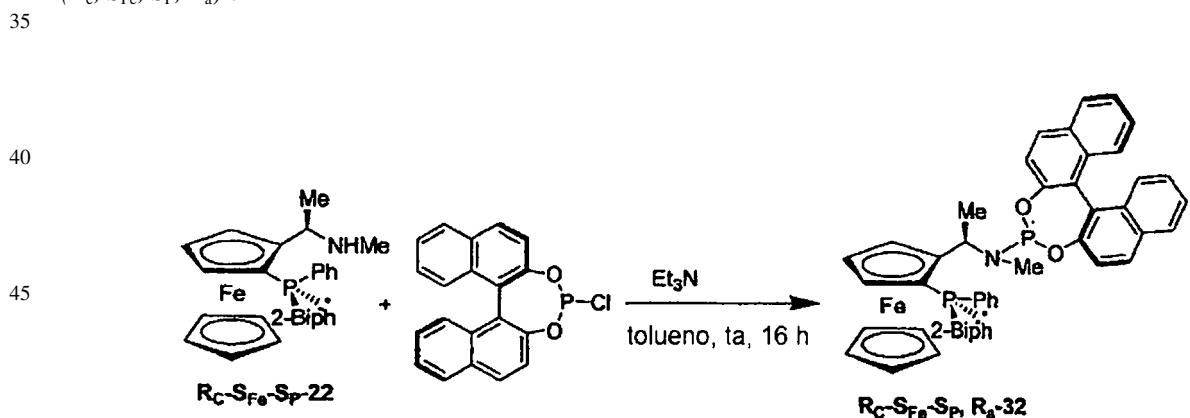
 (R_c, S_{Fe}, R_p, S_a) -31

5



A una solución de (R_c, S_{Fe}, R_p) -19 (239 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (209 μ l, 1,5 mmol) en tolueno (4 ml) se agregó (S)-4-cloro-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']binaphtaleno (175 mg, 0,5 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (377 mg, 95%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,69 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 1,86 (d, 3H, J = 3,5 Hz); 3,97 (s, 5H); 4,07 (m, 1H); 4,43 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,58 (m, 1H); 5,51 (m, 1H); 5,88 (dd, 1H, J = 8,5 y 0,8 Hz); 6,91 (m, 1H); 7,10 ~ 7,92 (m, 22H); 8,31 (m, 1H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 150,64 (d, J = 21,8 Hz); -33,31 (d, J = 21,8 Hz).

Ejemplo 32

 (R_c, S_{Fe}, S_p, R_a) -32

A una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -22 (252 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (209 μ l, 1,5 mmol) en tolueno (4 ml) se agregó (R)-4-cloro-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']binaphtaleno (175 mg, 0,5 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio neutro y se eluyó con hexano-EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (392 mg, 96%) en forma de espuma de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,63 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,76 (d, 3H, J = 3,5 Hz); 3,69 (s, 5H); 4,09 (m, 1H); 4,30 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,34 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 6,71 (dd, 1H, J = 8,5 y 0,8 Hz); 7,07 ~ 7,84 (m, 25H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 149,07 (d, J = 60,5 Hz); -36,59 (d, J = 60,5 Hz).

60

65

Ejemplo 33

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-(1-diciclohexilfosfino)etil]-1-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -33]

5

10

15

20

25

Ejemplo 34

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-(1-diciclohexilfosfino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -34]

35

40

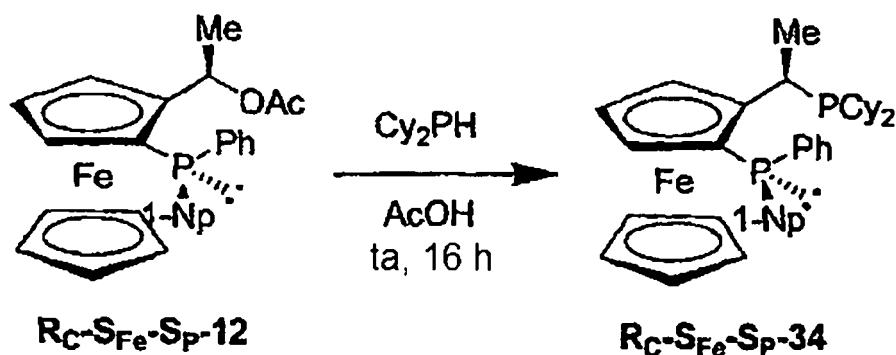
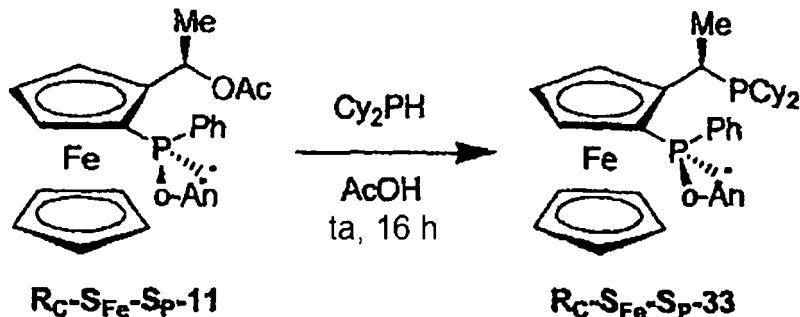
45

50

55

60

65

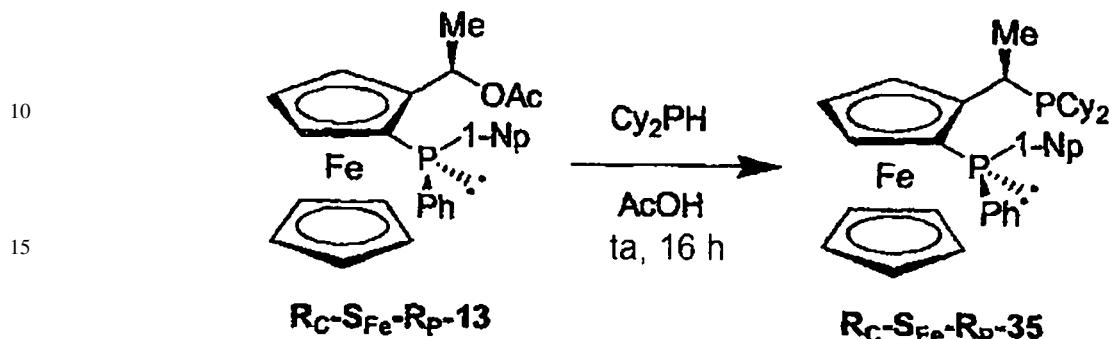


Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -11 (486 mg, 1,0 mmol) y diciclohexilfosfina (243 μ l, 1,2 mmol) en ácido acético (3 ml) durante la noche a temperatura ambiente, y se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 (60 ml), con agitación, se extrajo con Et_2O (2x25 ml). Las capas etéricas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano-EtOAc = 9:1) para dar el compuesto del título (601 mg, 96%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 1,08 ~ 1,68 (m, 25H); 3,12 (m, 1H); 3,91 (s, 5H); 4,07 (m, 1H); 4,29 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,38 (m, 1H); 6,87 ~ 6,98 (m, 2H); 7,15 ~ 7,25 (m, 6H); 7,35 (t, 1H, J = 7,3 Hz); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101,25 MHz): δ 15,58 (d, J = 23,2 Hz); -42,23 (d, J = 23,2 Hz).

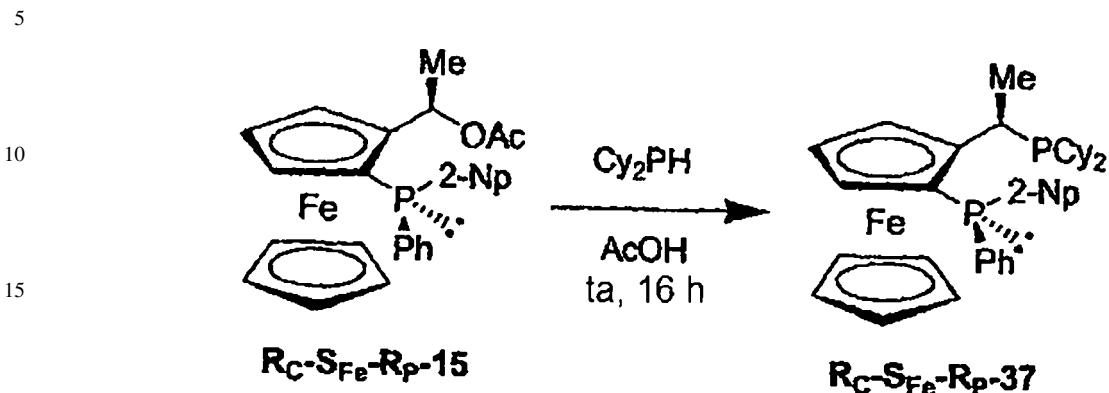
Ejemplo 35

 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-(1-diciclohexilfosfino)etil]-1-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -35]

