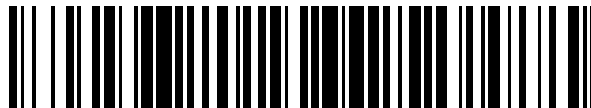


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 894**

51 Int. Cl.:

C07F 9/50 (2006.01) **C07C 209/10** (2006.01)

C07B 37/04 (2006.01) **C07C 45/68** (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01) **C07C 253/30** (2006.01)

C07C 43/205 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

C07C 41/30 (2006.01)

C07D 295/033 (2006.01)

C07D 295/096 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

C07C 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2008 E 08788701 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2183259**

54 Título: **Ligandos a base de paraciclofano, su preparación y uso en catálisis**

30 Prioridad:

29.08.2007 GB 0716714

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

24.11.2015

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**XIAO, JIANLIANG y
RUAN, JIWU**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 551 894 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

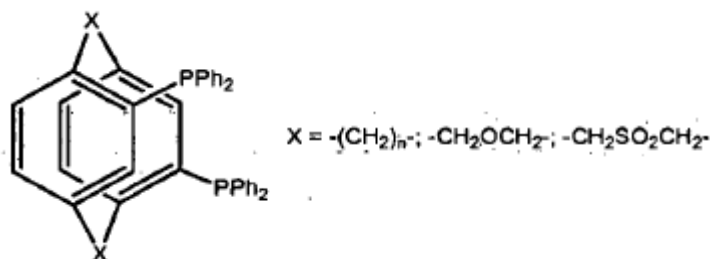
Ligandos a base de paraciclofano, su preparación y uso en catálisis

Esta invención se refiere a ligandos utilizados en las reacciones catalizadas de metal de transición y en particular a paraciclofanos sustituidos.

- 5 Rozenberg et al (Tetrahedron Letters 44 (2003) 3801-3804) describe ligandos bidentados quirales planos [2.2] paraciclofano.

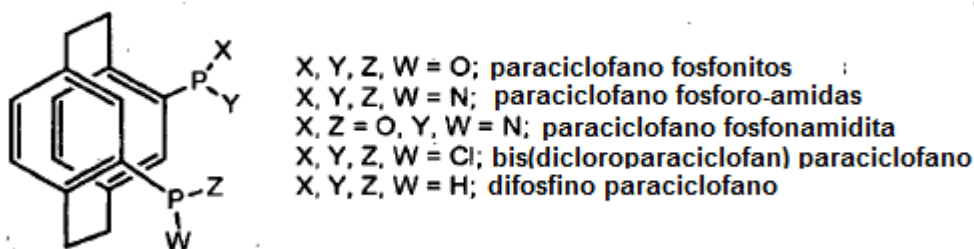
10 Los paraciclofanos y, en particular los derivados de [2.2]-paraciclofano son ligandos establecidos para las reacciones asimétricas catalizadas por metal de transición (véase, por ejemplo, S. E. Gibson and J. D. Knight, Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 1256-1269). De éstos, paraciclofano bis(fosfinas) han atraído atención considerable debido a que los catalizadores derivados de estos muestran altos niveles de actividad y selectividad en una serie de transformaciones asimétricas útiles.

15 Por ejemplo, el documento WO 97/47632 describe ligandos paraciclofano bis (fosfina) y catalizadores rodio (Rh), rutenio (Ru), iridio (Ir) o paladio (Pd) derivados de los mismos para las reacciones de hidrogenación asimétrica, isomerización, hidroboración, ciclización, arilación, alquilación y aminación. Los ligandos descritos tienen la fórmula representada a continuación;



