

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 328**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6571 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2016 PCT/EP2016/070555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17037141**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2016 E 16758198 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3344639**

54 Título: **Fosforamidimidatos quirales y sus derivados**

30 Prioridad:

01.09.2015 EP 15183404

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

26.03.2021

73 Titular/es:

**STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
45470 Mülheim an der Ruhr, DE**

72 Inventor/es:

**LIST, BENJAMIN;
KAIB, PHILIP STEPHAN JOSEPH;
SCHREYER, LUCAS;
LEE, SUNGGI;
PROPERZI, ROBERTA y
LIU, LUPING**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 814 328 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

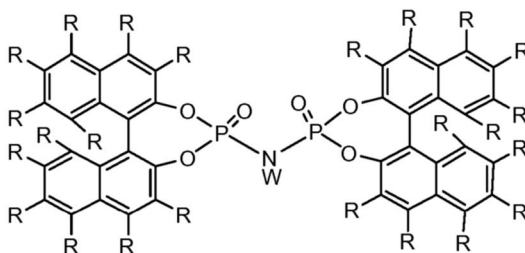
Fosforamidimidatos quirales y sus derivados

- 5 La presente invención se refiere a fosforamidimidatos quirales, a sus sales y complejos metálicos así como a sus derivados y a su uso como catalizadores.

10 Muchas transformaciones químicas son catalizadas por ácidos de Brønsted. En la organocatálisis enantioselectiva, la posibilidad de usar ácidos de Brønsted libres de metales, que en el caso de los ácidos de Brønsted quirales también es enantioselectiva, se está desarrollando rápidamente y sus aplicaciones son cada vez mayores. En este campo de la organocatálisis se hace una distinción entre catalizadores con enlaces de hidrógeno, como las tioureas y también los derivados de TADDOL y BINOL, y ácidos de Brønsted más fuertes, como los diésteres del ácido fosfórico y sus derivados, tal como revela la patente EP 1623971. Los fosfatos voluminosos se han aplicado ampliamente en catálisis asimétrica; sin embargo la modificación adicional de su entorno estérico constituye un reto porque, por ejemplo, los sustituyentes en 3,3' del BINOL quedan apartados del sitio activo. Varios grupos han realizado importantes esfuerzos de síntesis para diseñar cadenas principales alternativas que redujeran el entorno quiral del ácido fosfórico, tal como se analiza en Xu, F. y otros. SPINOL-Derived Phosphoric Acids: Synthesis and Application in Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Imines [*Ácidos fosfóricos derivados del SPINOL: síntesis y aplicación en la reacción enantioselectiva de Friedel-Crafts de indoles con iminas*]. J. Org. Chem. 75, 8677-8680 (2010) y en Coric, I., Muller, S. & List, B. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization [*Resolución cinética de homoaldoles por transacetalización asimétrica catalítica*]. J. Am. Chem. Soc. 132, 17370-17373 (2010).

15 Aunque el campo de la catálisis con ácidos de Brønsted quirales y la catálisis guiada por aniones quirales ha adquirido una gran popularidad e importancia en los últimos años, todavía hay numerosas transformaciones difíciles de llevar a cabo. En particular, las reacciones de pequeños substratos que no tienen grupos protectores estéricamente exigentes, grandes superficies aromáticas/planas o sustituyentes voluminosos aún son extraordinariamente raras. Además, las reacciones que incluyen substratos o productos intermedios carentes de interacciones espacialmente definidas, tales como enlaces de hidrógeno con el catalizador, son muy limitadas. La razón de estas limitaciones, al menos en parte, es la incapacidad de los actuales catalizadores de ácidos de Brønsted sintéticos y de sus respectivos aniones para proporcionar unos microentornos quirales más variables y verdaderamente compactos.

20 En el estado técnico anterior, algunos imidodifosfatos cíclicos se han tenido en cuenta como catalizadores de ácidos de Brønsted quirales o como catalizadores de ácidos de Lewis quirales para algunas reacciones, en particular para la activación de cetonas, aldehídos, alquenos, iminas, enol éteres, éteres, alquinos y acetales. Se revelan en la patente WO2013104604 y tienen la fórmula básica:



25 en la cual el sustituyente R puede ser igual o distinto en cada posición y representa respectivamente hidrógeno, un heterosustituyente, hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, de cadena ramificada, o cíclicos, sustituido a su vez opcionalmente, y W es por ejemplo hidrógeno. En la patente WO2013104605 se ha revelado un proceso particular que emplea tal imidodifosfato. Sin embargo esta patente WO2013104605 no revela grupos sustituyentes aceptores de electrones en el fósforo.

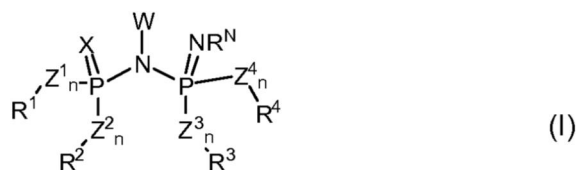
30 Aunque dichos imidodifosfatos cíclicos pueden catalizar varias reacciones, todavía hay algunas reacciones en las que los rendimientos de la reacción son bajos y casi nulos. En particular, la reactividad de los imidodifosfatos es insuficiente para muchas reacciones.

35 Por lo tanto es aconsejable la preparación de otros catalizadores de ácidos de Brønsted sintéticos que tengan una reactividad significativamente mayor, entornos estéricos fácilmente ajustables y el potencial de un microentorno quiral estéricamente muy demandante alrededor de su sitio activo.

La presente invención aporta estos nuevos catalizadores de ácido de Brønsted, particularmente reactivos, mediante nuevos fosforamidimidatos quirales, un proceso simple para preparar fosforamidimidatos quirales y también su uso en catálisis. Dichos aniones fosforamidimidato están mostrando una influencia particularmente elevada en la reactividad de componentes de reacción específicos que hasta ahora no podrían reaccionar usando catalizadores convencionales.

Por consiguiente, la presente invención aporta fosforamidimidatos quirales y derivados de los mismos, que tienen la

fórmula general (I)



5 donde:

X representa O, S, Se o NR^N ,

Z^1 a Z^4 son, independientemente entre sí, iguales o distintos y representan O, S, Se o NR^N ,
n representa 1,

10 W se selecciona entre hidrógeno, halógeno, un metal seleccionado entre Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U o un grupo orgánico catiónico, o un grupo con silicio sustituido $\text{SiR}^I \text{R}^{II} \text{R}^{III}$, en el cual R^I , R^{II} y R^{III} son iguales o distintos y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidrocarburos alifáticos C_1 hasta C_{20} de cadena ramificada, de cadena recta o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, entre ellos alquilo C_1 - C_{20} , alquenilo C_2 - C_{20} o alquinilo C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburos aromáticos C_6 hasta C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenadas, entre ellas arilo, aril-alquilo (C_1 - C_6), heteroaril-alquilo (C_1 - C_6), cada hidrocarburo opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos entre hidrocarburos alifáticos C_1 hasta C_{20} de cadena ramificada, de cadena recta o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, entre ellos alquilo C_1 - C_{20} , alquenilo C_2 - C_{20} o alquinilo C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburos aromáticos C_6 hasta C_{20} y formas de areno de los mismos parcialmente hidrogenadas, entre ellas arilo, aril-alquilo (C_1 - C_6), heteroaril-alquilo (C_1 - C_6), o hetero-

15 sustituyentes, preferiblemente entre hidrógeno y el silicio sustituido $\text{SiR}^I \text{R}^{II} \text{R}^{III}$, donde R^I , R^{II} y R^{III} son tal como se han definido antes,

20 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son, independientemente entre sí, iguales o distintos y, respectivamente, un grupo hidrocarbonado alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, opcionalmente sustituido a su vez con uno o más hetero-

25 sustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o grupos hidrocarburo heteroaromáticos, donde R^1 puede estar formando un sistema cíclico con cualquiera de los radicales R^2 , R^3 o R^4 y los otros radicales R^2 , R^3 o R^4 pueden estar formando un sistema cíclico entre sí,

y R^N es un grupo aceptor de electrones, igual o distinto en cada N, y se selecciona entre:

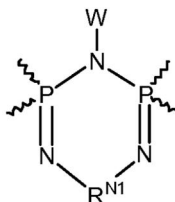
30 i. -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, sulfinil alquilo, sulfonil alquilo, -(P=O)-dialquilo, donde el alquilo es un grupo hidrocarburo alifático C_1 a C_{20} de cadena recta, ramificada o cíclica, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical alquilo;

ii. arilo, -CO-arilo, -(CO)-O-arilo, sulfinil arilo, sulfonil arilo, -(P=O)-diarilo, donde el arilo es un grupo hidrocarburo aromático C_6 a C_{18} que tiene preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, sobre todo F y/o Cl, en el radical arilo;

35 iii. heteroarilo, -CO-heteroarilo, -(CO)-O-heteroarilo, sulfinil heteroarilo, sulfonil heteroarilo, -(P=O)-diheteroarilo, donde el heteroarilo es un hidrocarburo aromático C_2 a C_{20} que tiene preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, sobre todo F y/o Cl, en el radical heteroarilo; o

en caso de que X represente NR^N , un R^N está uniendo las dos unidades P=N- para formar una estructura cíclica representada por la fórmula:

40



45 en la cual R^{N1} representa -(SO)-, -(SO₂)- o -(NR^{N2})-, donde R^{N2} es un grupo aceptor de electrones que se selecciona entre -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, siendo el alquilo un grupo hidrocarburo alifático C_1 a C_{20} de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F o Cl, en el radical alquilo.

Los presentes inventores han visto que, formando los grupos alrededor de al menos una unidad de fosforamidimidato del compuesto quiral, el sitio catalítico del mismo puede protegerse y es perfectamente apto para reacciones catalíticas altamente selectivas. Para estos fines catalíticos es importante que en el compuesto de la presente invención (I) R^N y $\text{RN}^{(1,2)}$ sean grupos aceptores de electrones que lleven sustituyentes atrayentes de electrones, tales como halógeno, en particular flúor, cloro, y/o grupo(s) de azufre-oxígeno.

En lo sucesivo debe entenderse que la anterior fórmula (I), así como cualquier otra fórmula aquí empleada, comprende

cualquier forma tautómera. En este sentido se entiende que las formas tautómeras, así como los enlaces polarizados $W^{\delta+}-N^{\delta-}$, están cubiertas por dichas definiciones.

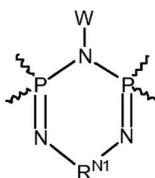
5 En el ámbito de la presente solicitud de patente debe entenderse que la expresión "fosforamidimidatos" comprende aquellos derivados de los mismos en los cuales uno o más de los átomos de oxígeno del resto de fosforamidimidato están reemplazados por S, Se, NR^N , del modo definido arriba, mientras sean quirales y preferiblemente enantiopuros.

10 En la anterior fórmula (I) y en las siguientes fórmulas derivadas debe entenderse que cualquier forma tautómera de los fosforamidimidatos quirales de la presente invención, así como cualquier forma cargada de los mismos, incluida cualquier forma aniónica, está representada por dicha fórmula. También debe entenderse que los fosforamidimidatos podrían poseer una quiralidad inherente incluso si todos los grupos R^1 a R^4 fueran aquirales. Por tanto, los compuestos de la presente invención también podrían ser quirales si P está sustituido con cuatro sustituyentes distintos.

15 En las fórmulas (I) anteriores, cualquiera de los grupos R^1 a R^4 se selecciona respectivamente entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena recta, de cadena ramificada o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), donde cada hidrocarburo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena recta, de cadena ramificada o cíclicos que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , o hidrocarburos aromáticos C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6) o heterosustituyentes. R^1 y R^2 también pueden estar formando un sistema cíclico junto con Z^1 y Z^2 , e independientemente, R^3 y R^4 también pueden formar un sistema cíclico junto con Z^3 y Z^4 , respectivamente. Cualquiera de los radicales R^1 hasta R^4 puede ser quiral o puede contener al menos un centro de quiralidad. En el caso de que $n = 0$, cualquiera de los radicales R^1 hasta R^4 puede estar unido directamente a P.

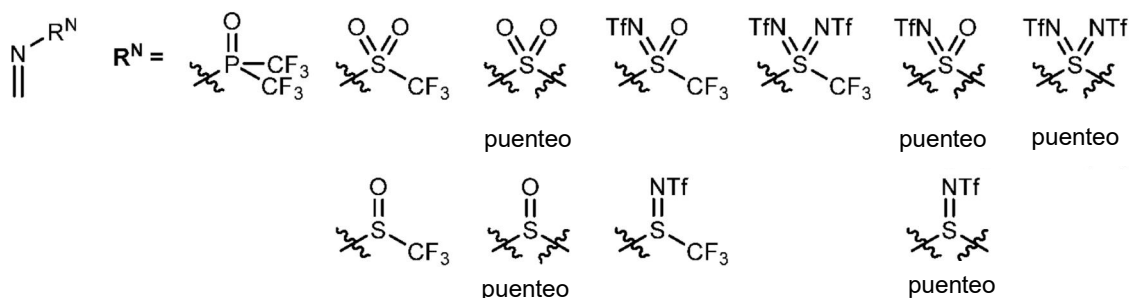
20 En la anterior fórmula (I) R^1 también puede formar un sistema cíclico con cualquiera de los radicales R^2 , R^3 o R^4 y los otros dos radicales entre R^2 , R^3 o R^4 pueden estar formando un sistema cíclico entre sí. Así, un sistema cíclico puede estar formado en una unidad de fosforimidato o puede estar uniendo una unidad de fosforimidato a la otra unidad de fosforimidato en cualquier lado del resto amídico central.

25 Tal como se ha indicado arriba, R^N es un grupo aceptor de electrones elegido entre -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, sulfínil alquilo, sulfonil alquilo, -(P=O)-dialquilo, donde el alquilo es un hidrocarburo alifático C_1 a C_{20} de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical alquilo; arilo, -CO-arilo, -(CO)-O-arilo, sulfínil arilo, sulfonil arilo, -(P=O)-diarilo, donde el arilo es un hidrocarburo aromático C_6 a C_{18} que tiene preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, sobre todo F y/o Cl, en el radical arilo; heteroarilo, -CO-heteroarilo, -(CO)-O-heteroarilo, sulfínil heteroarilo, sulfonil heteroarilo, -(P=O)-diheteroarilo, en el cual el heteroarilo es un hidrocarburo aromático C_2 a C_{20} que tiene preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical arilo; o
35 en caso de que X represente NR^N , un R^N puentea como R^{N1} las dos unidades P=N- formando un anillo representado por la fórmula:



40 donde R^{N1} representa -(SO)-, -(SO₂)- o -(NR^{N2})-, siendo R^{N2} un grupo atrayente de electrones escogido entre -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, siendo el alquilo un hidrocarburo alifático C_1 a C_{20} de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical alquilo.