5

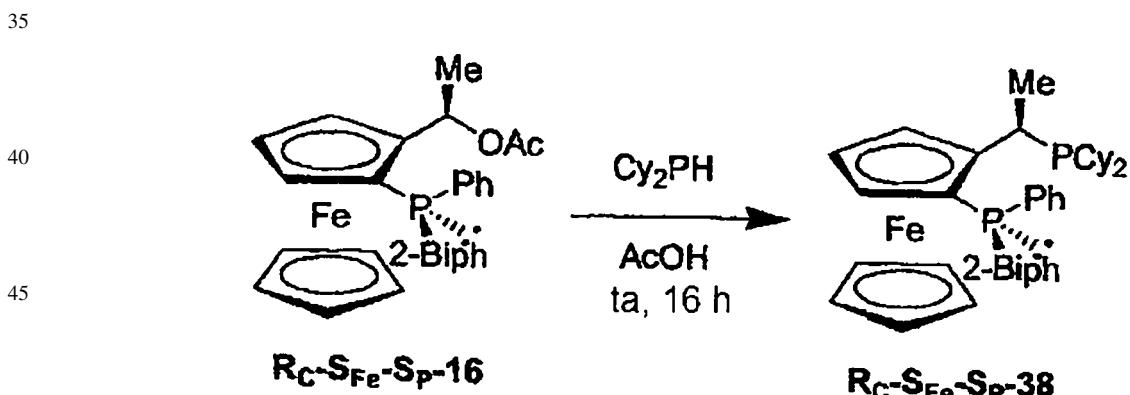


Ejemplo 37

 (R_c, S_{Fe}, R_p) -2-(1-diciclohexilfosfino)etil]-1-[(2-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, R_p) -37]

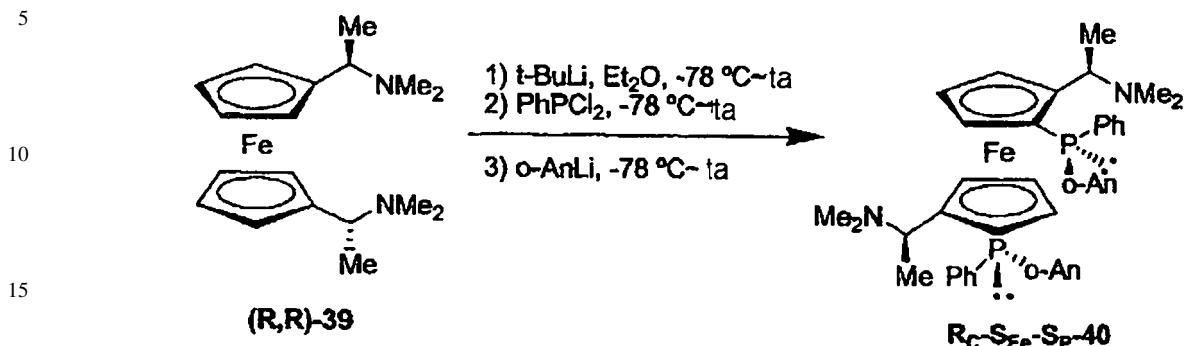
Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -15 (506 mg, 1,0 mmol) y diciclohexilfosfina (243 μ l, 1,2 mmol) en ácido acético (3 ml) durante la noche a temperatura ambiente, y se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 (60 ml), con agitación, se extrajo con Et_2O (2x25 ml). Las capas etéricas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano-EtOAc = 9:1) para dar el compuesto del título (608 mg, 94%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 1,07 ~ 1,68 (m, 25H); 3,26 (m, 1H); 3,85 (s, 5H); 4,07 (m, 1H); 4,34 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,40 (m, 1H); 7,30 ~ 7,77 (m, 12H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101,25 MHz): δ 15,56 (d, J = 33,1 Hz); -25,21 (d, J = 33,1 Hz).

Ejemplo 38

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2-(1-diciclohexilfosfino)etil]-1-[(2-bifenil)fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -38]

Se agitó una solución de (R_c, S_{Fe}, S_p) -16 (531 mg, 1,0 mmol) y diciclohexilfosfina (243 μ l, 1,2 mmol) en ácido acético (3 ml) durante la noche a temperatura ambiente, y se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 (60 ml), con agitación, se extrajo con Et_2O (2x25 ml). Las capas etéricas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano-EtOAc = 9:1) para dar el compuesto del título (650 mg, 97%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 1,02 ~ 1,72 (m, 25H); 2,93 (m, 1H); 3,66 (s, 5H); 3,76 (m, 1H); 4,29 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,32 (m, 1H); 7,14 ~ 7,69 (m, 14H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101,25 MHz): δ 18,44 (d, J = 36,7 Hz); -37,62 (d, J = 36,7 Hz).

Ejemplo 39

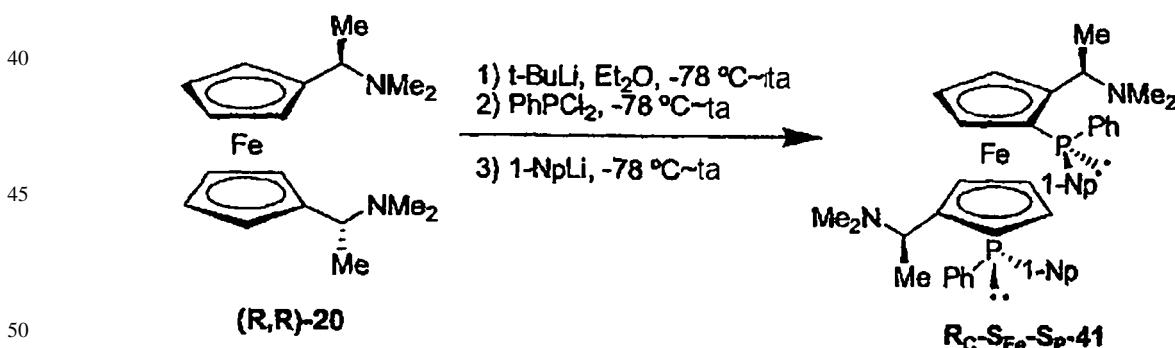
 (R_c, S_{Fe}, S_P) -2,2'-bis[(1-N,N-dimetilamino)etil]-1,1'-bis[(2-metoxifenil)-fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_P) -40]

20 A una solución de (R,R)-1,1'-bis(1-N,N-dimetilaminoetil)ferroceno [(R,R)-20] (986 mg, 3,0 mmol) en Et₂O (30 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (6,0 ml, 9 mmol) durante 10 min, a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (1,22 ml, 9,0 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó lentamente, por medio de una cánula, una solución de (2-metoxifenil-litio [preparada a partir de 2-bromoanisol (1,87 g, 10 mmol) y una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (13,3 ml, 20 mmol) en Et₂O (50 ml) a -78°C]. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc-Et₃N = 80:15:5) para dar el compuesto del título (1,10 g, 48%) en forma de espuma de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,28 (d, 6H, J = 6,7 Hz); 1,71 (s, 12H); 3,16 (m, 2H); 3,84 (s, 6H); 4,05 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,53 (t, 2H, J = 2,3 Hz); 6,62 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 6,73 (dd, 2H, J = 8,1 y 4,6 Hz); 6,85 (ddd, 2H, J = 7,4, 5,3 y 1,8 Hz); 7,03 ~7,11 (m, 10H); 7,17 (td, 2H, J = 8,56 y 1,6 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -39,53.

25

30

Ejemplo 40

 (R_c, S_{Fe}, S_P) -2,2'-bis[(1-N,N-dimetilamino)etil]-1,1'-bis[(1-naftil)fenilfosfino]-ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_P) -41]

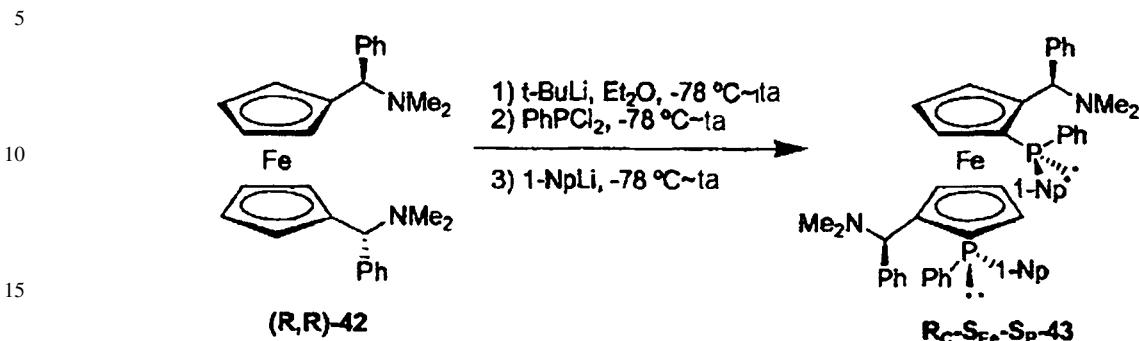
50 A una solución de (R,R)-1,1'-bis(1-N,N-dimetilaminoetil)ferroceno [(R,R)-20] (986 mg, 3,0 mmol) en Et₂O (30 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (6,0 ml, 9 mmol) durante 10 min, a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (1,22 ml, 9,0 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó lentamente, por medio de una cánula, una solución de 1-naftil-litio [preparada a partir de 2-bromonaftaleno (2,07 g, 10 mmol) y una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (13,3 ml, 20 mmol) en Et₂O (50 ml) a -78°C]. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc-Et₃N = 80:15:5) para dar el compuesto del título (827 mg, 35%) en forma de cristales de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,28 (d, 6H, J = 6,8 Hz); 1,74 (s, 12H); 2,49 (m, 2H); 4,01 (t, 2H, J = 2,3 Hz); 4,06 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 6,87 ~ 6,93 (m, 4H); 6,99 ~ 7,09 (m, 10H); 7,50 (td, 2H; J = 8,1 y 1,1 Hz); 7,53 (td, 2H; J = 6,8 y 1,3 Hz); 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,83 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 9,16 (t, 2H, J = 7,1 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -39,47 (s).