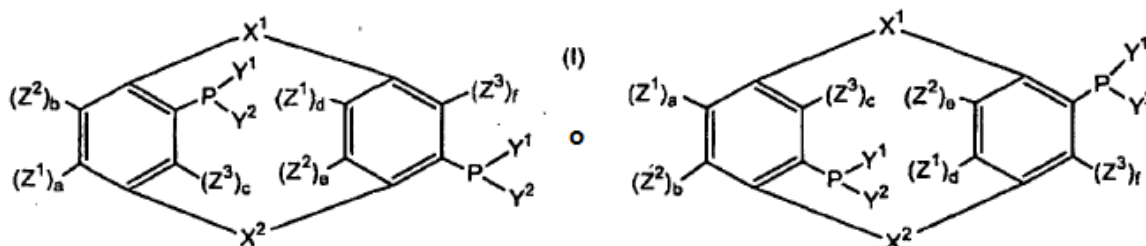
20 Cuando ambos grupos X son idénticos, estos ligandos poseen simetría C_2 , es decir que son quirales y tienen un eje C_2 de simetría. Por ejemplo, el ligando[2.2] simétrico- C_2 donde $X = -(CH_2CH_2)-$, conocido como PHANEPHOS, puede ser utilizado en la hidrogenación asimétrica de cetonas cuando comprende parte de un complejo de Ru-diamina (véase el documento WO 01/74829).

El documento WO 02/057278 describe ligandos paraciclofano estructuralmente relacionados con los paraciclofano bis (fosfinas), donde los grupos fenilo unidos al fósforo en la estructura [2.2]paraciclofano se sustituyen por átomos de oxígeno, nitrógeno, cloruro o hidrógeno. Estos ligandos se representan a continuación;



25 Los catalizadores Rh, Ir y Ru derivados de estos fueron utilizados en las reacciones de hidrogenación asimétrica.

El documento WO 2004/111065 describe paraciclofanos sustituidos de fórmula (I),



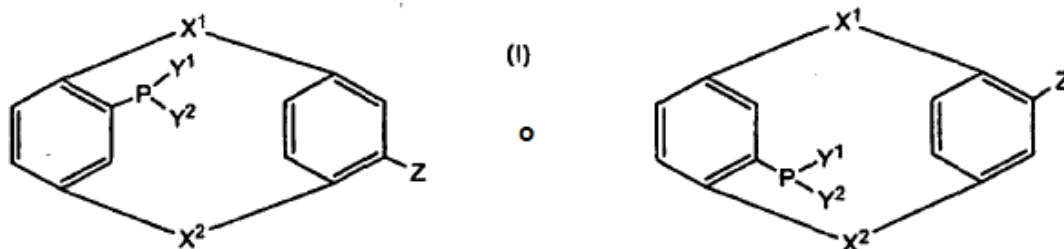
5 en donde X^1 y X^2 son grupos de unión que comprenden entre 2 a 4 átomos de carbono, Y^1 e Y^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, oxígeno, nitrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, Z^1 , Z^2 y Z^3 son grupos sustituyentes que contienen opcionalmente grupos funcionales, a, b, c, d, e y f son 0 ó 1 y $a + b + c + d + e + f = 1$ a 6. Preferiblemente X^1 y X^2 son $-(C_2H_4)-$ y $a + b + c + d + e + f = 1$ o 2.

Considerando que los ligandos paraciclofano descritos son eficaces para muchas transformaciones asimétricas, todavía existe una necesidad de mejorar la actividad y selectividad de los catalizadores derivados de los mismos en un rango más amplio de reacciones y sustratos.

10 Los ligandos anteriores se basan en la doble funcionalidad proporcionada por los dos átomos de fósforo para proporcionar la selectividad deseada. Se ha encontrado sorprendentemente que ciertos paraciclofanos que comprenden sólo una unidad estructural de fósforo son ligandos útiles.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un paraciclofano sustituido como se define en la reivindicación 5, un bromoparaciclofano sustituido como se define en la reivindicación 11 y un complejo metálico tal como se define en las reivindicaciones 16-19.

15 La presente invención también proporciona un paraciclofano sustituido de fórmula (I)



20 en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos en donde la unión se forma a partir de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente además de los átomos de carbono un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, y en donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro, Y^1 e Y^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, alquilo C_1-C_{20} de cadena lineal, alquilo C_1-C_{20} de cadena ramificada, cicloalquilo, arilo o heteroarilo y Z es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido,

25 en donde, cuando Z es un grupo arilo sustituido, Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , CHO, CO_2H , CN, NH_2 , NHR o NR_2 , donde R es alquilo C_{1-10} o arilo; y en donde, cuando Z es un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-30} , carboxilo, metacrililo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino.