45 Como se ha dicho en el caso de que X represente NR^N , puede haber un solo R^N puenteando como R^{N1} las dos unidades P=N-, tal como se ha explicado antes. En general R^N se puede seleccionar preferiblemente entre grupos aceptores de electrones que estén presentes en cualquiera de los átomos de P o puenteando las dos unidades P=N- del modo indicado, tales como



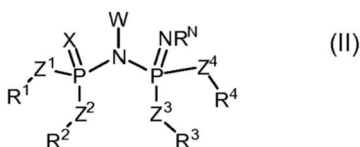
donde Tf representa preferiblemente el grupo trifluorometansulfonilo o, de manera más general, un grupo polifluoro- o perfluoroalquil-sulfonilo en el cual el alquilo puede ser un grupo hidrocarburo alifático C₁ a C₈.

En la anterior fórmula (I) W es un sustituyente capaz de formar un enlace iónico o covalente, que también puede estar polarizado, con el radical fosoramidimidato, y, por lo tanto, W se selecciona entre hidrógeno, halógeno, un metal como Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U, o un grupo orgánico catiónico, tal como se ejemplifica en el siguiente esquema 2, o un silicio sustituido tal como -SiR^IR^{II}R^{III}, donde R^I, R^{II} y R^{III} son iguales o distintos y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, de cadena ramificada o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), donde cada hidrocarburo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, de cadena ramificada o cíclicos, que opcionalmente tienen uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) o un heterosustituyente. Como W se usa ventajosamente hidrógeno o los grupos de silicio sustituidos arriba indicados.

La expresión "formas de areno parcialmente hidrogenadas del mismo" se refiere a que, cuando la estructura aromática tiene más de un anillo aromático, como es el caso del naftaleno, al menos un anillo aromático o un anillo aromático restante puede estar parcial o totalmente hidrogenado.

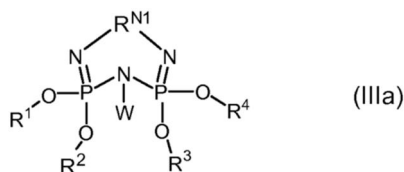
La forma aniónica se complementa con cualquier catión para formar un par iónico.

En una forma de ejecución de las anteriores fórmulas (I), Z¹ hasta Z⁴ representan independientemente O, S o NR^N, preferiblemente O, n es 1 y X, R¹ a R⁴, R^N y W son como se han definido antes, tal como representa la fórmula (II):



en dichas fórmulas (I) y (II), este resto también puede ser una estructura cíclica de cinco hasta diez miembros (R¹, R², Z¹, Z² y -PX-) o (R³, R⁴, Z³, Z⁴ y -PNR^N-), respectivamente, donde R¹ a R⁴, Z¹ a Z⁴, n, R^N, X y W son tal como se han definido arriba.

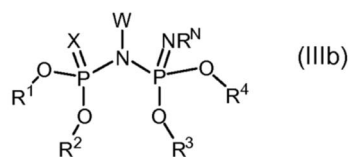
En algunas formas de ejecución de los compuestos de la fórmula (II), los dos NR^N se pueden reemplazar por una unidad NRⁿ que una los dos átomos de P, tal como se representa en la fórmula (IIIa):



en la que R¹ a R⁴ y W son tal como se han definido antes, donde R^{N1} representa -(SO)-, -(SO₂)- o -(NR^{N2})-, siendo R^{N2} un grupo atrayente de electrones seleccionado entre -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, en el cual el alquilo es un hidrocarburo alifático C₁ hasta C₂₀ de cadena recta, ramificada o cíclico, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F o Cl, en el radical alquilo.

En otras formas de ejecución de los compuestos de la fórmula (II), un fosoramidimidato quiral conforme a la presente

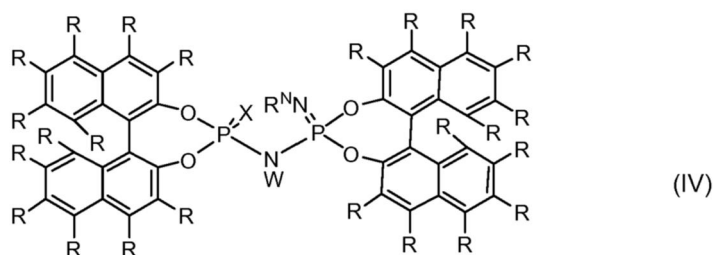
invención está representado por la fórmula (IIIb) en la cual Z¹ a Z⁴ representan O, y R¹ a R⁴, X, R^N y W son tal como se han definido antes:



donde R^N es un grupo atrayente de electrones, que es igual o diferente en cada N y se elige entre -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, sulfinil alquilo, sulfonil alquilo, -(P=O)-dialquilo, siendo el alquilo un hidrocarburo alifático C₁ a C₂₀ de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical alquilo; arilo, -CO-arilo, -(CO)-O-arilo, sulfinil arilo, sulfonil arilo, -(P=O)-diarilo, en el cual el arilo es un hidrocarburo aromático C₆ a C₁₈ que tiene preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, sobre todo F y/o Cl, en el radical arilo; heteroarilo, -CO-heteroarilo, -(CO)-O-heteroarilo, sulfinil heteroarilo, sulfonil heteroarilo, -(P=O)-di-heteroarilo, siendo el heteroarilo un hidrocarburo aromático C₂ a C₂₀ que lleva preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical heteroarilo.

En dichas fórmulas (I), (II) o (IIIa/b), al menos uno de los radicales (R¹, R², Z¹ y Z²) y (R³, R⁴, Z³ y Z⁴) puede formar respectivamente una estructura cíclica derivada de una estructura aromática puenteada como bifenilo opcionalmente sustituido, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-binaftaleno, 1,1'-biantraceno, 1,1'-bifenantreno o una forma de areno parcialmente hidrogenada de tal estructura cíclica aromática, tal como 8H-BINOL, en la cual cada uno de dichos sistemas cíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos en cada posición, elegidos respectivamente entre hidrógeno, heterosustituyentes, hidrocarburos alifáticos C₁ hasta C₂₀ de cadena recta, ramificada o cíclicos que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), donde cada hidrocarburo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, ramificada o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) o un heterosustituyente, donde n, R^N, X y W son tal como se han definido antes, incluidas sus formas tautómeras e iónicas y derivados. En dichas fórmulas (IIIa/b) las estructuras cíclicas formadas por (R¹, R², Z¹ y Z²) y (R³, R⁴, Z³ y Z⁴) son iguales o distintas y pueden ser quirales, siendo n, R^N, X y W tal como se han definido antes.

En otra forma de ejecución los compuestos de la fórmula (I) pueden estar representados por la fórmula (IV):

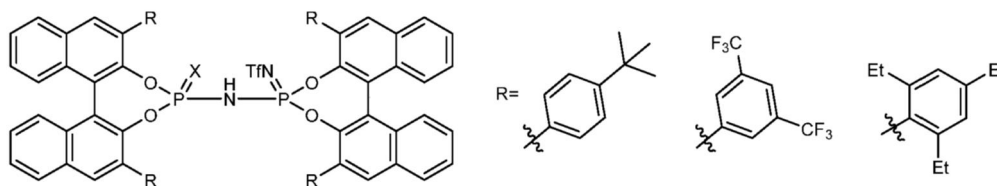


de manera que en dicha fórmula (IV) el sustituyente R es igual o distinto en cada posición y cada uno se elige entre hidrógeno, heterosustituyentes, hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, cadena ramificada o cíclicos, que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), y cada hidrocarburo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, cadena ramificada o cíclicos, que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) o un heterosustituyente, y R^N, X y W son tal como se han definido antes, incluidas sus formas tautómeras e iónicas y derivados de las mismas.

Los sustituyentes R en la estructura, preferiblemente una estructura cíclica, proximal al enlace -Z-P, como por ejemplo el enlace -O-P, son preferiblemente grupos voluminosos y también pueden seleccionarse entre las definiciones de R^N o de los heterosustituyentes.

Como grupos quirales para los compuestos de la presente invención sirve básicamente cualquier grupo quiral. En los casos en que el otro grupo no es quiral, los grupos R¹ hasta R⁴ son cualquier grupo orgánico que puede ser saturado o insaturado, lineal, cíclico o heterocíclico, aromático y/o heteroaromático.

A continuación se muestran tres ejemplos de dicho compuesto que tiene la fórmula (IV), donde X es O o NTf:



5 En síntesis orgánica, particularmente en la síntesis de principios activos farmacéuticos, los compuestos quirales se emplean frecuentemente como catalizadores para obtener el producto deseado con una gran pureza enantiomérica o diastereoisomérica.

10 Se ha visto que los compuestos según la presente invención son muy adecuados como catalizadores para la síntesis enantioselectiva. Aquí, funcionan como ácidos de Brønsted quirales o sus bases conjugadas como aniones quirales en catálisis enantioselectiva dirigida por contraiones.

15 Las siguientes definiciones se aplican igualmente a los grupos individuales R, R^N, R^{N1}, R^{N2} y R¹ a R⁴ tal como sigue.

20 Un heterosustituyente, tal como está definido según la presente invención, se puede escoger entre OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₃H, un grupo monohalógenometilo, un grupo dihalógenometilo, un grupo trihalógenometilo, CF(CF₃)₂, SF₅, una amina mediante el átomo de N, -O-alquilo (alcoxi), -O-arilo, -O-SiR^S₃, S-R^S, S(O)-R^S, S(O)₂-R^S, COOH, CO₂-R^S, -BR^S₂, -PR^S₂, -OPR^S₂, una amida, unida mediante el átomo de C o N, un grupo formilo, C(O)-R^S, COOM, donde M es un metal como Na o K. R^S es de modo independiente igual o distinto y cada uno es un grupo alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, cada uno de los cuales está además opcionalmente sustituido con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos.

25 Los hidrocarburos alifáticos, incluidos alquilo, alqueno y alquino, pueden ser de cadena recta, ramificada y cíclica.

Heteroalifático es un hidrocarburo que incluye alquilo, alqueno y alquino, y puede ser de cadena recta, ramificada y cíclica con uno o más átomos de carbono sustituidos con un heteroátomo.

30 Más detalladamente, el alquilo C₁-C₂₀ puede ser de cadena recta o ramificada y tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. El alquilo puede ser alquilo C₁-C₆, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, igualmente pentilo, 1-, 2- o 3-metilpropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos son trifluorometilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroetilo.

35 El cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El alqueno puede ser alqueno C₂-C₂₀. Alquino podría ser alquino C₂-C₂₀.

40 Dichos grupos insaturados alqueno o alquino se pueden usar para unir los compuestos de la presente invención a un soporte tal como un polímero para que sirva de catalizador inmovilizado.

El halógeno es F, Cl, Br o I.

45 El alcoxi es preferiblemente alcoxi C₂-C₁₀ tal como metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi, etc.

50 El heterocicloalquilo C₃-C₈ con uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S es preferiblemente 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo.

55 Opcionalmente sustituido significa que el hidrocarburo no tiene ningún hidrógeno sustituido o que está monosustituido, disustituido, trisustituido, tetrasustituido, pentasustituido o incluso con un mayor grado de sustitución.

El arilo puede ser fenilo, naftilo, antraceno, fenantrilo o bifenilo.

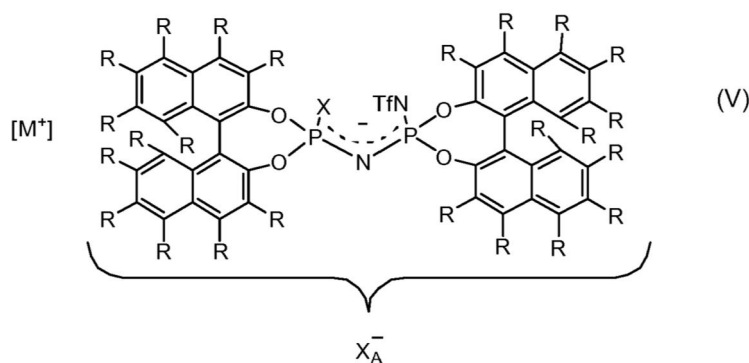
60 El arilalquilo podría ser bencilo.

El heteroarilo con uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S es preferiblemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2, 4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3 -tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2, 1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

En una forma de ejecución preferida de la presente invención, como la representada por ejemplo en la fórmula (IV), al menos uno de los R proximales al enlace -OP- no es hidrógeno y se elige entre metilo, etilo, isopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, fenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 2-isopropilfenilo, 5-metil-2-isopropilfenilo, mesitilo, 9-fenantrilo, 9-antraceno, ferroceno, N-(perfluorofenil)acetamida, N-(4-clorofenil)acetamida, N-(naftalen-1-il)acetamida, N-benzhidrilacetamida, N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, 6,8-dimetilpiren-2-ilo, 2-pirenilo, 1-antraceno, coranuleno, porfirina, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 3,5-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, terc-butilo, tris-metilsililo, terc-butildimetilsililo, fenildimetilsililo, metildifenilsililo, tris-metilsililo, tris-fenilsililo, 4-nitrofenilo y 2,6-metil-4-butilfenilo, trifluorometilo, perfluoroalquilo (C₁-C₁₂) no ramificados (lineales) y ramificados, 3,4,5-trifluorofenilo, 1,3-bis(perfluoropropan-2-il)fenilo, 1,3-bis(perfluorobutil)fenilo y/o pentafluorofenilo, e igualmente fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, COOH, B(OH)₂, B(alquilo)₂, B(O-alquilo)₂, B(pinacol), BF₃X donde X = Na o K, OTf,. Los otros grupos son preferiblemente hidrógeno.