55

60

65

Ejemplo 41

 (R_c, S_{Fe}, S_p) -2,2'-bis[$(\alpha$ -N,N-dimetilamino)fenilmetil]-1,1'-bis[(1-naftil)-fenilfosfino]ferroceno [(R_c, S_{Fe}, S_p) -43]

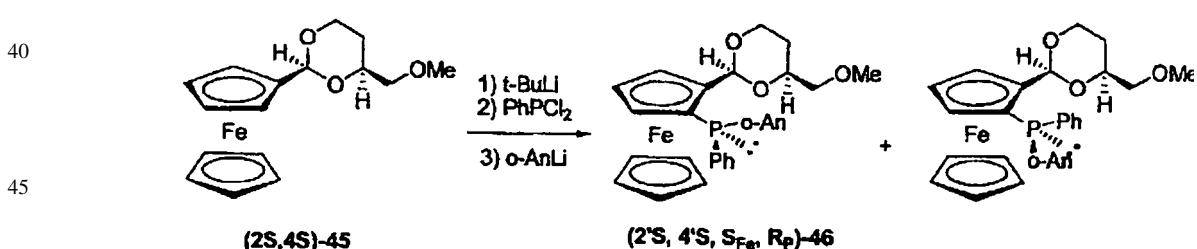
20 A una solución de (R,R) -1,1'-bis(α -N,N-dimetilamino)fenilmetil)ferroceno [(R,R) -23] (903 mg, 2,0 mmol) en Et_2O (20 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (4,0 ml, 6 mmol) durante 10 min, a través de una jeringa, a -78°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución de color rojo resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (814 μ l, 6,0 mmol). Después de agitar durante 10 min a -78°C, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó lentamente, por medio de una cánula, una solución de 1-naftil-litio [preparada a partir de 1-bromonaftaleno (1,45 g, 7 mmol) y una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (9,3 ml, 14 mmol) en Et_2O (40 ml) a -78°C]. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano- $EtOAc$ = 3:1) para dar el compuesto del título (369 mg, 20%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 1,54 (s, 12H); 2,46 (m, 2H); 3,01 (m, 2H); 3,96 (t, 2H, J = 2,5 Hz); 4,42 (d, 2H, J = 5,3 Hz); 6,69 (ddd, 2H, J = 7,3, 4,3 y 1,0 Hz); 6,96 ~ 7,34 (m, 22H); 7,55 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,66 (d, 4H; J = 8,3 Hz); 7,81 (d, 2H; J = 7,8 Hz); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -41,73 (s).

25

30

35

Ejemplo 42

 $(2'S,4'S, S_{Fe}, R_p)$ -2-[4'-(metoximetil-1,3-dioxan-2'-il)-1-[(2-metoxifenil)-fenilfosfino]ferroceno [$(2'S, 4'S, S_{Fe}, R_p)$ -46]

50 A una solución de $(2S,4S)$ -4-(metoximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxano [$(2S,4S)$ -45] (1,58 g, 5 mmol) en Et_2O (20 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (3,23 ml, 5,5 mmol) a -40°C. Después de agitar durante 10 min, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La suspensión de color naranja resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (750 μ l, 5,5 mmol). Después de agitar durante 10 min, se retiró el baño de refrigeración y se calentó la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 min a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó lentamente, por medio de una cánula, una solución de 2-metoxifenil-litio [preparada a partir de 2-bromoanisol (1,22 g, 6,5 mmol) y una solución de t-BuLi 1,7 M en pentano (7,6 ml, 13 mmol) en Et_2O (40 ml) a -78°C]. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano- $EtOAc$ = 6:1) para dar el compuesto del título (2,41 g, 91%) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros (en una relación de aproximadamente 3,3:1). Mediante recristalización en hexano, se obtuvo el producto principal [$(2'S, 4'S, S_{Fe}, R_p)$ -46] (1,41 g, 53%). La configuración absoluta de $(2'S, 4'S, S_{Fe}, R_p)$ -46 se determinó por análisis de difracción de rayos X de cristales simples. RMN 1H ($CDCl_3$, 400,13 MHz): δ 1,42 (dm, 1H, J = 13,3 Hz); 1,74 (m, 1H); 2,89 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 3,03 (s, 3H); 3,59 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,91 (td, 1H, J = 12,2 y 2,5 Hz); 4,08 (s, 5H); 4,24 ~ 4,27 (m, 2H); 4,70 (m, 1H); 5,71 (d, 1H; J = 2,5 Hz); 6,74 (dd, 1H, J = 7,9 y 4,6 Hz); 6,80 ~ 6,86 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,31 ~ 7,35 (m, 3H); 7,51 ~ 7,56 (m, 2H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz): δ -31,46 (s).

55

60

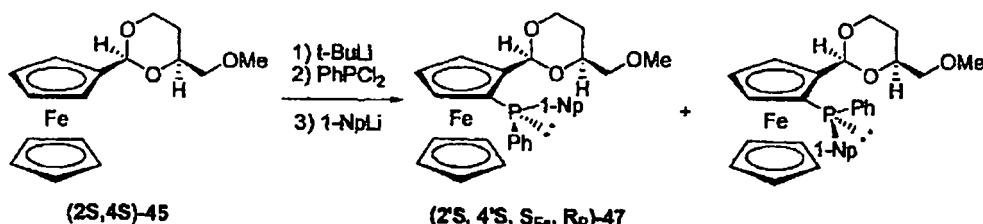
65

Ejemplo 43

(2'S,4'S,S_{Fe},R_P)-2-[4'-(metoximetil-1,3-dioxan-2'-il)-1-[(1-naftil)fenilfosfino]-ferroceno [(2'S, 4'S, S_{Fe}, R_P)-47]

5

10



15

A una solución de (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxano [(2S,4S)-45] (3,16 g, 10 mmol) en Et₂O (20 ml) se agregó una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (7,4 ml, 11 mmol) a -40°C. Después de agitar durante 10 min, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La suspensión de color naranja resultante se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó una única porción de diclorofenilfosfina (1,49 ml, 11 mmol). Después de agitar durante 10 min, se retiró el baño de refrigeración y se calentó la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 min a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó lentamente, por medio de una cánula, una solución de 1-naftil-litio [preparada a partir de 1-bromonaftaleno (1,67 g, 12 mmol) y una solución de t-BuLi 1,5 M en pentano (16 ml, 24 mmol) en Et₂O (60 ml) a -78°C]. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc = 6:1) para dar el compuesto del título (4,95 g, 90%) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros (en una relación de aproximadamente 3,4:1), que recristalizó en hexano para dar el producto principal puro [(2'S, 4'S, S_{Fe}, R_P)-47] (2,53 g, 51%) en forma de agujas de color amarillo. La configuración absoluta de (2'S, 4'S, S_{Fe}, R_P)-47 se determinó por análisis de difracción de rayos X de cristales simples. RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 1,33 (dm, 1H, J = 13,3 Hz); 1,63 (m, 1H); 2,56 (dd, 1H, J = 10,3 y 4,8 Hz); 2,67 (dd, 1H, J = 10,3 y 5,6 Hz); 2,76 (s, 3H); 3,58 (m, 1H); 3,86 (td, 1H, J = 12,2 y 2,5 Hz); 4,15 (s, 5H); 3,74 (m, 1H); 4,21 (ddd, 1H, J = 11,4, 5,1 y 1,0 Hz); 4,31 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,74 (m, 1H); 5,69 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,16 (ddd, 1H, J = 7,1, 5,1 y 1,2 Hz); 7,29 ~ 7,40 (m, 6H); 7,54 ~ 7,58 (m, 2H); 7,74 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,78 (d, 1H; J = 8,90 Hz); 8,25 ~ 8,28 (m, 1H). RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -28,03 (s).

35

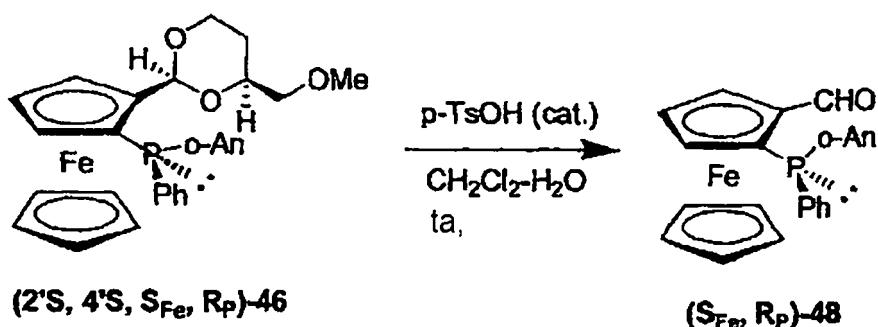
Ejemplo 44

40

Carboxaldehído de (S_{Fe}, R_P)-2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]ferroceno [(S_{Fe}, R_P)-48]