30 Los grupos de unión X^1 y X^2 proporcionan uniones entre los anillos de benceno de la estructura de paraciclofano que comprende entre 2 y 4 átomos de carbono. Por lo tanto X^1 y X^2 son estructuras lineales, ramificadas o cíclicas, donde se forma la unión a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono. Las uniones pueden, además de los átomos de carbono, contener heteroátomos tales como O, N o S (donde el átomo de N puede a su vez estar unido a un grupo alquilo tal como CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 o C_4H_9 o un grupo arilo, y el átomo de S pueden estar unidos a un grupo alquilo o arilo o ser parte de una unidad estructural SO o SO_2) y/o los átomos de carbono en el grupo de unión puede ser sustituidos con un haluro, por ejemplo, uno o más átomos de flúor. Por lo tanto, los grupos de unión X^1 y X^2 pueden ser

independientemente, por ejemplo, $-(CH_2)_{2-4}-CH_2OCH_2-$, $-CH_2N(CH_3)CH_2-$, $-CH_2SO_2CH_2-$, $-C_2F_4-$ u orto, meta o para $-C_6H_4$. Dicha modificación del grupo de unión puede ser útil para la adaptación del paraciclofano sustituido a diferentes condiciones de reacción, por ejemplo, solventes. Preferiblemente, los grupos de unión comprenden $-(C_2H_4)-$, $-(Q_3H_6)-$ o $-(C_4H_8)-$. Más preferiblemente X^1 y X^2 son los mismos y más preferiblemente X^1 y X^2 son ambos $-(C_2H_4)-$.

- 5 En una realización, el paraciclofano es una mono(fosfina), donde Y^1 e Y^2 pueden ser independientemente hidrógeno, haluro (Cl, Br, F o I) o grupos alquilo de cadena lineal o ramificados (por ejemplo, C_1-C_{20}) tales como metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, y estearilo, grupos cicloalquilo (por ejemplo, C_3-C_{10}) tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo, o grupos arilo tales como fenilo, naftilo o antracilo. Los grupos alquilo pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes tales como haluro (Cl, Br, F o I) o grupos alcoxi, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi o propoxi. Los grupos arilo pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes tales como grupos haluro (Cl, Br, F o I), metilo, trifluorometilo o metoxi. Grupos arilo sustituidos apropiados incluyen 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-metoxifenilo y 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo. También se pueden utilizar, los grupos heteroarilo sustituidos o no sustituidos tales como piridilo. En una realización alternativa, Y^1 e Y^2 en cada átomo de fósforo pueden estar unidos con el fin de formar una estructura de anillo que incorpora el átomo de fósforo. En dicha realización, preferiblemente Y^1 e Y^2 están unidos con el fin de proveer a cada átomo de fósforo en un anillo de 4 a 7 miembros. Preferiblemente, Y^1 e Y^2 son iguales y son grupos ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituidos.

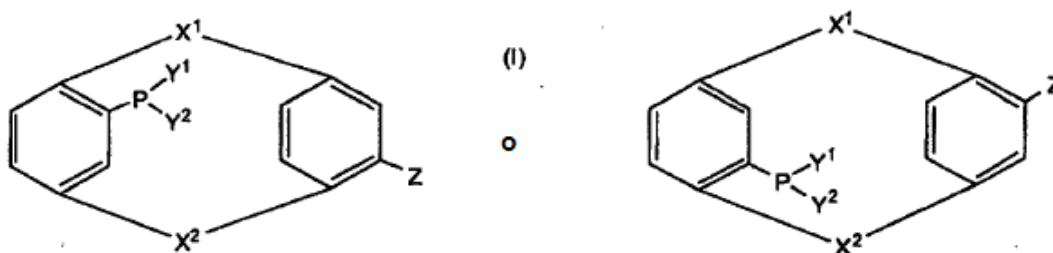
- 20 En la fórmula (I), Z un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. El grupo alquilo no sustituido puede ser un C_1-C_{30} no sustituido, preferiblemente un grupo alquilo C_1-C_{10} no sustituido, que puede ser cíclico, ramificado o lineal, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, hexilo, ciclohexilo, n-octilo, iso-octilo, 2-etilhexilo, n-nonilo, isodecilo, undecilo o octadecilo. El grupo arilo no sustituido Z puede ser un grupo fenilo no sustituido, naftilo o antracilo. El grupo heteroarilo sustituido o no sustituido puede ser un grupo furano, tiofeno, morfolina, pirrol, piridina o quinolina sustituido o no sustituido.