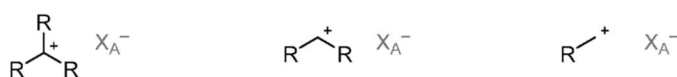
Los compuestos según la presente invención se pueden convertir en etapas de proceso que son bien conocidas por se por los especialistas en materia de sales orgánicas, sales metálicas o complejos metálicos. En una posible forma de ejecución los fosforamidimidatos se hacen reaccionar con una sal metálica apropiada, por ejemplo con el carbonato o el acetato del metal apropiado. En el siguiente esquema 1 se indican ejemplos de sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos para la fórmula (V):

Esquema 1: ejemplos generales de sales metálicas y complejos metálicos de los fosforamidimidatos (V)



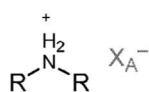
En el esquema 1, cualquier metal o catión orgánico, p.ej. los iones de amonio terciario, se puede representar por M. Aunque en el esquema 1 los compuestos se presentan como sales, no se conoce la estructura exacta con los metales; también pueden tener estructura de complejos metálicos. Por lo tanto la formulación de sales metálicas o complejos metálicos se indica para los fines de la presente invención. Los compuestos metálicos no están limitados a compuestos o complejos metálicos concretos. Los compuestos metálicos adecuados son derivados de Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U.

Esquema 2: ejemplos de posibles cationes M⁺X_A⁻



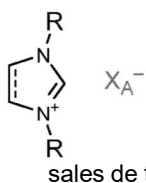
sales de carbocationes terciarios sales de carbocationes secundarios sales de carbocationes primarios

R₃Si⁺, R₂B⁺, I⁺, donde R = alquilo, arilo, X_A⁻
sales de sililio, borenio y yodonio

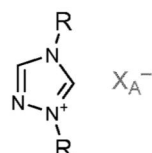


sales de amonio
(aminas primarias y secundarias
y también amoniaco)

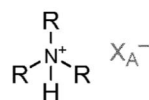
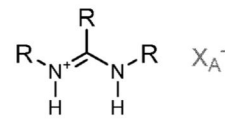
5



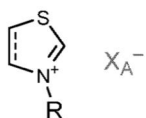
sales de triazolío



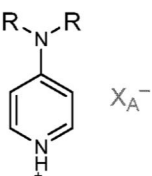
sales de amidinio



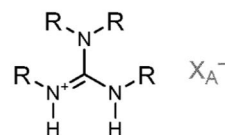
sales de amonio
de aminas terciarias



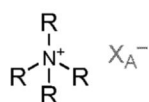
sales de tiazol(in)io



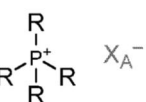
sales de piridinío



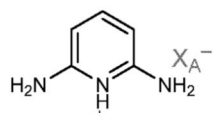
sales de guanidinio



sales de amonio cuaternario



sales de fosfonio cuaternario



sales de piridinío



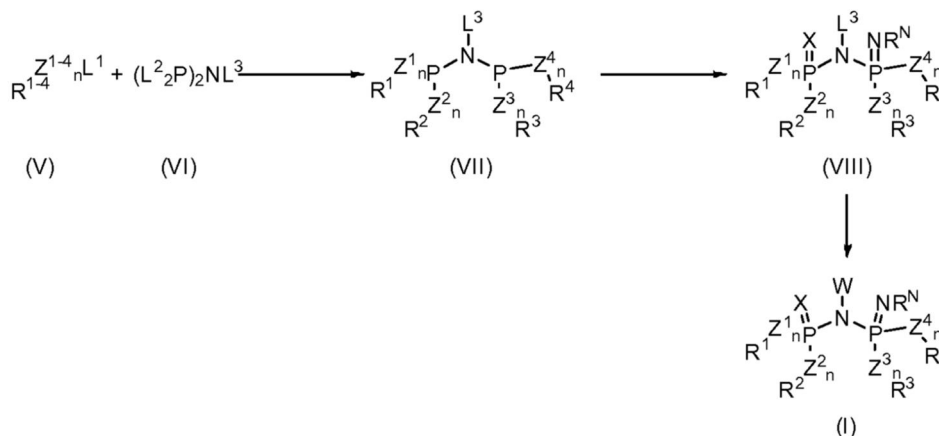
sales metálicas

10

15

20

Los fosforamidimidatos de la presente invención (en su forma iónica indicada arriba como X_A^-) y sus sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos se pueden preparar según un ejemplo de ruta de reacción representada para el imido-di-(BINOL-fosfato). La presente invención también se refiere a procesos para preparar los fosforamidimidatos de la misma. Un proceso para preparar dichos fosforamidimidatos quirales de fórmula general (I) puede incluir las etapas consistentes en hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas generales (V), en cantidades estequiométricas equivalentes con un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un compuesto básico y en un disolvente orgánico, para producir un compuesto de la fórmula (VII), hacer reaccionar adicionalmente el compuesto (VII) en una oxidación de dos etapas, por ejemplo con azida trífica, para producir el compuesto (VIII) y finalmente eliminar el grupo saliente L para obtener un compuesto de la fórmula general (I), tal como se indica en el siguiente esquema de reacción:



25

de modo que en dichas fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII) y (I):

L^1 es un grupo saliente electropositivo elegido entre hidrógeno, un metal seleccionado entre Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U o un grupo orgánico catiónico, o un silicio sustituido $-\text{SiR}^I\text{R}^II\text{R}^III$, en el que R^I , R^II y R^III son iguales o distintos y se definen como antes y en la reivindicación 1,

30

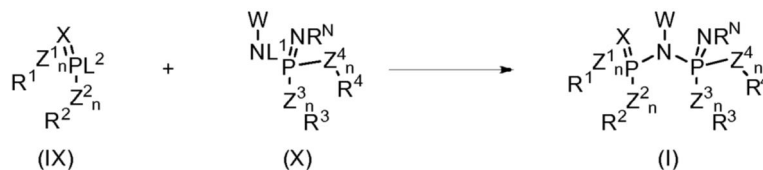
L^2 es un grupo saliente electronegativo elegido entre halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, sulfonilo o heteroarilo, L^3 es un grupo saliente elegido entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, arilo, heteroarilo, y R^{1-4} , Z^{1-4} , X y W son tal como se han definido anteriormente.

35

En dicho proceso, el compuesto básico puede ser una amina orgánica tal como la trimetilamina, que es soluble en un disolvente tal como el tolueno.

Otro proceso para preparar los fosforamidimidatos quirales de la fórmula general (I) comprende las etapas consistentes en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IX) con un compuesto de la fórmula (X), en presencia de un

compuesto básico y en un disolvente orgánico, para producir un compuesto de la fórmula (I), tal como se indica en el siguiente esquema de reacción:



5 de modo que en dichas fórmulas (IX), (X) y (I):

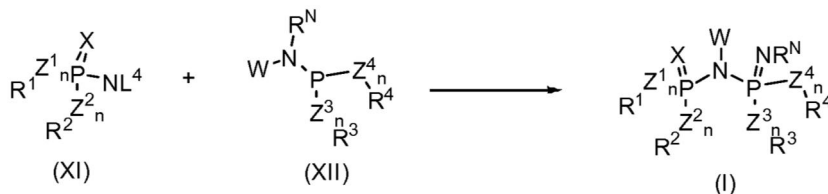
L¹ es un grupo saliente electropositivo elegido entre hidrógeno, un metal seleccionado entre Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U o un grupo orgánico catiónico, o un silicio sustituido -SiR^IR^{II}R^{III}, en el que R^I, R^{II} y R^{III} son iguales o

10 distintos y se definen como antes y en la reivindicación 1, L² es un grupo saliente electronegativo elegido entre halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, sulfonilo o heteroarilo, L³ es un grupo saliente elegido entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, arilo, heteroarilo, y R¹⁻⁴, Z¹⁻⁴, X y W son tal como se han definido anteriormente.

15 En este caso el compuesto básico también puede ser una amina orgánica tal como la trimetilamina, que es soluble en un disolvente orgánico tal como el tolueno.

Otro proceso más para preparar los fosoramidimidatos quirales de fórmula general (I) incluye las etapas consistentes en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (V) con un compuesto de la fórmula (VI) en un disolvente

20 orgánico para producir un compuesto de la fórmula (I), tal como se indica en el siguiente esquema de reacción:

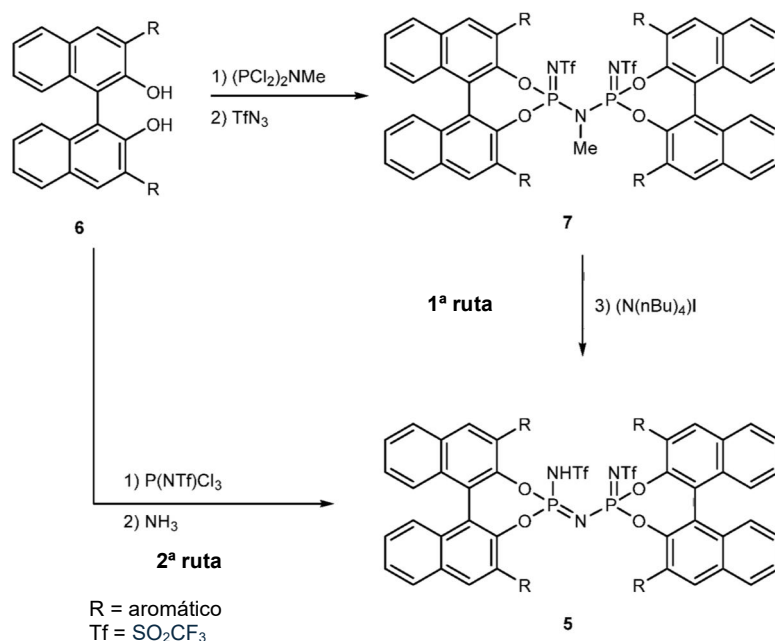


de modo que en dichas fórmulas (XI), (XII) y (I):

25 L⁴ representa un grupo saliente seleccionado entre N₂ y una combinación de L¹ y L², y R¹⁻⁴, Z¹⁻⁴, X y W son tal como se han definido anteriormente.

En este caso el disolvente orgánico puede ser un disolvente o una mezcla disolvente de tolueno y THF.

30 Más detalladamente, los fosoramidimidatos de la presente invención (en su forma iónica indicada arriba como X_A⁻) y sus sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos se pueden preparar según un ejemplo de ruta de reacción representada para el imido-di-(BINOL-fosfato).

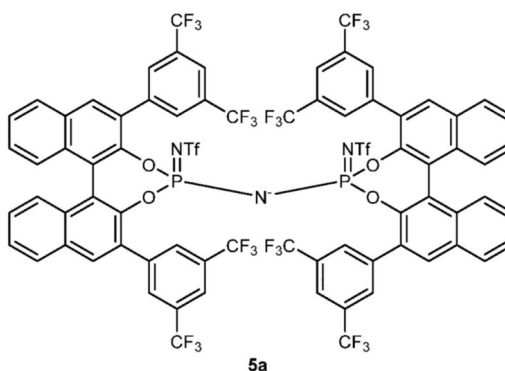


Esquema 2.1

5 La conversión de los dioles derivados del BINOL (6) se logró por dimerización con (PCl₂)₂NMe comercial, seguida de una oxidación con CF₃SO₂N₃ (reacción de Staudinger), que produjo el compuesto 7, el cual se desmetiló dando el precursor del catalizador 5 (1ª ruta, esquema 2.1). Con la aplicación inicial del nuevo diseño de catalizador, mediante el cual se lograron unas reactividades desconocidas hasta ahora con buenas enantioselectividades en la reacción de Hosomi-Sakurai, los presentes inventores desarrollaron una 2ª ruta de síntesis catalítica en un solo reactor (2ª ruta, esquema 2.1).

15 El factor decisivo fue el acceso a P(NTf)Cl₃ en forma analíticamente pura. Todos los métodos descritos para generar P(NTf)Cl₃ requerían sustancias químicas explosivas y/o tóxicas que producían materiales impuros. Los presentes inventores desarrollaron una reacción en estado sólido, en la cual se calentó TfNH₂ y PCl₅ a presión reducida para dar P(NTf)Cl₃ analíticamente puro tras una única destilación fraccionada. Disponiendo de este reactivo, los presentes inventores prepararon el nuevo dímero del catalizador 5 de modo accesible partiendo de dioles comerciales derivados de BINOL sustituido en 3,3'.

20 La presente descripción también revela un proceso para preparar el compuesto clave P(NTf)Cl₃ haciendo reaccionar TfNH₂ con una cantidad sobreestequiométrica de PCl₅ (en proporción 1-2 equimolar) a presión reducida por debajo de 760 mbar, preferiblemente entre 100 y 400 mbar, en ausencia de disolvente y en un intervalo de temperatura de 80°C a 200°C hasta el cese del desprendimiento de ácido clorhídrico gaseoso.



25 **Esquema 2.2**

30 De manera más general se puede preparar P(NR^f)R^p_{3-x}Cl_x haciendo reaccionar R^fNH₂ con PR^p_{5-y}Cl_y en una proporción sobreestequiométrica de PR^p_{5-y}Cl_y 1-2 equimolar a presión reducida, por debajo de 760 mbar, preferiblemente entre 100 y 400 mbar, en ausencia de disolvente y en un intervalo de temperatura de 80°C a 200°C hasta el cese del desprendimiento de ácido clorhídrico gaseoso, y luego, opcionalmente, realizando una etapa de maduración a dicha

temperatura durante un período de tiempo de hasta 240 min, y opcionalmente seguida de una etapa de purificación, por ejemplo una destilación del producto obtenido, siendo x un número entero de 1 a 3, y un número entero de 1 a 5 y R^P un grupo hidrocarburo que puede ser igual o distinto, se selecciona entre alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi, tiene 1 hasta 60 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido. Luego el P(NR^f)R^P_{3-x}Cl_x resultante se puede usar para preparar los fosforamidimidatos quirales de la presente invención y sus derivados.

Los presentes inventores vieron que la estructura cristalina del fosforamidimidato de N-triflilo 5a, y de otros compuestos de la presente invención que tienen la unidad central de fosforamidimidato de N-triflilo, revela un sitio activo confinado dentro de un entorno quiral estéricamente muy demandante (fig. 2.2). Los ángulos de enlace P-N-P se alteran entre 140° y 160°, lo cual permite una conformación sugerente de un enlace de hidrógeno intramolecular (TfNH - O₂SCF₃) que estabiliza el protón ácido hundido profundamente en el microentorno quiral. Esto apoya la ubicación del protón en el átomo de NTf más que en el átomo puente de N del fondo, que también es inaccesible para los sustratos debido a los sustituyentes situados en 3,3'.