45

50

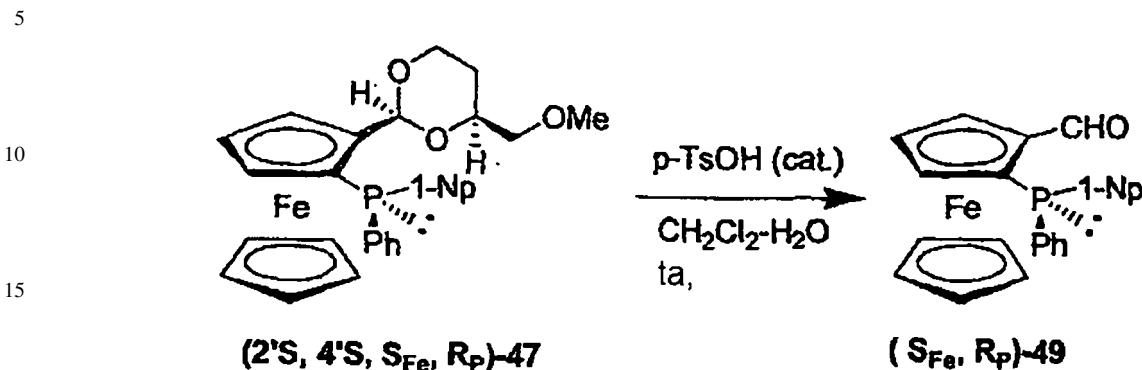


55

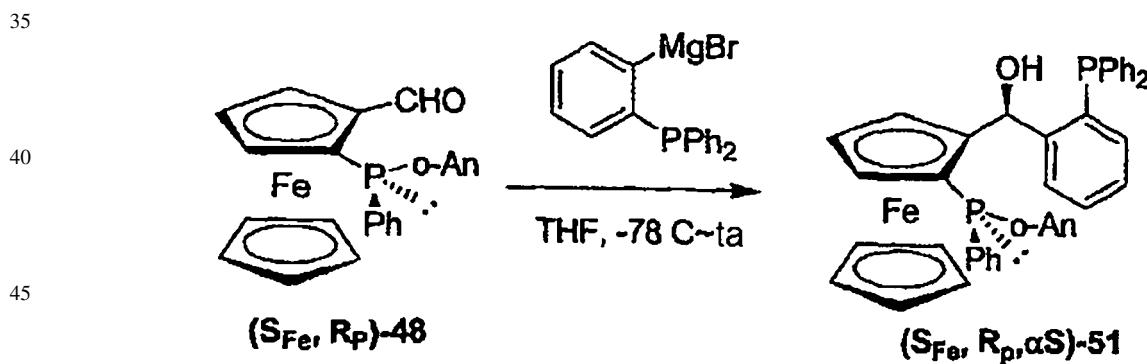
Una mezcla de acetal [(2'S, 4'S, S_{Fe}, R_P)-46] (4,0 g, 7,5 mmol), p-TsOH.H₂O (2,0 g), CH₂Cl₂ (50 ml) y H₂O (30 ml) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto bruto (3,20 g, 100%) en forma de cristales de color rojo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. RMN ¹H (CDCl₃, 250,13 MHz): δ 3,66 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,22 (s, 5H); 4,71 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 5,13 (m, 1H); 6,72 (m, 1H); 6,78 ~ 6,87 (m, 2H); 7,29 (m, 1H); 7,41 (m, 3H); 7,54 (m, 2H); 10,24 (d, 1H, J = 3,3 Hz). RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -34,66 (s).

65

Ejemplo 45

Carboxaldehido de (S_{Fe}, R_P) -2-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno [(S_{Fe}, R_P) -49]

Ejemplo 46

 $(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]-1-[(difenilfosfinofenil)]ferroceno-metanol [$(S_P, \alpha S)$ -51]

Una suspensión de virutas de magnesio (63 mg, 2,6 mmol) y (2-bromofenil)difenilfosfina 50 (887 mg, 2,6 mmol) en THF (10 ml) se sometió a reflujo hasta la disolución del magnesio (aproximadamente 30 min). La solución de reactivo de Grignard resultante se enfrió a -78°C y se agregó lentamente, a través de una jeringa, una solución de carboxaldehido de (S_{Fe}, R_P) -2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]-ferroceno [(S_{Fe}, R_P) -48] (856 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml). Despues de agitar durante 5 h a -78°C, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguío con solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc = 6:1) para dar cristales de color amarillo (1,297 g, 96%) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros (~9:1). Producto principal: RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,91 (br. s, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,59 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,14 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 4,18 (s, 5H); 4,22 (m, 1H); 6,48 ~ 4,56 (m, 2H); 6,68 ~ 6,80 (m, 2H); 7,02 ~ 7,37 (m, 13H); 7,49 ~ 7,58 (m, 2H); 7,67 (m, 1H). RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -18,69 (d, J = 14,6 Hz); -32,85 (d, J = 14,6 Hz).

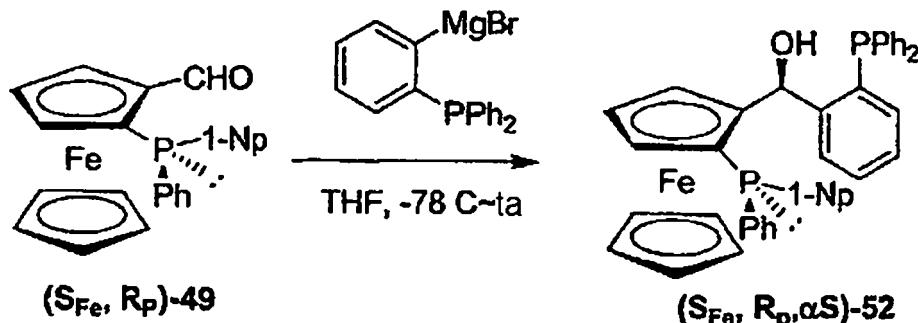
Ejemplo 47

 $(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -2-[(1-naftil)fenilfosfino]-1-[α -[(difenilfosfinofenil)]ferroceno-metanol [$(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -52]

5

10

15



20

Una suspensión de virutas de magnesio (63 mg, 2,6 mmol) y (2-bromofenil)difenilfosfina 50 (887 mg, 2,6 mmol) en THF (10 ml) se sometió a reflujo hasta la disolución del magnesio (aproximadamente 30 min). La solución de reactivo de Grignard resultante se enfrió a -78°C y se agregó lentamente, a través de una jeringa, una solución de carboxaldehído de (S_{Fe}, R_P) -2-[(1-naftil)fenilfosfino]-ferroceno [(S_{Fe}, R_P) -49] (897 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml). 25 Despues de agitar durante 5 h a -78°C, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguío con solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc = 6:1) para dar cristales de color amarillo (1,322 g, 93%) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros (~9:1). Producto principal: RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,39 (br. s, 1H); 3,66 (m, 1H); 4,24 (s, 5H); 4,29 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 4,57 (m, 1H); 4,22 (m, 2H); 6,40 ~ 4,49 (m, 3H); 6,61 ~ 6,67 (m, 2H); 6,83 ~ 7,01 (m, 4H); 7,10 ~ 7,59 (m, H); 7,75 (br. d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,28 (m, 1H). RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -18,54 (d, J = 21,0 Hz); -29,56 (d, J = 21,0 Hz).

35

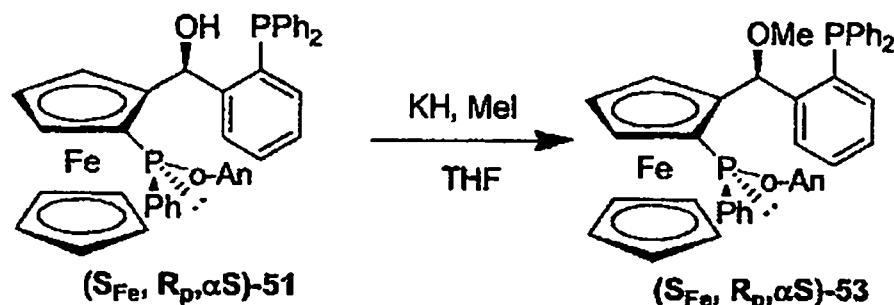
Ejemplo 48

 $(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]-1-[α -metoxi-(2-difenilfosfinofenil-metil)]ferroceno [$(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -53]

40

45

50

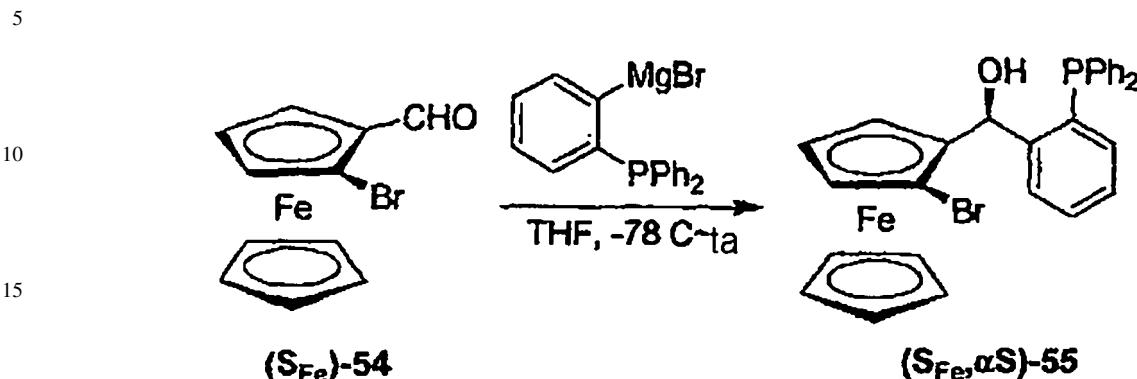


55

A una suspensión de KH (al 30%, 174 mg, 1,3 mmol, lavada con hexano) en THF (10 ml) se agregó alcohol [$(S_P, \alpha S)$ -51] (690 g, 10 mmol) a 0°C. Despues de agitar durante 2 h a 0°C, se agregó yodo-metano (68 μ l, 1,1 mmol) a través de una jeringa y, entonces, la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C. La reacción se extinguío con MeOH (0,5 ml), y se retiraron los disolventes bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano-EtOAc = 10:1) para dar cristales de color amarillo (463 mg, 66%). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,82 (s, 3H); 3,50 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 4,11 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,17 (s, 5H); 4,19 (m, 1H); 5,79 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 6,54 ~ 6,64 (m, 2H); 6,69 (m, 1H); 6,84 (ddd, 1H, J = 7,8, 4,3 y 1,5 Hz); 7,02 ~ 7,37 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -18,44 (d, J = 18,7 Hz); -31,19 (d, J = 18,7 Hz).