- 25 Los grupos de sustitución pueden ser uno o más de haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxilo, alcoxi C_1-30 , carbonilo, carboxilo, metacrilo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto y amino.

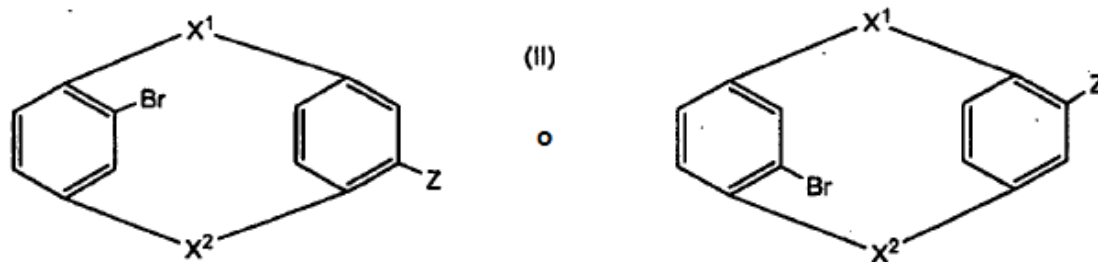
- 30 Cuando Z es un grupo arilo sustituido, Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido que tiene uno o más grupos de sustitución seleccionados de haluro (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , carbonilo(CHO), carboxilo (CO_2H), nitrilo (CN), amino (NH_2) y amina (NHR o NR_2) donde R es alquilo C_1-10 o arilo. Grupos alcoxi, por ejemplo, grupos metoxi, son particularmente preferidos. Los grupos de sustitución en Z pueden ser iguales o diferentes. En una realización particularmente preferida Z es un grupo fenilo 2,5- dimetoxi.

El paraciclofano sustituido de la presente invención se puede preparar mediante reacciones de sustitución en un intermedio paraciclofano apropiado. En particular, hemos encontrado que pseudo-orto dibromo-paraciclofano sustituido provee un punto de partida muy útil para la síntesis del paraciclofano sustituido de la presente invención.

- 35 De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee además un método para la preparación de un paraciclofano sustituido de fórmula (I), por

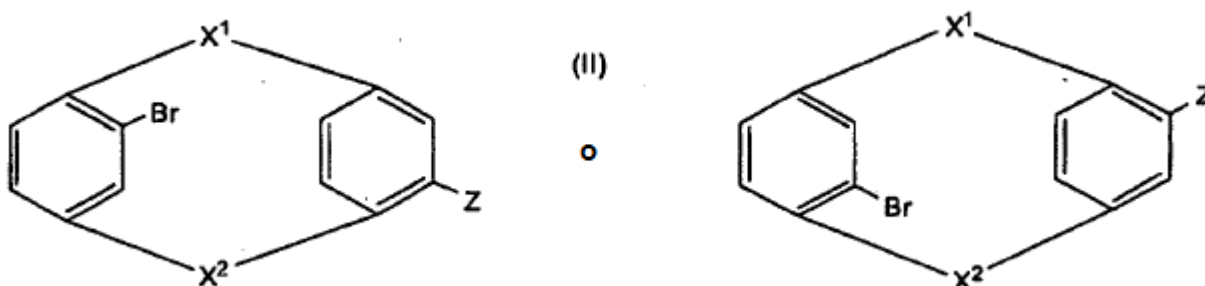


(a) realizar una reacción de sustitución de un pseudo-ortodibromoparaciclofano para formar un intermedio bromoparaciclofano sustituido de fórmula (II), y