El uso del catalizador diseñado según la presente invención permitió la primera reacción catalítica de Hosomi-Sakurai altamente enantioselectiva (esquema 3). El catalizador ácido 5 de fosforamidimidato de N-triflilo resultó ser bastante general, y varios alcoholes homoalílicos 8 se obtuvieron con elevada enantioselectividad (esquema 3). Los aldehídos aromáticos 9 se convirtieron a -78°C usando 1% molar del fosforamidimidato de N-triflilo 5b con sustituyentes 2-naftilo en las posiciones 3,3' de las dos cadenas principales del BINOL. Los aldehídos alifáticos más básicos 9 requirieron temperaturas y cargas de catalizador más altas (5% molar). Al contrario que los aldehídos aromáticos, los aldehídos alifáticos permitieron usar temperaturas y cargas de catalizador más bajas (-90°C y 0,05% molar). El fosforamidimidato de N-triflilo 5c con los sustituyentes 3,5-Me₂C₆H₃ en las posiciones 3,3' produjo unas enantioselectividades excelentes. Las propiedades electrónicas del centro catalítico activo evidenciaron una dependencia significativa de los efectos inductivos de los sustituyentes introducidos. El fosforamidimidato de N-triflilo 5a deficiente en electrones apenas era activo en la reacción de Hosomi-Sakurai; como alternativa se trimerizó el aldehído alifático 9e. El catalizador dímero 5c mostró una preferencia significativa por la transferencia de grupos sililo del alqueno 8 a los aldehídos alifáticos 9. El fosforamidimidato 5d, bastante neutro electrónicamente, con sustitución fenilica simple, formó exclusivamente los alcoholes alifáticos 8, con enantioselectividades menores. La preferencia del catalizador dímero 5c por la transferencia de sililo se evitó con el uso de disolventes clorados. Las cargas de catalizador aumentadas (1% molar) proporcionaron alcoholes protegidos con trimetilsililo (rendimiento del 89%) en menos de dos horas a -78°C. Los aldehídos lineales y β- y γ-ramificados también fueron sustratos adecuados. A escala preparativa, usando un catalizador de 6,8-dimetilpiren-2-ilo (10 mg, 0,05% molar), 1,4 g de aldehído se convirtieron a -78°C en 5 d. Los desarrollos recientes en catálisis ácida de Brønsted y Lewis se limitaron a los aldehídos aromáticos o cuaternarios en la reacción de Hosomi-Sakurai. Los presentes inventores han demostrado aquí que los ácidos de Brønsted confinados, con demanda estérica extrema y bolsas quirales que recuerdan a las que se encuentran en los enzimas, pueden superar esta limitación y resolver un problema importante en la síntesis orgánica. El presente diseño del catalizador, desde abajo, generando unas bolsas totalmente artificiales similares a enzimas, permite la primera adición enantioselectiva de aliltrimetil-silanos a aldehídos catalizada por ácidos de Brønsted. Los presentes inventores creen que las condiciones de reacción suaves deben encontrar aplicaciones en la síntesis de diversos productos naturales y moléculas biológicamente activas. Esta mezcla de catálisis ácida de Brønsted y Lewis permite el manejo de pequeñas moléculas alifáticas y/o débilmente unidas que entran en el ámbito de la catálisis de metales de transición.

Uso como catalizadores

Los presentes inventores han llevado a cabo varios estudios sobre las reacciones aldólicas asimétricas de Mukaiyama y la reacción de Hosomi-Sakurai catalizada por disulfonimidato y se han centrado en la adición asimétrica de aliltrimetil-silanos a aldehídos catalizada mediante ácidos de Brønsted. La perspectiva de una adición asimétrica muy selectiva de aliltrimetil-silanos a carbonilos es desconocida con catalizadores de ácidos de Brønsted quirales y los presentes inventores consideraron que la ausencia de un entorno quiral compacto para el catión oxonio O-sililado, relativamente pequeño, carente de interacciones específicas y estéricamente bien definidas con su anión quiral, producía una pobre discriminación enantiofacial. Así como los sitios activos grandes pueden admitir varias formas geométricas de estados de transición, conducentes a diferentes isómeros, un espacio confinado podría limitar esta libertad y por tanto aumentar la selectividad.

Los presentes inventores se dieron cuenta de que una solución para la reacción de Hosomi-Sakurai era la combinación de dos áreas de investigación independientes de amplio significado en la catálisis actual con ácidos de Brønsted. La combinación de ácidos de Brønsted confinados y catálisis de catión sililo dirigida por contraanión asimétrico (ACDC) permitiría las reacciones con pequeños sustratos alifáticos a unas velocidades y cargas de catalizador que rivalizarían con las de los enzimas y catalizadores de metales de transición de gran actividad.

Así, los fosforamidimidatos específicos de la presente invención y sus sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos son particularmente adecuados como potentes catalizadores de ácidos de Brønsted quirales o catalizadores de ácidos de Lewis quirales para muchas reacciones, en particular para la activación de cetonas, aldehídos, alquenos, iminas, enol éteres, éteres, alquinos y acetales.

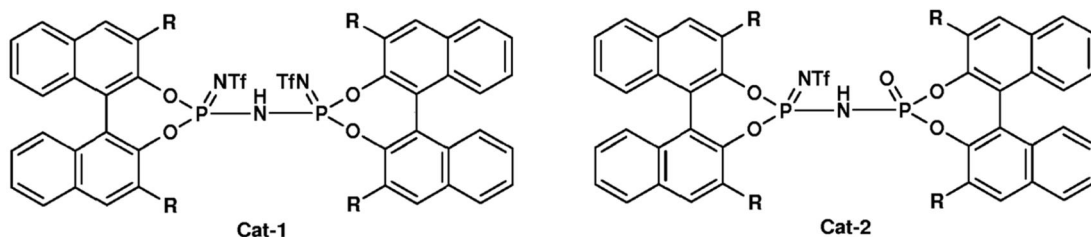
Aquellas reacciones en que los compuestos según la presente invención pueden usarse como catalizadores incluyen

5 reacciones tales como las reacciones aldólicas, reacciones aldólicas vinílogas, reacciones aldólicas de Mukaiyama, reacciones aldólicas vinílogas de Mukaiyama, reacciones de Mukaiyama-Michael, adiciones de Michael, reacciones de Mannich, adiciones de TMSCN a aldehídos y cetonas e iminas, esterificaciones, eterificaciones, reagrupaciones de pinacol, acetalizaciones, transacetalización, espiroacetalización y reacciones afines, cicloadiciones, hidroaminaciones, hidroalcoxilación, hidrataciones, haloalcoxilación, haloaminación, activaciones de olefinas en general, reacciones de Friedel-Crafts, aperturas de epóxido, reacciones de Ritter, sustituciones nucleófilas de alcoholes, aperturas asimétricas de anillos, reducciones asimétricas, hidrogenaciones de transferencia, adiciones de alquinos, adiciones de iminas, reacciones de Strecker, alilaciones, propargilaciones, reducciones, epoxidaciones, metátesis olefinicas, isomerizaciones, reacciones de Diels-Alder, reacciones de hetero-Diels-Alder, aminalizaciones, catálisis de iminio y catálisis de enamina, tal como se ejemplifica en los siguientes esquemas de reacción.

10 En particular son útiles para reacciones tales como las que se muestran en los siguientes esquemas 3 y 4, catalizadas por el catalizador de la anterior fórmula general, en la que R tiene la estructura arriba indicada.