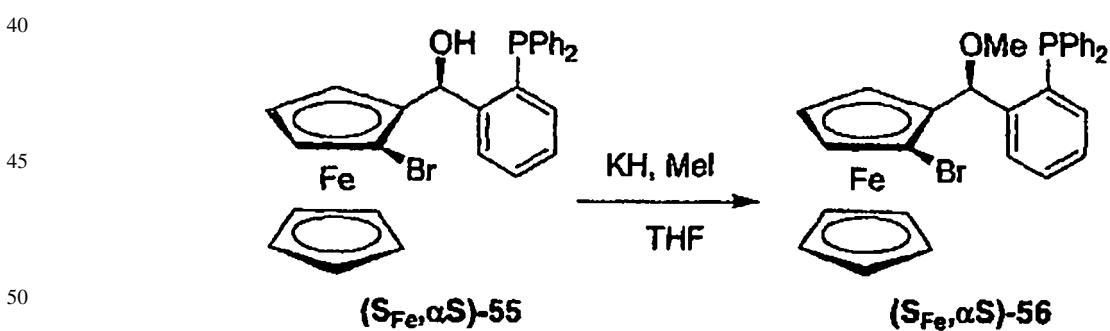
65

Ejemplo 49

 $(S_{Fe},\alpha S)$ -2-bromo-1-[α -(2-difenilfosfinofenil)]-ferroceno-metanol [$(S_{Fe},\alpha S)$ -55]

A una suspensión de Mg (729 mg, 30 mmol) en THF (10 ml) se agregó, gota a gota, una solución de 2-bromofenil-difenilfosfina (50) (9,42 g, 27,6 mmol) en THF (30 ml) a aproximadamente 50°C. Tras la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó a una solución de carboxaldehído de (S_{Fe})-2-bromoferroceno [(S_{Fe})-54] (6,74 g, 23 mmol) en Et₂O (20 ml) a -78°C. Despues de agitar durante 6 h a -78°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguíó con solución saturada de NH₄Cl (50 ml), y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano-EtOAc = 5:1) para dar cristales de color amarillo (12,51 mg, 98%) en forma de un único diastereoisómero. RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,67 (dd, 1H, J = 3,5 y 2,0 Hz); 4,04 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,18 (m, 1H); 4,27 (s, 5H); 4,40 (m, 1H); 6,47 (dd, 1H, J = 6,5 y 3,5 Hz); 7,00 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,15 ~ 7,37 (m, 12H); RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -17,30.

Ejemplo 50

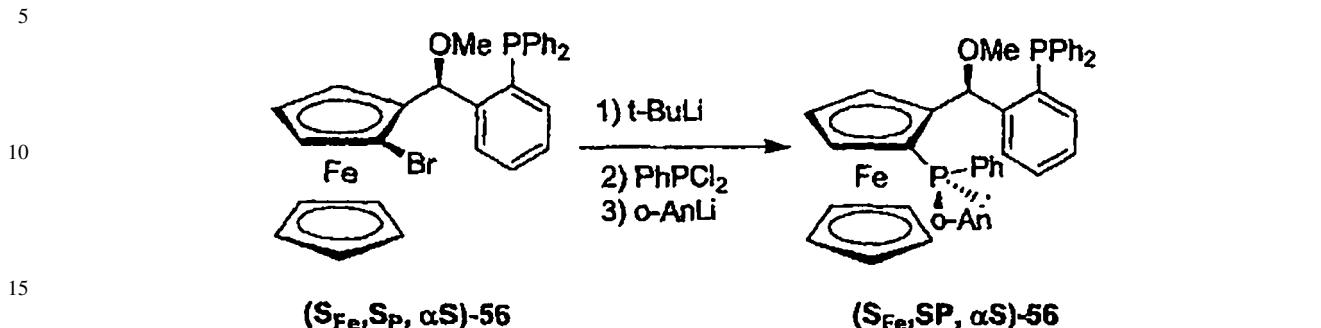
 $(S_{Fe},\alpha S)$ -2-bromo-1-[α -metoxi-(2-difenilfosfinofenilmetil)]-ferroceno [$(S_{Fe},\alpha S)$ -56]

55

60

A una suspensión de KH (al 30%, 3,75 g, 28,1 mmol, lavada con hexano) en THF (20 ml) se agregó una solución de (S_{P,αS})-2-bromo-1-[α -(2-difenilfosfinofenil)ferroceno-metanol [(S_{Fe,αS})-55] (12,00 g, 21,6 mmol) en THF (180 ml) a 0°C. Despues de agitar durante 2 h a 0°C, se agregó yodo-metano (1,48 ml, 23,8 mmol) a través de una jeringa y, entonces, la mezcla se agitó durante 1 h a 0°C. La reacción se extinguíó con MeOH (5 ml), y se retiraron los disolventes bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano-EtOAc = 5:1) para dar cristales de color amarillo (12,10 g, 98%). RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 3,29 (s, 3H); 3,96 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,01 (m, 1H); 4,27 (s, 5H); 4,33 (m, 1H); 6,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,04 (m, 1H); 7,15 ~ 7,37 (m, 12H); 7,44 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -18,46.

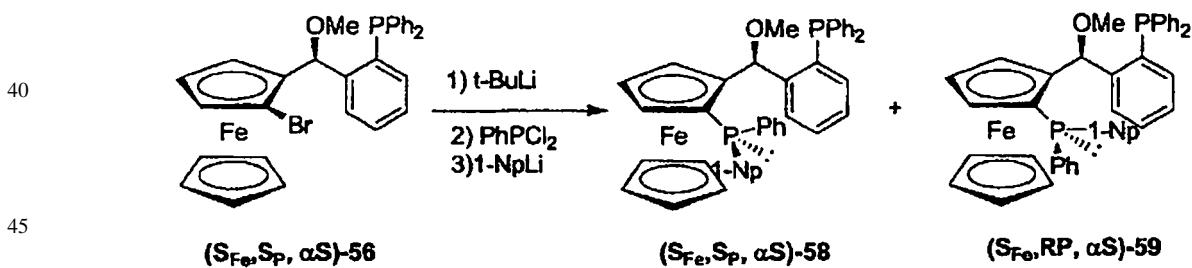
Ejemplo 51

 $(S_{Fe}, S_P, \alpha S)$ -2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]-1-[\alpha-metoxi-(2-difenilfosfinofenil-metil)]ferroceno [$(S_{Fe}, S_P, \alpha S)$ -57]

A una solución de bromuro [$(S_{Fe}, \alpha S)$ -56] (2,85 g, 5 mmol) en THF (30 ml) se agregó lentamente, a través de una jeringa, t-BuLi 1,7 M (6,5 ml, 11 mmol) a -78°C. Después de agitar durante 10 min a -78°C, se agregó PhPCl₂ (746 μ l, 5,5 mmol) a través de una jeringa. Después de agitar durante 30 min a -78°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó, por medio de una cánula, una suspensión de o-AnLi [preparada a partir de 2-bromoanisol (805 μ l, 6,5 mmol) y t-BuLi 1,7 M (7,6 ml, 13 mmol) en Et₂O (30 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante la noche a -78°C hasta temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano-EtOAc = 10:1) para dar cristales de color amarillo (3,21 g, 91%) en forma de un único diastereoisómero. RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,71 (s, 3H); 3,67 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 4,06 (t, 1H, *J* = 2,3 Hz); 4,22 (s, 5H); 5,52 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz); 6,80 ~ 6,98 (m, 4H); 7,08 ~ 7,36 (m, 14H); 7,76 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -17,98 (d, *J* = 10,0 Hz); -33,15 (d, *J* = 10,0 Hz).