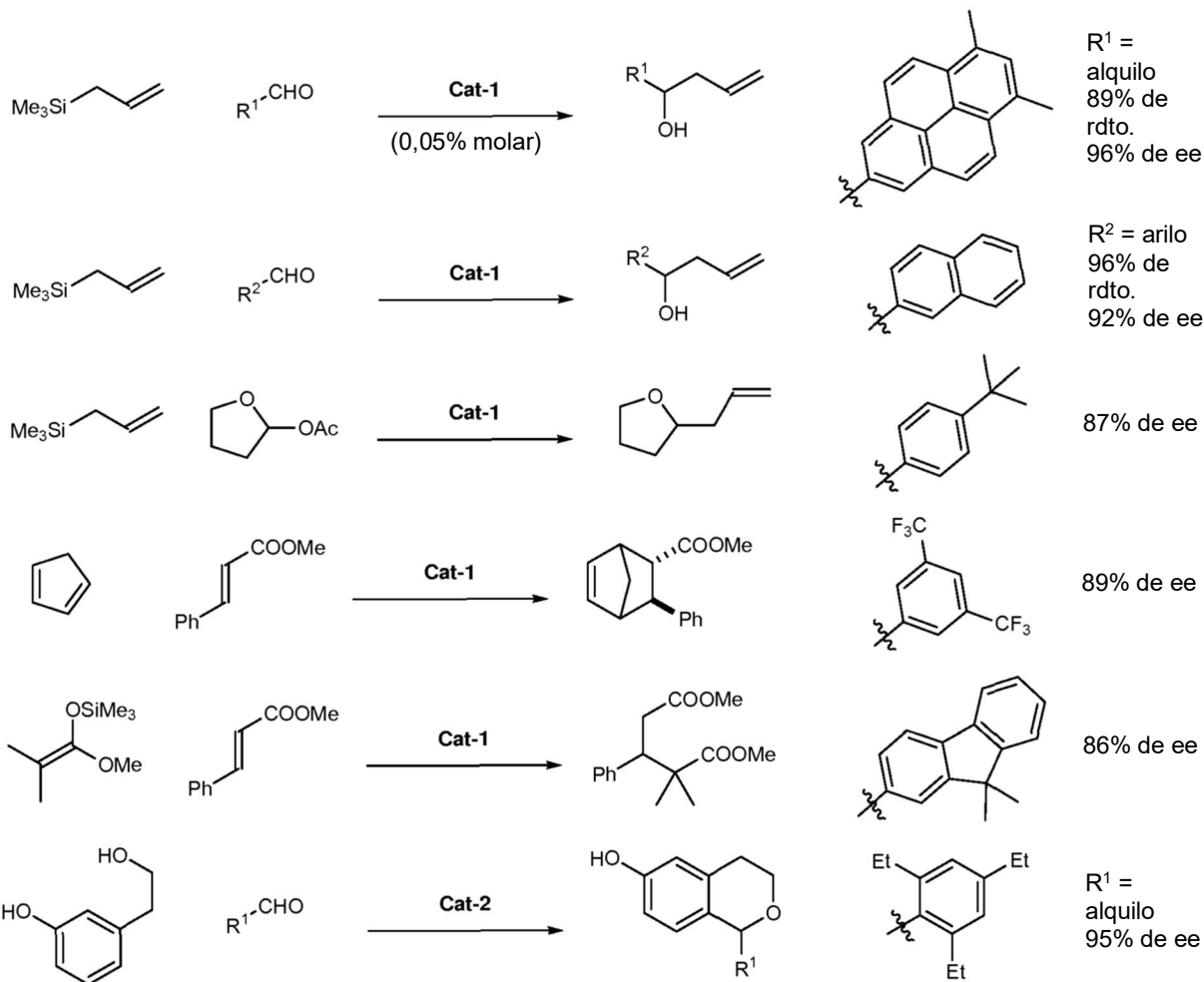
15

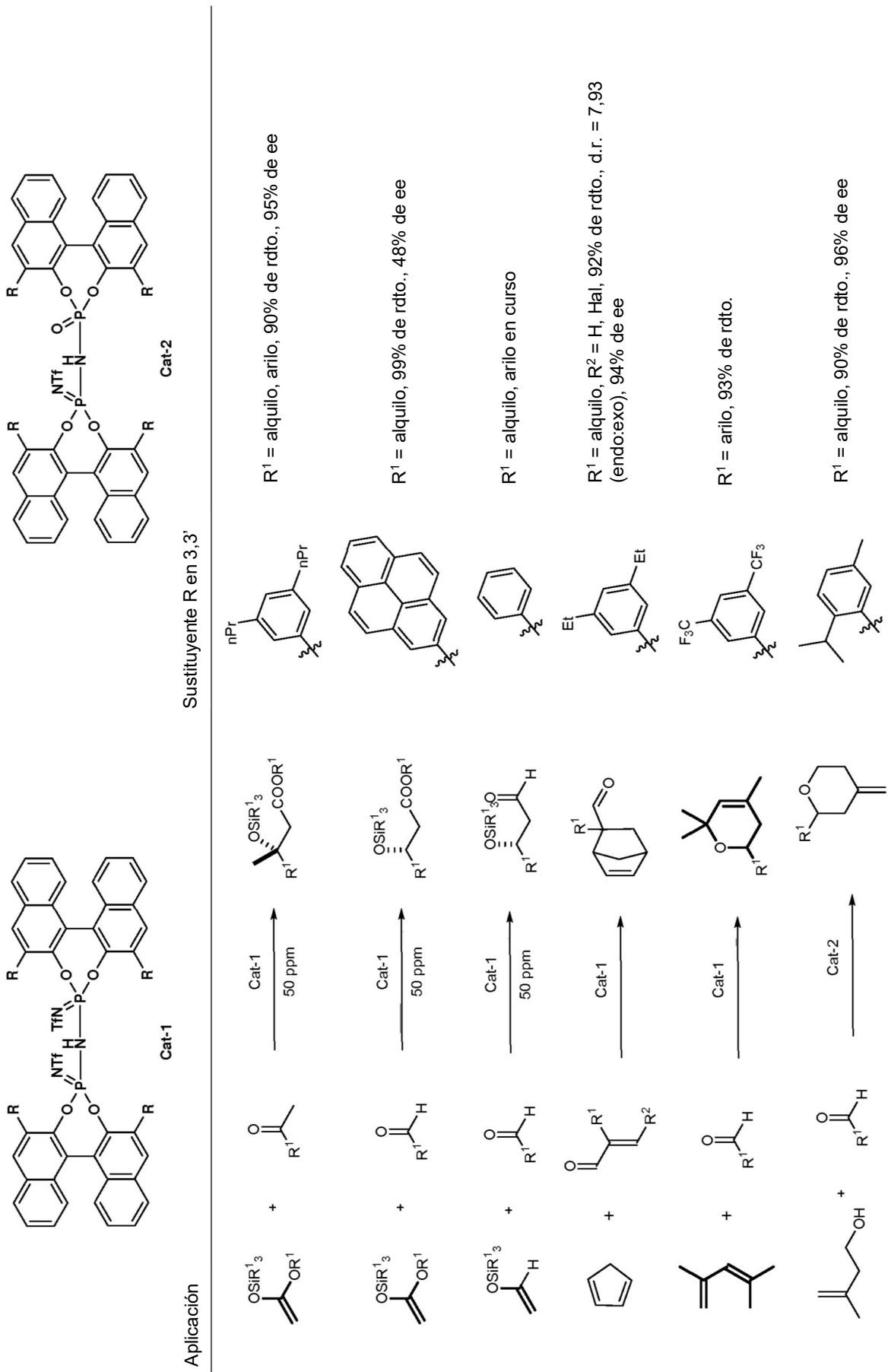
Esquema 3

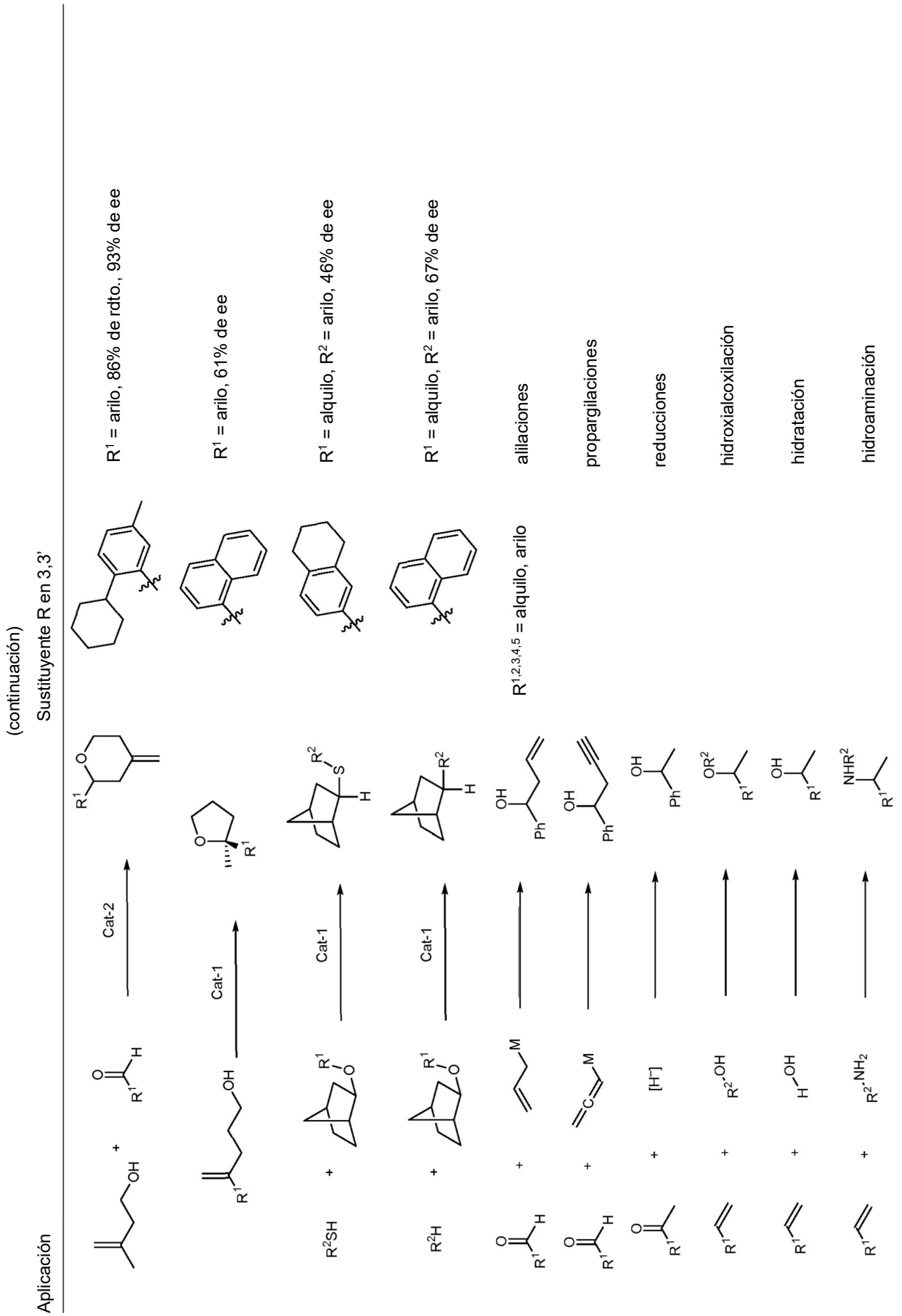


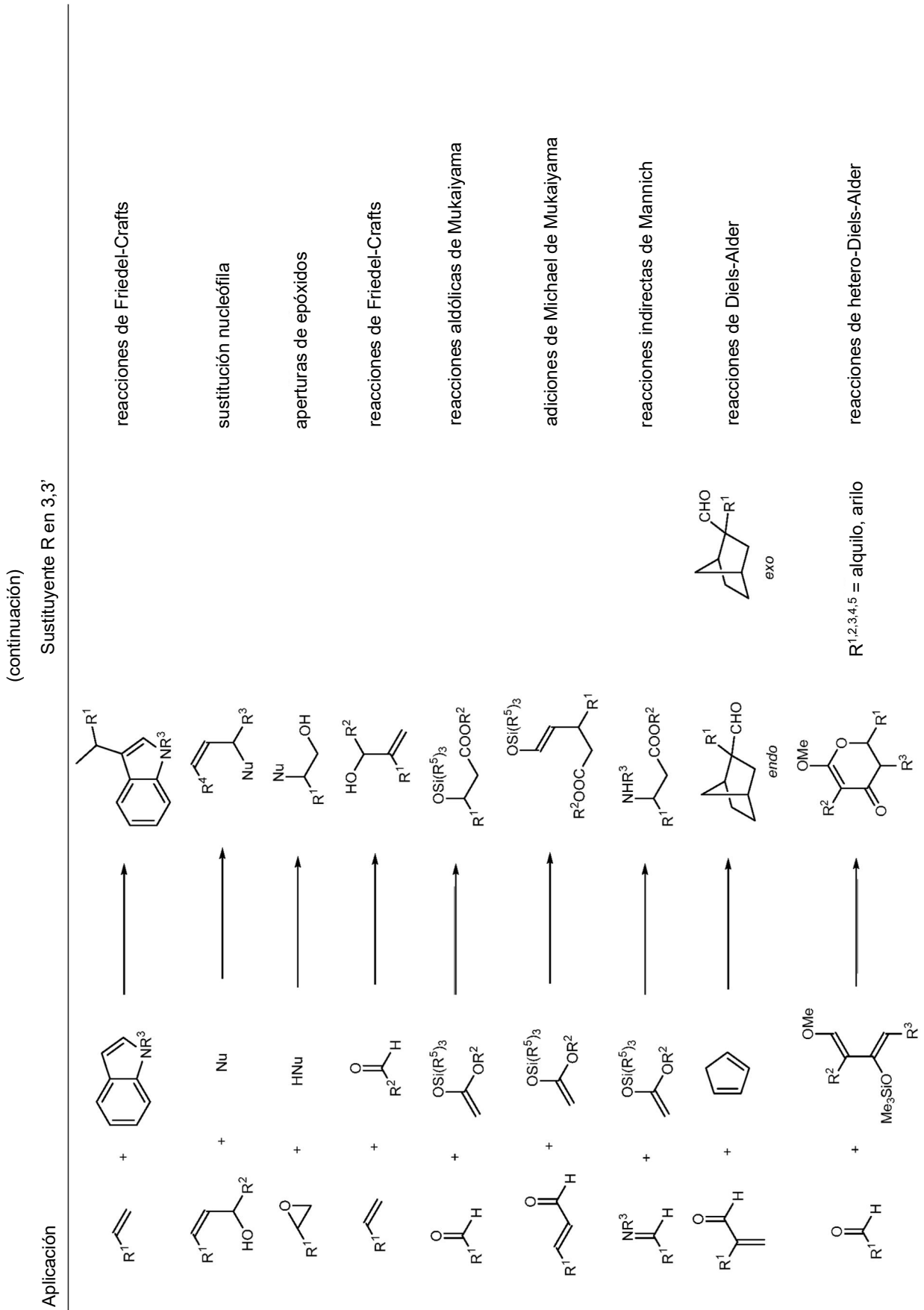
Aplicación

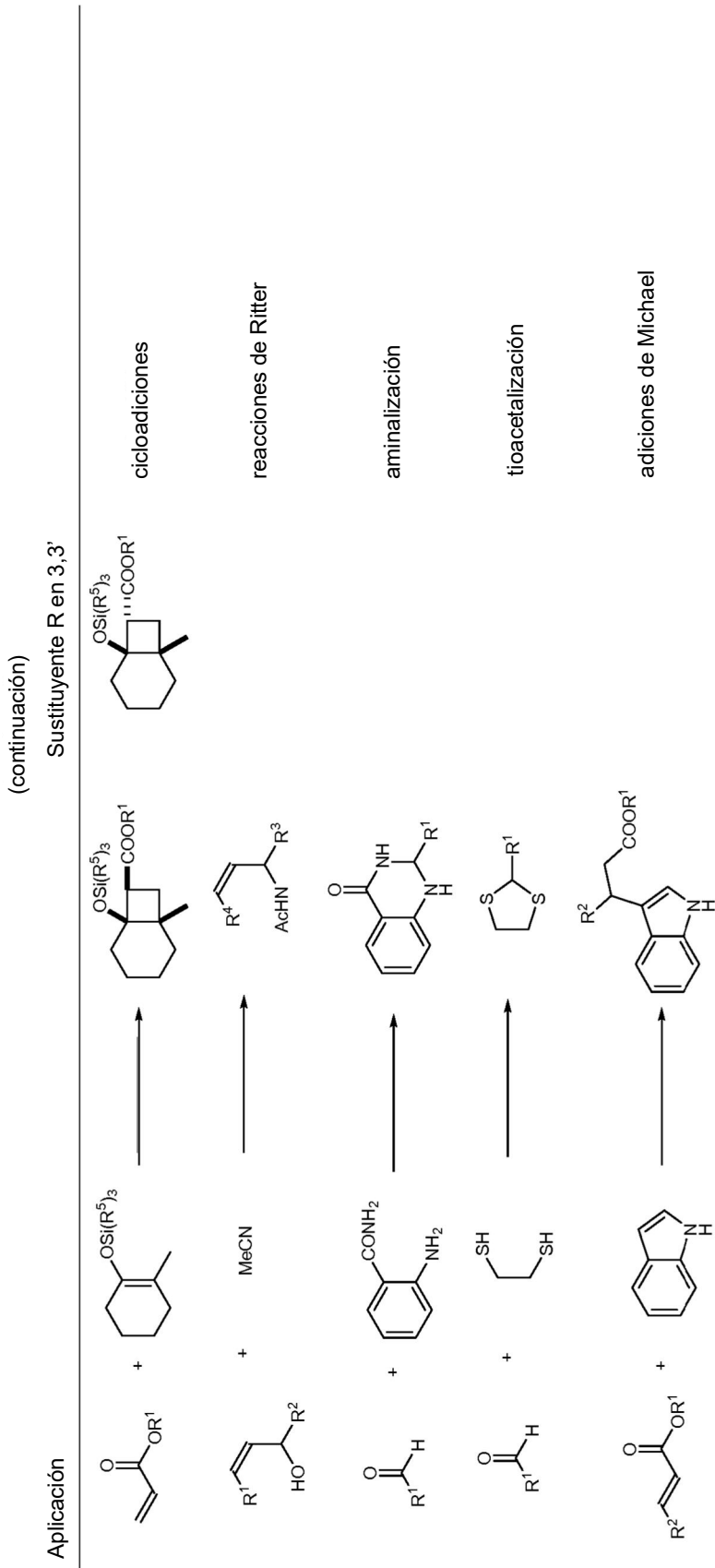
Sustituyente R en 3,3'











Como se desprende de lo anterior, los presentes inventores han diseñado una nueva clase de ácidos de Brønsted, en particular mediante el empleo de un anión fosforamidimidato asimétrico en C₂. El correspondiente ácido debería tener un posicionamiento relativamente flexible de pares ácidos/ básicos debido a la rotación libre del P-N. Sin embargo, el diseño del catalizador de los presentes inventores tenía como objetivo limitar el resto de fosforamidimidato a una única configuración N,N-syn, preferiblemente entre dos subunidades idénticas de BINOL con sustituyentes 3,3' voluminosos. Los presentes inventores han visto que la inclusión de dos subunidades de BINOL produce su trabadura debido a los sustituyentes 3,3' estéricamente demandantes.

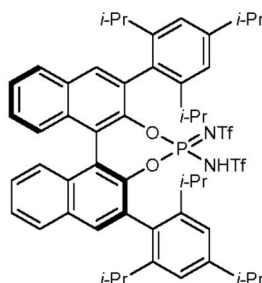
Como consecuencia directa, las subunidades de BINOL no pueden girar libremente y la estructura molecular resultante tiene una rigidez muy alta. Es importante destacar que tal disposición también dio como resultado el bloqueo estérico del otro sitio N básico de Brønsted indeseado. Como las dos subunidades de BINOL son idénticas, el anión es simétrico en C₂ y, por lo tanto, solo tiene un tipo único de sitio básico de Brønsted catalíticamente relevante. Por consiguiente, el respectivo ácido de Brønsted posee un único par bifuncional ácido/base catalíticamente activo con una configuración geométrica fija.

Por tanto, los presentes inventores han demostrado aquí que los nuevos ácidos de Brønsted con una demanda estérica extrema y bolsas quirales parecidas a las que se encuentran en los enzimas pueden superar las limitaciones y resolver un problema importante en la síntesis orgánica. Según la presente invención, los conceptos descritos abren la puerta al desarrollo de reacciones asimétricas en las que intervienen moléculas pequeñas y/o débilmente unidas, y tendrán una amplia aplicación.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

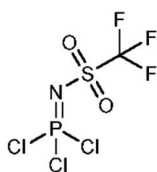
Ejemplos

Ejemplo 1 - (S)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dinaftil-N,N-bis(trifluorometil)sulfonyl)-fosforamidimidato ((+)-4)



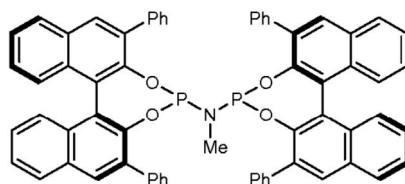
En un matraz secado a la llama bajo Ar se disolvió (S)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (0,10 g, 0,15 mmoles, 1,0 eq.) en piridina recién destilada (1,5 ml, 0,10 M), se añadió PCl₅ (63 mg, 0,30 mmoles, 2,0 eq.) y se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla reactiva se enfrió a TA, se añadió CF₃SO₂NH₂ (0,27 g, 1,8 mmoles, 12 eq.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (DMAP, 10 mg, 0,08 mmoles, 0,5 eq.), se calentó a 85°C durante 5 d, se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. Se añadió HCl (10 ml, 1,0 M), se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 10 ml, 2 x 5 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por CC (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 0:1 hasta 1:49) y acidificación en CH₂Cl₂ (10 ml) con HCl (2 x 10 ml, 6,0 M), seguida de secado a presión reducida con MePh (3 x 3 ml), se obtuvo el compuesto (+)-4 (0,10 g, 66%) en forma de un sólido marrón.