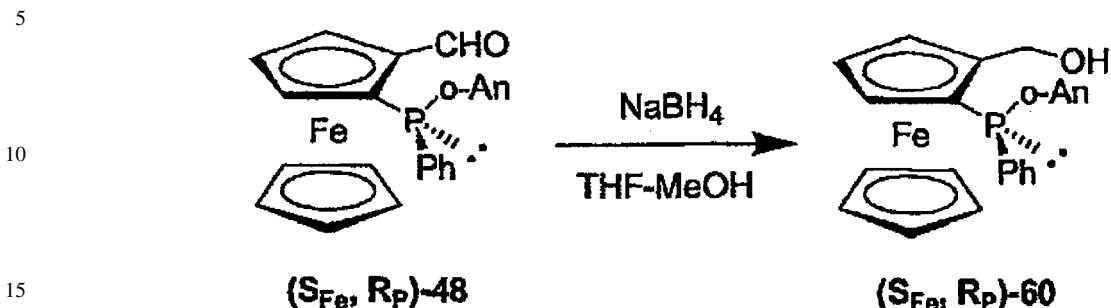
Ejemplo 52

35 $(S_{Fe}, S_P, \alpha S)$ -2-[(*I*-naftil)fenilfosfino]-1-[\alpha-metoxi-(2-difenilfosfinofenilmetil)]ferroceno [$(S_{Fe}, S_P, \alpha S)$ -58] y $(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -2-[(*I*-naftil)fenilfosfino]-1-[\alpha-metoxi-(2-difenilfosfinofenilmetil)]ferroceno [$(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -59]



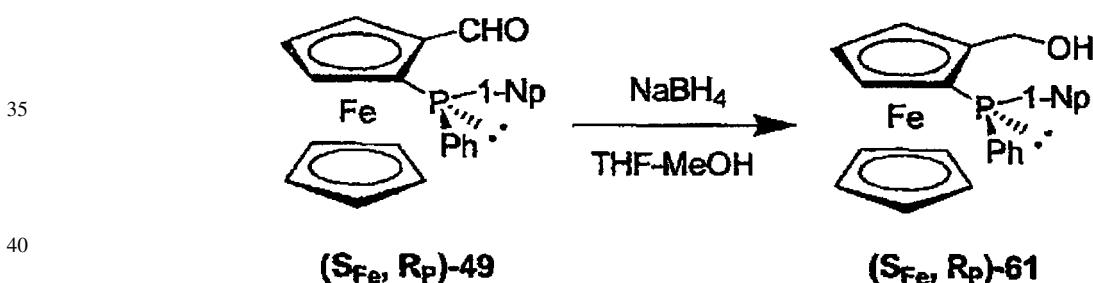
A una solución de bromuro [$(S_{Fe}, \alpha S)$ -56] (2,85 g, 5 mmol) en THF (30 ml) se agregó lentamente, a través de una jeringa, t-BuLi 1,7 M (6,5 ml, 11 mmol) a -78°C. Después de agitar durante 10 min a -78°C, se agregó PhPCl₂ (746 μ l, 5,5 mmol) a través de una jeringa. Después de agitar durante 30 min a -78°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C, y se agregó, por medio de una cánula, una suspensión de o-AnLi [preparada a partir de 2-bromonaftaleno (900 μ l, 6,5 mmol) y t-BuLi 1,7 M (7,6 ml, 13 mmol) en Et₂O (30 ml) a -78°C, y la mezcla se agitó durante la noche a -78°C hasta temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano-EtOAc = 10:1) para dar cristales de color amarillo (3,30 g, 91%) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros (relación: ~ 9:1), que recristalizó en hexano para dar un producto principal puro [$(S_{Fe}, S_P, \alpha S)$ -58] (2,83 g, 78%) en forma de cristales de color amarillo. Se concentró el licor madre y el residuo recristalizó en MeOH para dar un producto minoritario puro [$(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -59] (2,17 mg, 6%) en forma de cristales de color amarillo. Producto principal [$(S_{Fe}, S_P, \alpha S)$ -58]: RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,96 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,84 (s, 5H); 4,13 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz); 4,20 (m, 1H); 6,04 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 6,89 ~ 7,41 (m, 20H); 7,55 (ddd, 1H, *J* = 8,0, 6,8 y 1,3 Hz); 7,64 (dd, 1H, *J* = 6,8 y 1,5 Hz); 7,69 (ddd, 1H, *J* = 5,3, 3,5 y 1,7 Hz); 7,89 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz); 9,32 (dd, 1H, *J* = 7,5 y 6,8 Hz). RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -18,83 (d, *J* = 21,3 Hz); -35,08 (d, *J* = 21,3 Hz). Producto minoritario [$(S_{Fe}, R_P, \alpha S)$ -59]: RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,73 (s, 3H); 3,61 (m, 1H); 4,21 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz); 4,22 (s, 5H); 4,28 (m, 1H); 5,86 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 6,67 (ddd, 1H, *J* = 7,8, 4,3 y 1,3 Hz); 6,79 ~ 7,61 (m, 23H); 7,75 (br. d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 8,29 (m, 1H); RMN ³¹P (CDCl₃, 101 MHz): δ -18,52 (d, *J* = 18,4 Hz), -27,69 (d, *J* = 18,4 Hz).

Ejemplo 53

 (S_{Fe}, R_P) -2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]-ferroceno-metanol $[(S_{Fe}, R_P)$ -60]

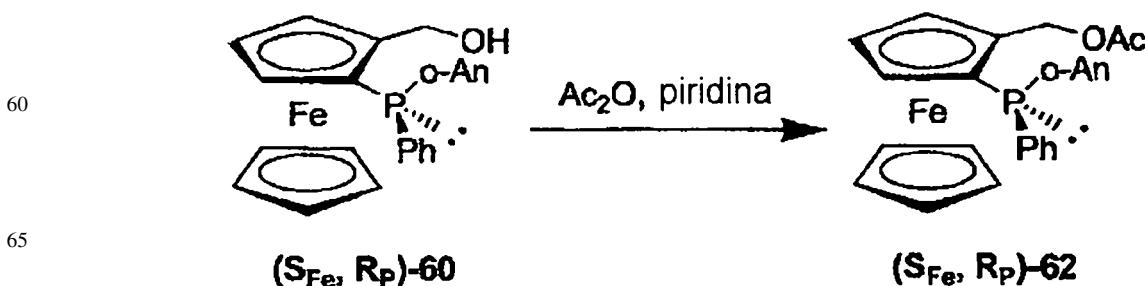
A una solución de aldehído $[(S_{Fe}, R_P)$ -48] (856 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se agregó NaBH_4 (38 mg, 1,0 mmol) a 0°C; a continuación, se agregó MeOH (2 ml). Después de agitar durante 2 h a 0°C, se calentó la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto bruto (857 mg, 100%) en forma de cristales de color amarillo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 3,63 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 4,10 (s, 5H); 4,29 (t, 1H, J = 2,0 Hz); 4,41 (d, 1H, J = 12,5 Hz); 4,53 (m, 1H); 4,58 (dd, 1H, J = 12,5 y 2,0 Hz); 6,77 ~ 6,90 (m, 3H); 7,28 (m, 1H); 7,34 ~ 7,41 (m, 3H); 7,48 ~ 7,55 (m, 2H). RMN ^{31}P (CDCl_3 , 101 MHz): δ -35,05.

Ejemplo 54

 (S_{Fe}, R_P) -2-[(1-naftil)fenilfosfino]-ferroceno-metanol $[(S_{Fe}, R_P)$ -61]

A una solución de aldehído $[(S_{Fe}, R_P)$ -49] (897 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se agregó NaBH_4 (38 mg, 1,0 mmol) a 0°C; a continuación, se agregó MeOH (2 ml). Después de agitar durante 2 h a 0°C, se calentó la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto bruto (900 mg, 100%) en forma de cristales de color amarillo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 3,71 (m, 1H); 4,16 (s, 5H); 4,36 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,41 (d, 1H, J = 12,5 Hz); 4,54 (dd, 1H, J = 12,5 y 1,3 Hz); 4,58 (m, 1H); 7,11 (ddd, 1H, J = 7,0, 4,5 y 1,3 Hz); 7,30 ~ 7,57 (m, 8H); 7,80 (m, 2H); 8,26 (m, 1H). RMN ^{31}P (CDCl_3 , 101 MHz): δ -31,14.

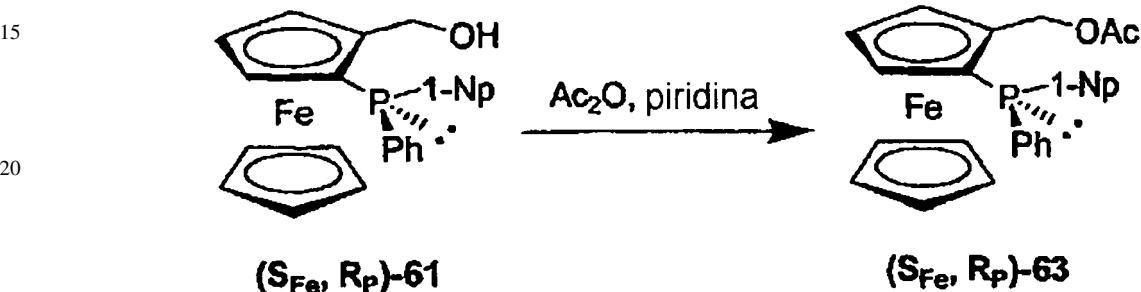
Ejemplo 55

Acetato de (S_{Fe}, R_P) -2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]-ferroceno-metanol $[(S_{Fe}, R_P)$ -62]

Se agitó durante la noche una solución de alcohol $[(S_{Fe},R_P)-60]$ (857 mg, 2,0 mmol), Ac_2O (2 ml) y piridina (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml), a temperatura ambiente. Los elementos volátiles se retiraron bajo presión reducida, por debajo de 35°C, para dar el producto bruto (880 mg, 100%) en forma de cristales de color amarillo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,62 (s, 3H); 3,64 (s, 4H, solapamiento); 4,10 (s, 5H); 4,30 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,54 (m, 1H); 5,01 (d, 1H, J = 12,0 Hz); 5,12 (dd, 1H, J = 12,0 y 2,3 Hz); 6,77 (m, 2H); 6,83 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,25 (m, 1H); 7,37 (m, 3H); 7,51 (m, 2H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ -34,60.