Ejemplo 2 - ((Trifluorometil)sulfonyl)fosforimidóil tricloruro (P(NTf)Cl₃)



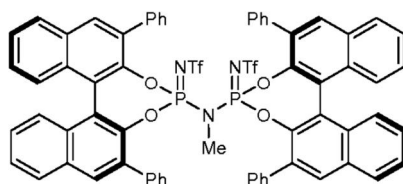
En un matraz secado a la llama bajo Ar, provisto de una barra de agitación magnética y conectado a una trampa de enfriamiento que contenía una solución de NaOH (aq) al 10% en peso y a una bomba de vacío, se calentó una mezcla de TfNH₂ (3,0 g, 20 mmoles, 1,0 eq.) y PCl₅ (5,5 g, 26 mmoles, 1,3 eq.) a 110°C en Ar, hasta que cesó el desarrollo de HCl. La mezcla líquida se calentó a 110°C durante 2 h a 300 mbar. La reacción se controló por RMN H¹, F¹⁹ y P³¹ para asegurarse del consumo total de TfNH₂. La purificación del líquido transparente y ligeramente amarillo obtenido por destilación fraccionada (0,07 mbar, p.e. = 60°C, baño de aceite = 90°C) dio el P(NTf)Cl₃ (3,5 g, 61%) en forma de un aceite transparente incoloro.

Ejemplo 3 - (S,S)-N-(2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfe-pin-4-il)-N-metil-2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxo-fosfepin-4-amina (7dd)



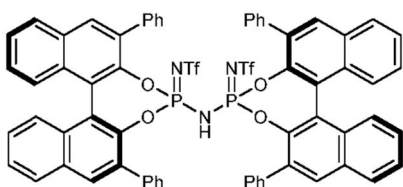
5 En un matraz secado a la llama bajo Ar se disolvió (S,S)-3,3'-difeníl-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (0,32 g, 0,72 mmoles, 2,0 eq.) en MePh (2,4 ml, 0,30 M), se añadió (PCl₂)₂NMe (84 mg, 0,36 mmoles, 1,0 eq.), Et₃N (0,44 g, 4,3 mmoles, 12,0 eq.) y luego tetrazol (10 mg, 0,14 mmoles, 0,4 eq.) en MeCN (0,32 ml, 0,50 M) y se agitó a TA durante 24 h. La mezcla reactiva se diluyó con MePh (2,4 ml), se filtró y se concentró a presión reducida, con lo cual se obtuvo el compuesto **7dd** crudo en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 4 - (S,S)-4,4'-(metilazanodiil)bis(2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((trifluorometil)-sulfonil)fosforamidimidato ((+)-7d)



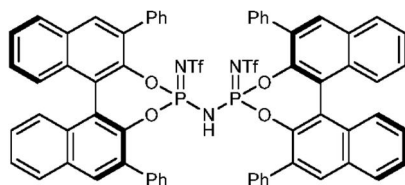
15 A una solución helada de NaN₃ (1,2 g, 18 mmoles, 50 eq.) en H₂O (3,0 ml, 6,0 M) se le añadió una solución de Tf₂O (1,0 g, 3,6 mmoles, 10 eq.) en CH₂Cl₂ (3,0 ml, 1,2 M) y se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió H₂O (0,5 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se añadieron a (S,S)-N-(2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-il)-N-metil-2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina (**7dd**) (0,35 g, 0,36 mmoles, 1,0 eq.) a 0°C bajo Ar. La mezcla reactiva se agitó a 0°C durante 2 h, se calentó a TA (retirando el baño de enfriamiento), se agitó a TA durante 28 h y se concentró a presión reducida. Después de purificar por CC (gel de sílice, MTBE/hexanos 1:9 hasta 1:4) se obtuvo el compuesto (+)-**7d** (0,31 g, 68%) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 5 - (S,S)-3,3'-difeníl-[1,1'-binaftalen-2,2'-dinaftil-N'-P,P-dinaftoxi-N-((trifluorometil)sulfonil)fosforimidoil-N-((trifluorometil)sulfonil)fosforamidimidato ((+)-5d)



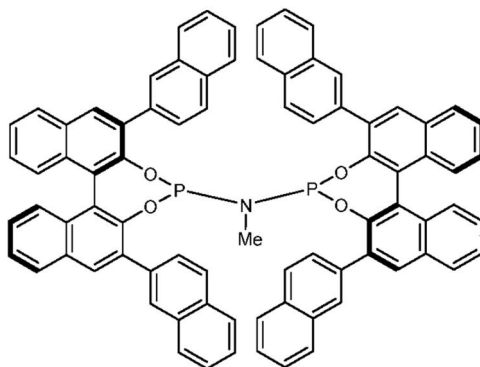
30 Una mezcla constituida por (S,S)-4,4'-(metilazanodiil)bis(2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((trifluoro-metil)-sulfonil)-fosforamidimidato (**7d**) (0,13 g, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) y *n*-Bu₄NI (TBAI, 0,56 g, 1,5 mmoles, 15 eq.) en THF (2,0 ml, 0,05 M) se calentó a 45°C durante 5 h. La mezcla reactiva se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (15 ml), se lavó con salmuera, NaHSO₃, HCl (6,0 M), NaHCO₃ (10 ml respectivamente), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por CC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 3:7 hasta 2:3), acidificación en CH₂Cl₂ (2 ml) con HCl (2 ml, 6,0 M), agitación a TA durante 0,5 h, dilución con CH₂Cl₂ (8 ml), lavado con HCl (2 x 10 ml, 6,0 M), seguida de secado a presión reducida con MePh (3 x 3 ml), se obtuvo el compuesto (+)-**5d** (0,10 g, 82%) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 6 - (S,S)-3,3'-difeníl-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dinaftil-N'-P,P-dinaftoxi-N-((trifluorometil)sulfonil)fosforimidoil-N-((trifluorometil)sulfonil)-fosforamidimidato ((+)-5d)



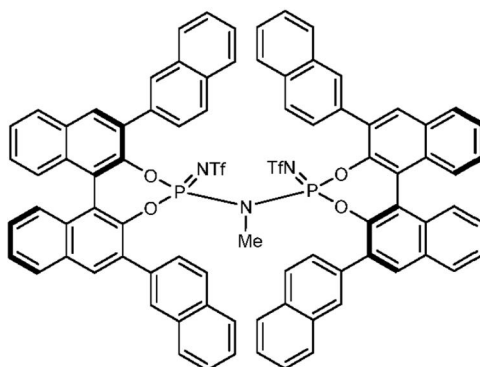
5 En un matraz secado a la llama bajo Ar se disolvió (S)-3,3'-difenil-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (2,02 g, 4,6 mmoles, 2,0 eq.) en MePh. (15 ml, 0,30 M), se añadió P(NTf)Cl₃ (1,37 g, 4,8 mmoles, 2,1 eq.) y luego Et₃N (2,8 g, 27,6 mmoles, 12,0 eq.), y se agitó a TA durante 15 min. Se agregó NH₃ (39 mg, 2,3 mmoles, 1,0 eq.) en dioxano (6,6 ml, 0,35 M, valorado), se agitó a TA durante 10 min y después se calentó a 100°C durante 3 d. La mezcla reactiva se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con HCl (1,0 M) y salmuera (20 ml respectivamente), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por CC (gel de sílice, EtOAc/MePh 3:17), acidificación en CH₂Cl₂ (2 ml) con HCl (2 ml, 6,0 M), agitación a TA durante 0,5 h, dilución con CH₂Cl₂ (8 ml), lavado con HCl (2 x 10 ml, 6,0 M), seguida de secado a presión reducida con MePh (3 x 3 ml), se obtuvo el compuesto (+)-**5d** (2,24 g, 78%) en forma de un sólido incoloro.

15 Ejemplo 7 - (R,R)-N-(2,6-di(naftalen-2-il)dinafto[2,1-d':1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-il)-N-metil-2,6-di(naftalen-2-il)-dinafto[2,1-d':1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina (7bb)



20 En un matraz secado a la llama en Ar se disolvió (R)-[2,2':4',1'':3'',2'''-cuatrinaftalen]-2'',3'-diol (0,10 g, 0,18 mmoles, 2,0 eq.) en MePh (0,45 ml, 0,40 M), luego se añadió (PCl₂)₂NMe (21 mg, 0,09 mmoles, 1,0 eq.), Et₃N (45 mg, 0,45 mmoles, 5,0 eq.) y se agitó a TA durante 3 d. La mezcla reactiva se diluyó con MePh (0,45 ml), se filtró y se concentró a presión reducida, con lo cual se obtuvo el compuesto **7bb** crudo en forma de un sólido incoloro.

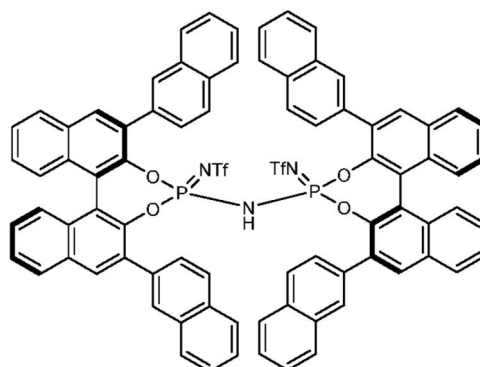
25 Ejemplo 8 - (R,R)-4,4'-(metilazanodii)bis(2,6-di(naftalen-2-il)dinafto[2,1-d':1',2'-f][1,3,2]((trifluorometil)sulfonyl)-fosforamidimidato ((-)-7b)



30 A una solución helada de NaN₃ (0,29 g, 4,5 mmoles, 50 eq.) en H₂O (0,75 ml, 6,0 M) se le añadió una solución de Tf₂O (0,25 g, 0,90 mmoles, 10 eq.) en CH₂Cl₂ (0,75 ml, 1,2 M) y se agitó a 0°C durante 2 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 0,3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se agregaron a (R,R)-N-(2,6-di(naftalen-2-il)dinafto[2,1-d':1',2'-f][1,3,2]di-oxafosfepin-4-il)-N-metil-2,6-di(naftalen-2-il)-dinafto[2,1-d':1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina (**7bb**) (0,10 g, 0,09 mmoles, 1,0 eq.) a 0°C bajo Ar. La mezcla reactiva se agitó a 0°C durante 3 h, se calentó a TA (retirando el baño de enfriamiento), se agitó a TA durante 5 d y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por CC (gel de sílice, MTBE/hexanos 3:7, luego gel de sílice, MePh) se obtuvo el compuesto (-)-**7b** (0,61 g, 46%) en forma de un sólido incoloro.

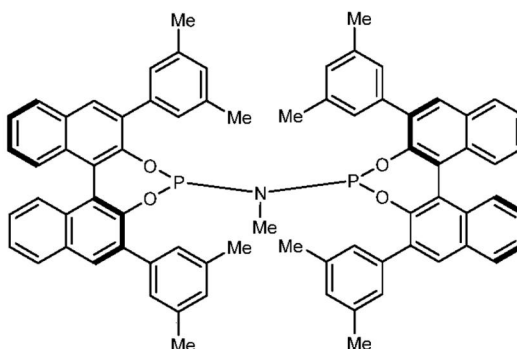
35

Ejemplo 9 - (R,R)-[2,2':4',1'':3'',2''-cuatrinaftalen]-2'',3''-dinaftoxi-N-((trifluorometil)sulfonyl)-fosforimidoil-N-((trifluorometil)sulfonyl)-fosforamidimidato ((-)-5b)



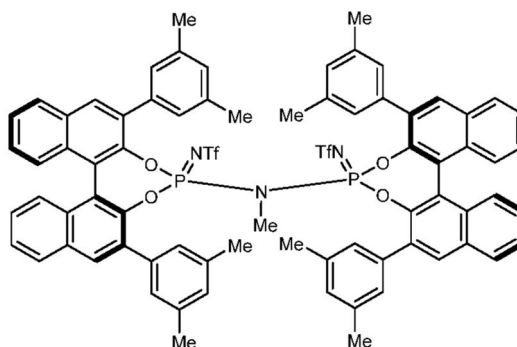
5 Una mezcla de (R,R)-4,4'-(metil-azanodii)bis(2,6-di(naftalen-2-il)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((trifluorometil)sulfonyl)-fosforamidimidato ((-)-7b) (0,30 g, 0,21 mmoles, 1,0 eq.) y *n*-Bu₄Ni (TBAI, 1,2 g, 3,2 mmoles, 15 eq.) en THF (4,2 ml, 0,05 M) se calentó a 60°C durante 5,5 h. La mezcla reactiva se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (15 ml), se filtró, se lavó con salmuera, Na₂SO₃, HCl (1,0 M, 10 ml respectivamente), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por CC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:3 hasta 3:7), acidificación en CH₂Cl₂ (2 ml) con HCl (2 ml, 6,0 M), agitación a TA durante 0,5 h, dilución con CH₂Cl₂ (8 ml), lavado con HCl (2 x 10 ml, 6,0 M), seguido de secado a presión reducida con MePh (3 x 3 ml), se obtuvo el compuesto (-)-5b (0,18 g, 59%) en forma de un sólido incoloro.

15 Ejemplo 10 - (S,S)-N-(2,6-bis(3,5-dimetilfenil)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-il)-2,6-bis(3,5-dimetilfenil)-N-metildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina (7cc)



20 En un matraz secado a la llama bajo Ar se disolvió (S)-3,3'-bis(3,5-dimetilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (0,29 g, 0,60 mmoles, 2,0 eq.) en MePh (1,5 ml, 0,40 M), se añadió (PCl₂)₂NMe (70 mg, 0,30 mmoles, 1,0 eq.), luego Et₃N (0,15 g, 1,5 mmoles, 5,0 eq.), y se agitó a TA durante 25 h. La mezcla reactiva se diluyó con MePh (1,5 ml), se filtró y se concentró a presión reducida, con lo cual se obtuvo el compuesto 7cc crudo en forma de un sólido incoloro.

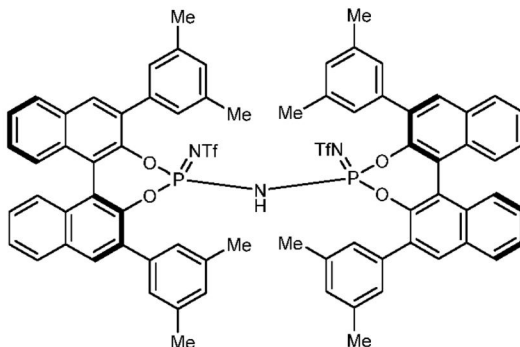
25 Ejemplo 11 - (S,S)-4,4'-(metilazanodii)bis(2,6-3,5-dimetilfenil)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((trifluorometil)sulfonyl)-fosforamidimidato ((+)-7c)



30

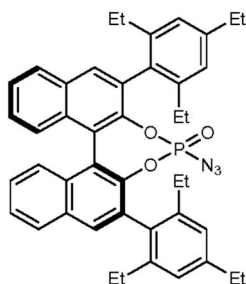
A una solución helada de NaN_3 (0,98 g, 15 mmoles, 50 eq.) en H_2O (2,5 ml, 6,0 M) se le añadió una solución de Tf_2O (0,85 g, 3,0 mmoles, 10 eq.) en CH_2Cl_2 (2,5 ml, 1,2 M) y se agitó a 0°C durante 2 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 0,6 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se añadieron a (*S,S*)-*N*-(2,6-bis(3,5-dimetilfenil)dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-il)-2,6-bis(3,5-dimetilfenil)-*N*-metildinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina (7 cc) (0,32 g, 0,30 mmoles, 1,0 eq.) a 0°C en Ar. La mezcla reactiva se agitó a 0°C durante 2 h, se calentó a TA (retirando el baño de enfriamiento), se agitó a TA durante 13 h y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación por CC (gel de sílice, MePh/hexanos 7:3) y recristalización (CH_2Cl_2 /pentano) se obtuvo el compuesto (+)-**7c** (0,19 g, 45%) en forma de un sólido incoloro.

10 Ejemplo 12 - (*S,S*)-3,3'-(2,6-bis(3,5-dimetilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dinaftil-*N*'-*P,P*-dinaftoxi-*N*((trifluorometil)sulfonyl)-fosforimidoil-*N*((trifluorometil)sulfonyl)fosforo-amidimidato ((+)-**5c**)



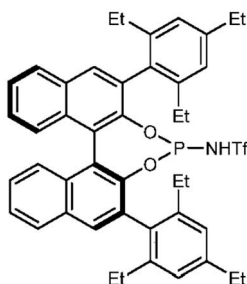
15 Una mezcla formada por (*S,S*)-4,4'-(metilazanodii)bis(2,6-3,5-dimetilfenil)dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]((trifluorometil)sulfonyl)fosforamidimidato ((+)-**7c**) (0,10 g, 0,07 mmoles, 1,0 eq) y *n*-Bu₄Ni (TBAI, 0,39 g, 1,1 mmoles, 15 eq) en THF (1,4 ml, 0,05 M) se calentó a 45°C durante 2,5 h. La mezcla reactiva se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (10 ml), se filtró, se lavó con salmuera, Na_2SO_3 , HCl (1,0 M, 10 ml respectivamente), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por CC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:4), acidificación en CH_2Cl_2 (2 ml) con HCl (2 ml, 6,0 M), agitación a TA durante 0,5 h, dilución con CH_2Cl_2 (8 ml), lavado con HCl (2 x 10 ml, 6,0 M), seguido de secado a presión reducida con MePh (3 x 3 ml), se obtuvo el compuesto (+)-**5c** (54 mg, 57%) en forma de un sólido incoloro.

25 Ejemplo 13 - (*S*)-4-azido-2,6-bis(2,4,6-trietilfenil)dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepina 4-óxido



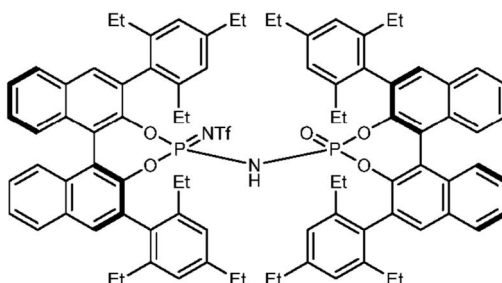
30 En un matraz secado a la llama bajo Ar se disolvió (*S*)-3,3'-bis(2,4,6-trietilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (0,61 g, 1,0 mmoles, 1,0 eq.) en piridina recién destilada (2,0 ml, 0,5 M), se añadió POCl_3 (0,38 g, 2,5 mmoles, 2,5 eq.) y se calentó a 85°C durante 14 h. La mezcla reactiva se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (10 ml), se filtró (gel de sílice), se lavó con HCl (10 ml, 1,0 M), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en CH_2Cl_2 (3 ml), se filtró (gel de sílice) y se concentró a presión reducida. El sólido incoloro se disolvió en acetona seca y THF (0,7 ml respectivamente, 0,70 M) en Ar, se añadió NaN_3 (22 mg, 0,34 mmoles, 2,0 eq.), luego TBAF (13 mg, 0,05 mmoles, 0,05 eq.) y se agitó a TA durante 2 d. La mezcla reactiva se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml), se filtró (gel de sílice) y se concentró a presión reducida. La purificación por CC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:19) dio el compuesto (0,55 g, 80%) en forma de un sólido incoloro.

40 Ejemplo 14 - (*S*)-*N*-2,6-bis(2,4,6-trietilfenil)dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-ilo)-1,1,1-trifluorometano-sulfonamida



5 En un matraz secado a la llama bajo Ar se enfrió una mezcla de $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ (9 mg, 0,06 mmoles, 1,2 eq.) en THF (0,15 ml, 0,40 M) a 0°C , se añadió una solución de n-BuLi (4 mg, 0,06 mmoles, 1,2 eq.) en hexanos (24 μl , 2,5 M) y se agitó a 0°C durante 3 h. En un segundo matraz secado a la llama bajo Ar, a una solución de (S)-3,3'-bis(2,4,6-trietilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (30 mg, 0,05 mmoles, 1,0 eq.) en MePh (0,25 ml, 0,20 M) se le añadió PCl_3 (7 mg, 0,06 mmoles, 1,1 eq.), luego Et_3N (17 mg, 0,17 mmoles, 3,4 eq.) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de MePh se filtró y luego se añadió a la mezcla de THF enfriada con hielo, se calentó a TA (retirando el baño de enfriamiento) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla reactiva se filtró y se concentró a presión reducida, con lo cual se obtuvo el compuesto crudo (14 mg, 36%) en forma de un sólido incoloro.

10 Ejemplo 15 - (S,S)-3,3'-bis(2,4,6-trietilfenil)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dinaftil-1,1,1-trifluorometanosulfonamida-amidofosforaniliden-fosfoamidato



15 En un matraz secado a la llama bajo Ar, a una mezcla bruta de (S)-N-2,6-bis(2,4,6-trietilfenil)-dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepin-4-il)-1,1,1-trifluorometansulfonamida (0,71 g, 0,90 mmoles, 1,4 eq, no aislada, como se describe para los datos analíticos) en MePh/THF (13 ml, 0,05 M) se le añadió (S)-4-azido-2,6-bis(2,4,6-trietilfenil)-dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2] dioxafosfepina 4-óxido (0,45 g, 0,64 mmoles, 1,0 eq.). La mezcla reactiva se agitó a 50°C durante 3 d, luego se calentó a 100°C durante 23 h, se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (10 ml), se filtró, se lavó con HCl (1,0 M) y salmuera (10 ml respectivamente), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante purificación por CC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:9 hasta 3:17), acidificación en CH_2Cl_2 (2 ml) con HCl (2 ml, 6,0 M), agitación a TA durante 0,5 h, dilución con CH_2Cl_2 (8 ml), lavado con HCl (2 x 10 ml, 6,0 M), seguido de secado a presión reducida con MePh (3 x 3 ml), se obtuvo el compuesto (0,71 g, 76%) en forma de un sólido incoloro.

20 **Pruebas catalíticas**

25 Haciendo referencia al esquema 3 se explican algunas reacciones catalíticas de forma general, tal como sigue.

30 Alilación asimétrica catalítica de aldehídos y acetales en general con aliltrimetilsilano:

35 En un tubo Schlenk, bajo atmósfera de Ar, se enfrió el catalizador (1 a 5% molar) y el aldehído (0,03 mmoles, 1,0 eq.) en el correspondiente disolvente (volumen respectivo) a la temperatura pertinente. Al cabo de 20 min, se añadió gota a gota aliltrimetilsilano (18 mg, 0,16 mmoles, 5,2 eq.) a la solución agitada y el tubo Schlenk sellado se colocó en un criostato preenfriado (-57°C) o en un vaso Dewar lleno de hielo seco y algo de acetona (-78°C). Tras el consumo de todo el aldehído/acetal, controlado por análisis de TLC o GC, se añadió HCl acuoso (0,2 ml, 1,0 M) a la mezcla reactiva agitada, que luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 2 h (solo para los aldehídos). La mezcla se diluyó con Et_2O (0,2 ml) y se alcalinizó con NaHCO_3 acuoso saturado (0,5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 0,5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida (> 100 mbar). La purificación por CC (gel de sílice) dio el correspondiente alcohol o éter homoalílico.

40 Reacción asimétrica catalítica de Diels-Alder en general y adiciones de Mukaivama:

45 En un tubo Schlenk, bajo una atmósfera de Ar, se enfrió el catalizador (1% molar) y el éster (0,02 mmoles, 1,0 eq.) en el correspondiente disolvente (volumen respectivo) a la temperatura pertinente. Se añadió SKA (0,02 mmoles, 0,05

5 1,0 eq.) (y luego el dieno correspondiente (0,2 mmoles, 10,0 eq.)) a la solución agitada. Tras el consumo de todo el éster controlado por análisis de TLC o GC, se añadió HCl acuoso (0,1 ml, 1,0 M) a la mezcla reactiva agitada, que luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 2 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (0,2 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 0,5 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por CC (gel de sílice) dio el éster o diéster bicíclico correspondiente.

Procedimiento catalítico asimétrico general para reacciones de Oxa-Pictet-Spengler:

10 En un matraz (de 2 ml, con barra de agitación) se introdujo el correspondiente alcohol aromático (0,02 mmoles), el catalizador (5% molar) y tamices moleculares activados (5 Å, 10 mg). El frasco se limpió con flujo de argón y se selló. Se añadió disolvente seco (0,1 ml), se ajustó a la temperatura correspondiente, y a continuación se añadió el aldehído (0,05 mmoles). Tras el consumo de todo el aldehído/acetal controlado por análisis de TLC o GC, la mezcla reactiva se alcalinizó con Et₃N, se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación por CC (gel de sílice) se obtuvo el éter correspondiente.

15

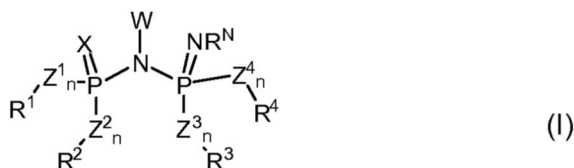
Procedimiento catalítico asimétrico general para reacciones de conversión de Prins:

20 De no especificarse otra cosa, se añadió aldehído (0,12 mmoles) y 3-metil-3-buten-1-ol (0,10 mmoles) a la mezcla de catalizador (0,005 mmoles, 5% molar) y 50 mg de tamices moleculares de 5Å en disolvente anhidro (0,1 M). El frasco se limpió con flujo de argón con argón y se selló. Tras el consumo de todo el aldehído/acetal, la mezcla reactiva se alcalinizó con Et₃N, se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación por CC (gel de sílice) se obtuvo el éter correspondiente.

25

REIVINDICACIONES

1. Un fosforamidimidato quirál que tiene la fórmula general (I)



donde:

X representa O, S, Se o NR^N,

Z¹ a Z⁴ son, independientemente entre sí, iguales o distintos y representan O, S, Se o NR^N,

n representa 1,

W se selecciona entre hidrógeno, halógeno, un metal seleccionado entre Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U o un grupo orgánico catiónico, o un grupo con silicio sustituido SiR^I R^{II} R^{III}, en el cual R^I, R^{II} y R^{III} son iguales o distintos y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidrocarburos alifáticos C₁ hasta C₂₀ de cadena ramificada, de cadena recta o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, entre ellos alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ hasta C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas, entre ellas arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), cada hidrocarburo opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos entre hidrocarburos alifáticos C₁ hasta C₂₀ de cadena ramificada, de cadena recta o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, entre ellos alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ hasta C₂₀ y formas de areno de los mismos parcialmente hidrogenadas, entre ellas arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), o heterosustituyentes, preferiblemente entre hidrógeno y el silicio sustituido SiR^I R^{II} R^{III}, donde R^I, R^{II} y R^{III} son tal como se han definido antes,

R¹, R², R³ y R⁴ son, independientemente entre sí, iguales o distintos y, respectivamente, un grupo hidrocarbonado alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, opcionalmente sustituido a su vez con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o grupos hidrocarburo heteroaromáticos, donde R¹ puede estar formando un sistema cíclico con cualquiera de los radicales R², R³ o R⁴ y los otros radicales R², R³ o R⁴ pueden estar formando un sistema cíclico entre sí,

y

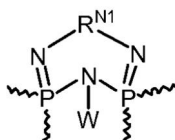
R^N es un grupo aceptor de electrones, igual o distinto en cada N, y se selecciona entre:

i. -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, sulfinil alquilo, sulfonil alquilo, -(P=O)-dialquilo, donde el alquilo es un grupo hidrocarburo alifático C₁ a C₂₀ de cadena recta, ramificada o cíclica, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical alquilo;

ii. arilo, -CO-arilo, -(CO)-O-arilo, sulfinil arilo, sulfonil arilo, -(P=O)-diarilo, donde el arilo es un grupo hidrocarburo aromático C₆ a C₁₈ que tiene preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, sobre todo F y/o Cl, en el radical arilo;

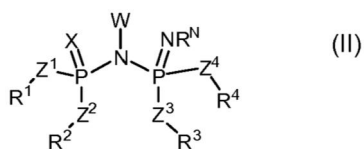
iii. heteroarilo, -CO-heteroarilo, -(CO)-O-heteroarilo, sulfinil heteroarilo, sulfonil heteroarilo, -(P=O)-diheteroarilo, donde el heteroarilo es un hidrocarburo aromático C₂ a C₂₀ que tiene preferiblemente al menos un sustituyente halógeno, sobre todo F y/o Cl, en el radical heteroarilo; o

en caso de que X represente NR^N, un R^N está uniendo las dos unidades P=N- para formar una estructura cíclica representada por la fórmula:

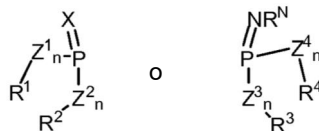


en la cual R^{N1} representa -(SO)-, -(SO₂)- o -(NR^{N2})-, donde R^{N2} es un grupo aceptor de electrones que se selecciona entre -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, siendo el alquilo un grupo hidrocarburo alifático C₁ a C₂₀ de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F o Cl, en el radical alquilo, incluidas las formas tautómeras e iónicas.