Ejemplo 56

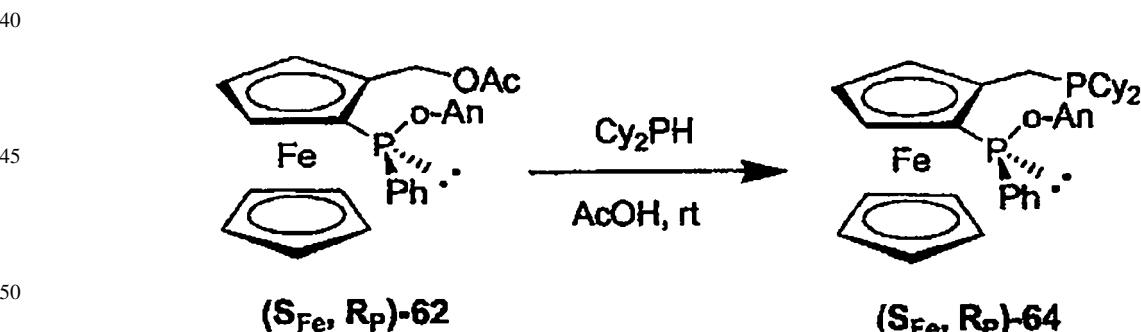
10 *Acetato de (S_{Fe},R_P) -2-[(1-naftil)fenilfosfino]-ferroceno-metanol $[(S_{Fe},R_P)-63]$*



30 Se agitó durante la noche una solución de alcohol $[(S_{Fe},R_P)-61]$ (900 mg, 2,0 mmol), Ac_2O (2 ml) y piridina (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml), a temperatura ambiente. Los elementos volátiles se retiraron bajo presión reducida, por debajo de 35°C, para dar el producto bruto (983 mg, 100%) en forma de cristales de color amarillo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,46 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 4,15 (s, 5H); 4,38 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,59 (m, 1H); 5,00 (d, 1H, J = 1,3,5 Hz); 7,28 ~ 7,45 (m, 5H); 7,54 (m, 1H); 7,69 (tt, 1H, J = 7,8 y 1,8 Hz); 7,78 (m, 2H); 8,23 (m, 1H); 8,64 (m, 2H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101 MHz): δ -30,85.

Ejemplo 57

40 *(S_{Fe},R_P)-1-[(diciclohexilfosfino)metil]-2-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]ferroceno $[(S_{Fe},R_P)-64]$*

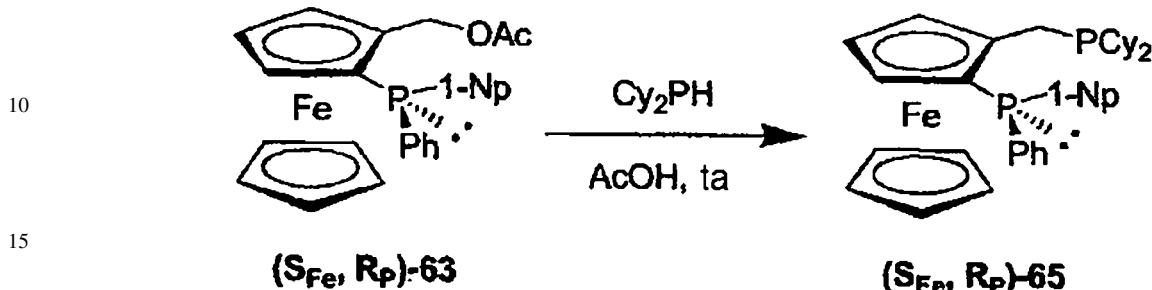


55 Una solución de $(S_{Fe},R_P)-62$ (472 mg, 1,0 mmol) y diciclohexilfosfina (243 μ l, 1,2 mmol) en ácido acético (3 ml) se agitó durante 7 días a temperatura ambiente, y se vertió sobre una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 (60 ml) con agitación, y se extrajo con Et_2O (2x25 ml). Las capas etéricas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano- $EtOAc$ = 9:1) para dar el compuesto del título (573 mg, 94%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 0,99 ~ 1,79 (m, 22H); 2,56 (br. d, 1H, J = 12,5 Hz); 2,73 (br. d, 1H, J = 12,5 Hz); 3,58 (m 1H); 4,00 (s, 5H); 4,20 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 6,74 ~ 7,58 (m, 9H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101,25 MHz): δ -2,93; -35,19.

Ejemplo 58

(S_{Fe},R_P) -1-[(diciclohexilfosfino)metil]-2-[(1-naftil)fenilfosfino]ferroceno[(S_{Fe},R_P)-65]

5



Una solución de (S_{Fe}, R_p)-63 (492 mg, 1,0 mmol) y diciclohexilfosfina (243 μ l, 1,2 mmol) en ácido acético (3 ml) se agitó durante 7 días a temperatura ambiente, y se vertió sobre una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 (60 ml) con agitación, y se extrajo con Et_2O (2x25 ml). Las capas étéricas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano- $EtOAc$ = 9:1) para dar el compuesto del título (599 mg, 95%) en forma de cristales de color anaranjado. RMN 1H ($CDCl_3$, 250,13 MHz): δ 0,83 ~ 1,76 (m, 22H); 2,57 (dm, 1H, J = 12,5 Hz); 2,70 (dm, 1H, J = 12,5 Hz); 3,67 (m, 1H), 4,06 (s, 5H); 4,27 (t, 1H, J = 2,5 Hz); 4,60 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,31 ~ 7,82 (m, 10H); 8,28 (m, 1H). RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 101,25 MHz): δ -2,19; -31,85.

Ejemplo 59

(S_C, S₋, R₋)-67

35 

40

50 A una solución de (S)-66 (1,56 g, 5 mmol) y TMEDA (1,0 ml, 6,5 mmol) en Et₂O (50 ml) se agregó n-BuLi 2,5 M (2,6 ml, 6,5 mmol) a -78°C. Después de agitar durante 3 h a -78°C, se agregó PhPCl₂ (0,95 ml, 7,0 mmol). Despues de agitar durante 20 min a -78°C, se calentó la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y, por medio de una cánula, se agregó una suspensión de 1-NpLi [preparada a partir de 1-bromonaftaleno (1,39 ml, 10 mmol) y t-BuLi 1,7 M (11,8 ml, 20 mmol) en Et₂O (40 ml) a -78°C]. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguío con agua (40 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (40 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc-hexano = 1:5~1:3) para dar el producto (2,25 g, 85%) en forma de cristales de color anaranjado. Los análisis de RMN ¹H y RMN ³¹P muestran que la distribución enantiomérica (de) es de aproximadamente 9:1. Producto principal: RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ 0,58 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 0,73 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 1,58 (m, 1H); 3,45 ~ 3,52 (m, 2H); 3,61 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,29 (s, 5H); 4,44 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 5,05 (m, 1H); 7,08 (dd, 1H, J = 7,0 y 4,4 Hz); 7,24 ~ 7,48 (m, 8H); 7,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 8,37 (dd, 1H, J = 8,3 y 4,3 Hz). RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ -23,52 (s).