2. Un fosforamidimidato quirál según la reivindicación 1, de modo que en la fórmula (I), Z¹ hasta Z⁴ representan independientemente O, y n, X, R¹ a R⁴, R^N y W son como se han definido antes, tal como representa la fórmula (II):

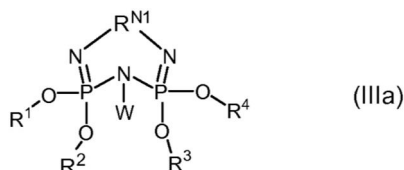


3. Un fosforamidimidato quiral según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el cual al menos un resto



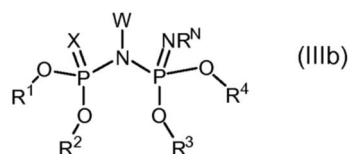
constituye una estructura cíclica de cinco hasta diez miembros en la que R¹ y R² forman conjuntamente un anillo con Z¹ y Z² y/o en la que R³ y R⁴ forman conjuntamente un anillo con Z³ y Z⁴, donde R¹ a R⁴, Z¹ a Z⁴, n, R^N y X son tal como se han definido antes.

4. Un fosforamidimidato quiral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como el representado por la fórmula (IIIa):



en la que R¹ a R⁴ y W son tal como se han definido antes, donde R^{N1} representa -(SO)-, -(SO₂)- o -(NR^{N2})-, siendo R^{N2} un grupo atrayente de electrones seleccionado entre -alquilo, -CO-alquilo, -(CO)-O-alquilo, en el cual el alquilo es un hidrocarburo alifático C₁ hasta C₂₀ de cadena recta, ramificada o cíclico, que tiene al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F o Cl, en el radical alquilo.

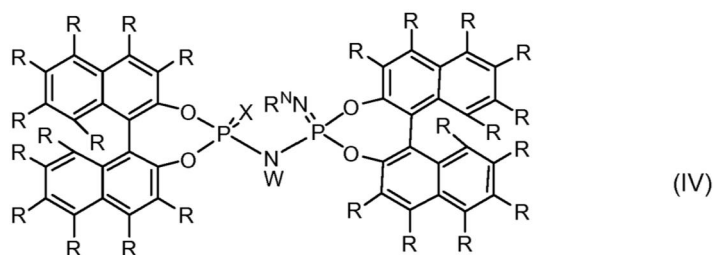
5. Un fosforamidimidato quiral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de modo que en la fórmula (I) Z¹ a Z⁴ representan O, y R¹ a R⁴, X y W son tal como se han definido antes, el cual está representado por la fórmula (IIIb):



donde R^N es un grupo atrayente de electrones como el definido en la reivindicación 1.

6. Un fosforamidimidato quiral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual (R¹, R², Z¹ y Z²) y (R³, R⁴, Z³ y Z⁴) son respectivamente como se han definido antes y cada uno de estos grupos forma una estructura cíclica igual o diferente, derivada de una estructura aromática puenteada, opcionalmente dimérica, tal como bifenilo opcionalmente sustituido, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-binaftaleno, 1,1'-biantraceno, 1,1'-bifenantreno o una forma de areno parcialmente hidrogenada de tal estructura cíclica aromática, tal como 8H-BINOL, en la cual cada uno de dichos sistemas cíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos en cada posición, seleccionados respectivamente entre hidrógeno, heterosustituyentes, hidrocarburos alifáticos C₁ hasta C₂₀ de cadena recta, ramificada o cíclicos que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), de modo que cada hidrocarburo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos escogidos entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, ramificada o cíclicos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) o un heterosustituyente, donde n, R^N, X y W son tal como se han definido antes, incluidas sus formas tautómeras e iónicas, donde las estructuras cíclicas formadas por (R¹, R², Z¹ y Z²) y (R³, R⁴, Z³ y Z⁴) son iguales o distintas y son quirales.

7. Un fosforamidimidato quiral según la reivindicación 6, en que el compuesto de la fórmula (I) está representado por la fórmula (IV):

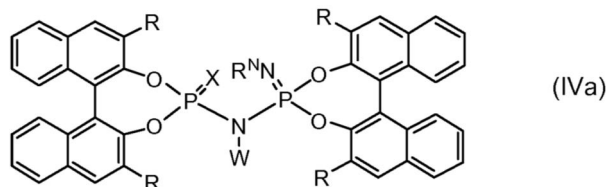


de manera que en dicha fórmula (IV) el sustituyente R es igual o distinto en cada posición y cada uno se elige entre hidrógeno, heterosustituyentes, hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, cadena ramificada o cíclicos, que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), y cada hidrocarburo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena recta, cadena ramificada o cíclicos, que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) o un heterosustituyente, y R^N, X y W son tal como se han definido antes, incluidas sus formas tautómeras e iónicas.

8. Un fosforamididato quiral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual al menos una de dichas estructuras cíclicas formadas opcionalmente por (R¹, R², Z¹ y Z²) y (R³, R⁴, Z³ y Z⁴) es respectivamente quiral.

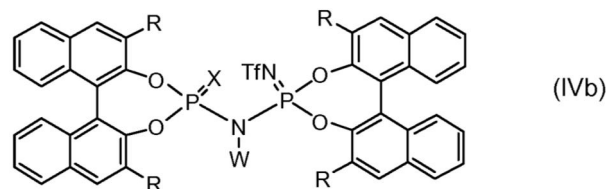
9. Un fosforamididato quiral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, cuyas estructuras cíclicas formadas opcionalmente por (R¹, R², Z¹ y Z²) y (R³, R⁴, Z³ y Z⁴), respectivamente, son idénticas.

10. Un fosforamididato quiral según la reivindicación 1, como el representado por la siguiente fórmula (IVa):



en la cual el sustituyente R es igual o distinto en cada posición y se define como en la reivindicación 7, R^N, X y W tienen el significado antes definido, incluidas sus formas tautómeras e iónicas.

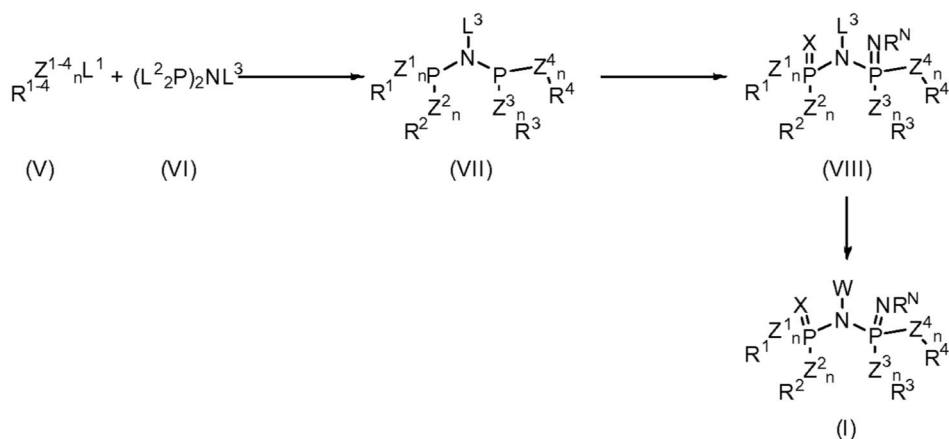
11. Un fosforamididato quiral según la reivindicación 10, como el representado por la siguiente fórmula (IVa):



en la cual el sustituyente R es igual o distinto en cada posición y se define como en la reivindicación 7, siendo sobre todo hidrógeno, halógeno, un hidrocarburo alifático C₁ a C₂₀ de cadena recta, cadena ramificada o cíclico que lleva opcionalmente al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical alquilo, o un hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ sustituido opcionalmente con un hidrocarburo alifático C₁ a C₂₀ de cadena recta, cadena ramificada o cíclico que lleva opcionalmente al menos un sustituyente halógeno, preferiblemente F y/o Cl, en el radical alquilo.

12. Un fosforamididato quiral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual W es hidrógeno.

13. Proceso para preparar los fosforamididatos de la fórmula general (I), que incluye las etapas consistentes en hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas generales (V) con un compuesto de la fórmula (VI), en presencia de un compuesto básico y en un disolvente orgánico, para producir un compuesto de la fórmula (VII), hacer reaccionar adicionalmente el compuesto (VII) en una oxidación de dos etapas para producir el compuesto (VIII) y finalmente eliminar el grupo saliente L para obtener un compuesto de la fórmula general (I), tal como se indica en el siguiente esquema de reacción:



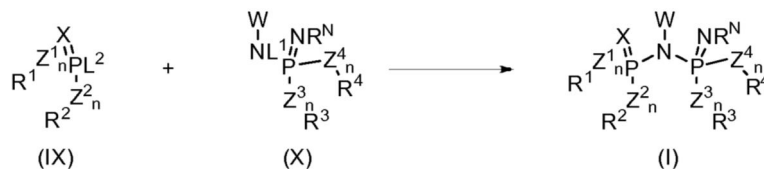
de modo que en dichas fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII) y (I):

L¹ es un grupo saliente electropositivo elegido entre hidrógeno, un metal seleccionado entre Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U o un grupo orgánico catiónico, o un silicio sustituido -SiR^IR^{II}R^{III}, en el que R^I, R^{II} y R^{III} son iguales o distintos y se definen como antes y en la reivindicación 1,

L² es un grupo saliente electronegativo elegido entre halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, sulfonilo o heteroarilo,

L³ es un grupo saliente elegido entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, arilo, heteroarilo, y R¹⁻⁴, Z¹⁻⁴, X y W son tal como se han definido en la reivindicación 1.

14. Proceso para preparar los fosoramidimidatos quirales de la fórmula general (I), que comprende las etapas consistentes en hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas generales (IX) con un compuesto de la fórmula (X), en presencia de un compuesto básico y en un disolvente orgánico, para producir un compuesto de la fórmula (I), tal como se indica en el siguiente esquema de reacción:



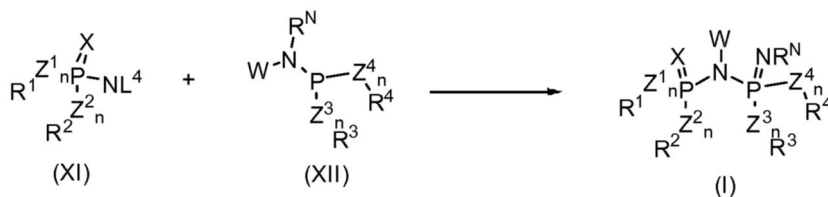
de modo que en dichas fórmulas (IX), (X) y (I):

L¹ es un grupo saliente electropositivo elegido entre hidrógeno, un metal seleccionado entre Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U o un grupo orgánico catiónico, o un silicio sustituido -SiR^IR^{II}R^{III}, en el que R^I, R^{II} y R^{III} son iguales o distintos y se definen como antes en la reivindicación 1,

L² es un grupo saliente electronegativo elegido entre halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, sulfonilo o heteroarilo,

y R¹⁻⁴, Z¹⁻⁴, X y W son tal como se han definido en la reivindicación 1.

15. Proceso para preparar los fosoramidimidatos quirales de la fórmula general (I), que comprende las etapas consistentes en hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas generales (XI) con un compuesto de la fórmula (XII) en un disolvente orgánico para producir un compuesto de la fórmula (I), tal como se indica en el siguiente esquema de reacción:



de modo que en dichas fórmulas (XI), (XII) y (I):

L⁴ representa un grupo saliente seleccionado entre N₂ y una combinación de L¹ y L², y R¹⁻⁴, Z¹⁻⁴, X y W son tal como se han definido en la reivindicación 1.

16. El uso de un fosoramidimidato quiral de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) ilustradas en las reivindicaciones anteriores como catalizador de ácido de Brønsted en síntesis orgánica.

17. El uso de un fosforamidimidato quiral de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) ilustradas en las reivindicaciones anteriores como anión quiral en catálisis de transferencia de fases, o como anión quiral para sales orgánicas, sales metálicas o complejos metálicos que sirven de catalizadores.

5
18. El uso de un fosforamidimidato quiral de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) ilustradas en las reivindicaciones anteriores como catalizador quiral en síntesis orgánica, eligiendo la reacción de síntesis entre reacciones aldólicas, reacciones aldólicas vinílogas, reacciones aldólicas de Mukaiyama, reacciones aldólicas vinílogas de Mukaiyama, reacciones de Mukaiyama-Michael, adiciones de Michael, reacciones de Mannich, adiciones de TMS-CN a aldehídos y cetonas e iminas, esterificaciones, eterificaciones, reagrupaciones de pinacol, acetalizaciones, transacetalización, espiroacetalización y reacciones relacionadas, cicloadiciones, hidroaminaciones, hidroalcoxilación, hidrataciones, haloalcoxilación, haloaminación, activaciones de olefinas en general, incluidas las reacciones ene y las reacciones de Prins, reacciones de Friedel-Crafts, aperturas de epóxido, reacciones de Ritter, sustituciones nucleófilas de alcoholes, aperturas asimétricas de anillos, reducciones asimétricas, hidrogenaciones de transferencia, adiciones de alquinos, adiciones de iminas, reacciones de Strecker, alilaciones, propargilaciones, reducciones, epoxidaciones, metátesis olefínicas, isomerizaciones, reacciones de Diels-Alder, reacciones de hetero-Diels-Alder, aminalizaciones, catálisis de iminio y catálisis de enamina.

10
15