65

Bibliografía

1. T. **Hayashi**, in Ferrocenes, (Eds.: A. Togni, T. Hayashi), VCH, *Weinheim*, 1995, p. 105.
- 5 2. 2. **Togni**, A.; **Breutel**, C.; **Schnyder**, A.; **Spindler**, F.; **Landert**, H.; **Tijani**, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 4062.
- 10 3. 3. a. H. U. **Blaser**, W. **Brieden**, B. **Pugin**, F. **Spindler**, M. **Studer**, A. **Togni**, *Topics in Catalysis* 2002, 19, 3; b. H. U. **Blaser**, F. **Spindler**, M. **Studer**, *Applied Catal. A: General* 2001, 221, 119.
- 15 4. 4. **McGarrity**, J.; **Spindler**, F.; **Fuchs**, R.; **Eyer**, M. (LONZA AG), EP-A 624587 A2, 1995; *Chem. Abstr.* 1995, 122, P81369q.
5. 5. a. **Blaser**, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 17. b. **Blaser**, H.-U.; **Buser**, H.-P.; **Coers**, K.; **Hanreich**, R.; **Jalett**, H.-P.; **Jelsch**, E.; **Pugin**, B.; **Schneider**, H.-D.; **Spindler**, F.; **Wegmann**, A. *Chimia* 1999, 53, 275.
- 10 6. 6. a. N. W. **Boaz**, S. D. **Debenham**, E. B. **Mackenzie**, S. E. **Large**, *Org. Lett.* 2002, 4, 2421. b. **Boaz**, N. W.; **Debenham**, S. D. US 2002/0065417 (2002)
- 20 7. a) T. **Ireland**, G. **Grossheimann**, C. **Wieser-Jeunesse**, P. **Knochel**, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 3212. b) T. **Ireland**, K. **Tappe**, G. **Grossheimann**, P. **Knochel**, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 843;
- 25 8. a) M. **Lotz**, K. **Polbom**, P. **Knochel**, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4708. b) K. **Tappe**; P. **Knochel**, *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 12; c) M. **Lotz**, P. **Knochel**, A. **Monsees**, T. **Riermeier**, R. **Kadyrov**, J. J. **Almena Perea**, Ger. Pat. No. DE 10219490 (Degussa AG).
- 30 9. a) T. **Sturm**, L. **Xiao**, W. **Weissensteiner**, *Chimia* 2001, 55, 688; b) W. **Weissensteiner**, T. **Sturm**, F. **Spindler**, *Adv. Synth. Catal.* 2003, 345, 160; c) **Weissensteiner**, T. **Sturm**, F. **Spindler**, US2003212284.
- 35 10. a. **Perea**, A. J. J.; **Bomer**, A.; **Knochel**, P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8073. b. **Perea**, A. J. J.; **Lotz**, M.; **Knochel**, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 375. c. **Lotz**, M.; **Ireland**, T.; **Perea**, A. J. J.; **Knochel**, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1839. d. **Knochel**, P.; **Perea**, A. J. J.; **Drauz**, K.; **Klement**, I. US 6,284,925 (2001).
- 40 11. (a) **Sawamura**, M.; **Hamashima**, H.; **Sugawara**, M.; **Kuwano**, N.; **Ito**, Y. *Organometallics* 1995, 14, 4549. (b) **Sawamura**, M.; **Kuwano**, R.; **Ito**, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9602. (c) **Kuwano**, R.; **Sawamura**, M.; **Ito**, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 2521. (d) **Kuwano**, R.; **Okuda**, S.; **Ito**, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 2773. (e) **Kuwano**, R.; **Okuda**, S.; **Ito**, Y. *J. Org. Chem.* 1998; 63, 3499. (f) **Kuwano**, R.; **Ito**, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1232. (g) **Kuwano**, R.; **Sato**, K.; **Kurokawa**, T.; **Karube**, D.; **Ito**, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7614.
- 45 12. a) **Kang**, J.; **Lee**, J. H.; **Ahn**, S. H.; **Choi**, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5523. b) **Kang**, J.; **Lee**, J. H.; **Kim**, J. B.; **Kim**, G. *J. Chirality* 2000, 12, 378.
- 50 13. a) **Jendralla**, H.; **Paulus**, E. *Synlett*, 1997, 471. b) **Jendralla**, J. H. US 5,856,540 (1999)
- 55 14. a) **Argouarch**, G.; **Samuel**, O. **Kagan**, H. B. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2891. b) **Argouarch**, G.; **Samuel**, O.; **Riant**, O.; **Daran**, J.-C.; **Kagan**, H. B. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2893.
15. **Marinetti**, A.; **Labrue**, F.; *Genet, J.-P. Synlett* 1999, 1975.
- 60 16. **Berens**, U.; **Burk**, M. J.; **Gerlach**, A.; **Hems**, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 1981.
17. **You**, J.; **Drexler**, H. J.; **Zhang**, S.; **Fischer**, C.; **Heller**, D. *Angew. Chem., Int Ed. Engl.* 2003, 42, 913.
- 65 18. **Maienza**, F.; **Wo'rle**, M.; **Steffanut**, P.; **Mezzetti**, A. *Organometallics* 1999, 18, 1041.
19. (a) **Nettekoven**, U.; **Widhalm**, M.; **Kamer**, P. C. J.; **van Leeuwen**, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 3185. (b) **Nettekoven**, U.; **Kamer**, P. C. J.; **van Leeuwen**, P. W. N. M.; **Widhalm**, M.; **Spek**, A. L.; **Lutz**, M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3996.
- 70 20. **Liu**, D.; **Li**, W.; **Zhang**, X. *Org. Lett.* 2002, 4, 4471.
21. **Xiao**, D.; **Zhang**, X. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2001, 40, 3425.
- 75 22. a) M. T. **Reetz**, A. **Gosberg**, R. **Goddard**, S.-H. **Kyung**, *Chem. Commun.* 1998, 2077; b) M. T. **Reetz**, A. **Gosberg**, WO 0014096, 1998 (assigned to Stud iengesellschaft Kohle MBH);
- 80 23. a. **Nettekoven**, U.; **Widhalm**, M.; **Kamer**, P. C. J.; **van Leeuwen**, P. W. N. M.; **Mereiter**, K.; **Lutz**, M.; **Spek**, A. L. *Organometallics* 2000, 19, 2299. b. **Nettekoven**, U.; **Kamer**, P. C. J.; **Widhalm**, M.; **van Leeuwen**, P. W. N. M.

ES 2 313 282 T3

Organometallics 2000, 19, 4596. c. **Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kalchhauser, H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L.** *J. Org. Chem.* 2001, 66, 759-770.

5 24. **Barbaro, P.; Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Togni, A.** *Chem. Commun.* 2002, 2672.

10 25. (a) **Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I.** *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 5389. (b) **Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I.** *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1970, 9, 371. (c) **Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M.** *Tetrahedron Lett.* 1974, 15, 405. (d) **Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M. M.; Yamamoto, K.; Kumada, M.** *Bull. Chem. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 1138

15 26. **Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B.** *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3511.

20 27. (a) **Riani, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B.** *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6733. (b) **Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B.** *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 5835.

25 28. (a) **Richards, J.; Damalidis, T.; Hibbs D. E.; Hursthouse, M. B.** *Synlett* 1995, 74. (b) **Sammakai, T.; Latham H. A.; Schaad, D. R.** *J. Org. Chem.* 1995, 60, 10. (c) **Nishibayashi, Y.; Uemura, S.** *Synlett* 1995, 79. (d) **Sammakai, T.; Latham, H. A.** *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6002.

30 29. **Ganter, C.; Wagner, T.** *Chem. Ber.* 1995, 128, 1157.

35 30. (a) **Enders, D.; Peters, R.; Lochtman, R.; Runsink, J.** *Synlett* 1997, 1462. (b) **Enders, D.; Peters, R.; Lochtman, R.; Runsink, J.** *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2839.

40 31. **Lotz, M.; Ireland T.; Tappe, K.; Knochel, P.** *Chirality*, 2000, 12, 389.

45 32. **Kitzler, R.; Xiao, L.; Weissensteiner, W.** *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 3459.

50 33. **Widhalm, M.; Mercete, K.; Bourghida, M.** *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 2983.

55 34. **Nishibayashi, Y.; Arikawa, Y.; Ohe, K.; Uemura, S.** *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1172.

60 35. (a) **Tsukazaki, M.; Tinki, M.; Roglans, A.; Chapell, B. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V.** *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 685. (b) **Jendralla, H.; Paulus, E.** *Synlett* 1997, 471.

65 36. **Price, D.; Simpkins, N. S.** *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6135.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de ligandos quirales, que comprende proporcionar un material de partida
 5 de la Fórmula (A):



(A)

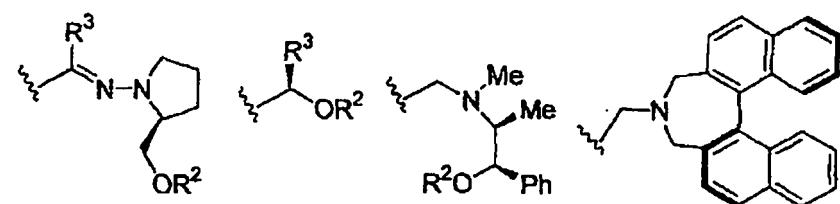
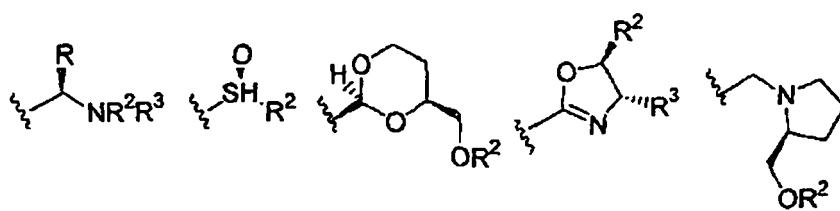
10 en donde X^* es un centro director quiral o aquiral; y



15 es un grupo arilo mono- o policíclico o cicloalquilo, opcionalmente sustituido; llevar a cabo la ortolitación del sustrato; hacer reaccionar el sustrato ortolitiado con una fosfina o arsina sustituida en R^1 para formar un compuesto intermedio; convertir el compuesto intermedio en un compuesto que tiene un grupo fosfina o arsina, de la fórmula $-\text{WR}^1\text{R}^{1*}$, en donde W es P o As , R^1 y R^{1*} son diferentes entre sí y se seleccionan, independientemente, de alquilo, alcoxi, alquilamino de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, cicloalcoxí sustituido y no sustituido, cicloalquilamino sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, ariloxi carbocíclico sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heteroariloxi sustituido y no sustituido, arilamino carbocíclico sustituido y no sustituido, heteroarilamino sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, de forma independiente, de azufre, nitrógeno y oxígeno; y, opcionalmente o si es necesario, convertir X^* en un agrupamiento diferente para producir un ligando quiral.

20 25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que X^* es un grupo director quiral y la ortolitación es enantioselectiva.

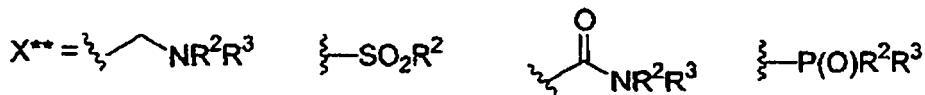
30 3. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que X^* se selecciona de:



40 45 50 en donde R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan, de forma independiente, de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona, independientemente, de azufre, nitrógeno y oxígeno.

55 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X^* es un grupo director aquiral, y la ortolitación tiene lugar en presencia de un auxiliar quiral, y es enantioselectiva.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que X^* se selecciona de:



60 65 en donde R^2 y R^3 se seleccionan, de forma independiente, de alquilo de cadena ramificada y lineal, sustituido y no sustituido, cicloalquilo sustituido y no sustituido, arilo carbocíclico sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el o cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de azufre, nitrógeno y oxígeno.

ES 2 313 282 T3

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

○

- 5 es un anillo aromático de un compuesto metaloceno, opcionalmente sustituido adicionalmente.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X* es un grupo director de orto.
- 10 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer reaccionar el compuesto intermedio con un reactivo de Grignard portador de R^{1*}, o un compuesto de organo-litio.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65