5 (b) hacer reaccionar el bromoparaciclofano sustituido de fórmula (II) con un compuesto de fósforo que comprende P (Y^1Y^2), en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos en donde la unión se forma a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente, además de los átomos de carbono un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, y en donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro, Y^1 e Y^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, alquilo C_1-C_{20} de cadena lineal, alquilo C_1-C_{20} de cadena ramificada, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y Z es un grupo alquilo sustituido o no sustituido lineal, ramificado o cíclico, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde, cuando Z es un grupo arilo sustituido, Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , CHO, CO₂H, CN, NH₂, NHR o NR₂, donde R es alquilo C_{1-10} o arilo; y en donde, cuando Z es un alquilo sustituido o un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-30} , carboxilo, metacrilo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino.

De acuerdo con lo anterior, la invención provee además un bromoparaciclofano sustituido de fórmula (II)



15 en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos en donde la unión se forma a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente además de los átomos de carbono un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, y donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro, y en donde:

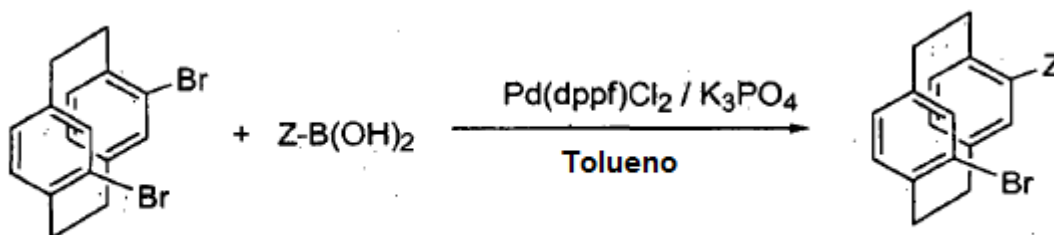
20 a) Z es un grupo alquilo sustituido o no sustituido lineal, ramificado o cíclico, grupo arilo no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde, cuando Z es un alquilo sustituido o un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-30} , carboxilo, metacrilo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino; o

25 b) Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , CHO, CO₂H, CN, NH₂, NHR o NR₂, donde R es alquilo C_{1-10} o arilo.

30 El pseudo-orto dibromoparaciclofano a partir del cual se sintetiza el bromoparaciclofano sustituido (II) se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos. Por lo general, un paraciclofano se puede hacer reaccionar con bromo en presencia de hierro en un solvente apropiado (véase D. J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, (13), 3527). En particular, para [2.2] paraciclofano comercialmente disponible, la síntesis del pseudo-orto dibromo [2.2] paraciclofano se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo 1 y el ejemplo 2 en las páginas 31 y 32 del documento WO 97/47632 mencionado anteriormente.

Preferiblemente, la reacción de sustitución se lleva a cabo utilizando un ácido borónico, de fórmula Z-B(OH)₂, en la cual Z puede ser sustituido o no sustituido. Esta reacción, que es análoga a una reacción de acoplamiento C-C de Suzuki, se

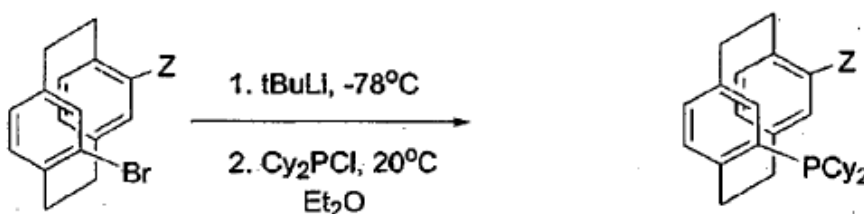
puede realizar usando un catalizador de paladio en presencia de fosfato de potasio en un solvente apropiado a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se representa a continuación;



Esquema 1

Sorprendentemente, el producto mono-sustituido se forma con un alto rendimiento.

- 5 Una vez que el bromoparaciclofano sustituido (II) se ha sintetizado, la siguiente etapa del método de la presente invención es la conversión del grupo pseudo-orto bromuro restante a los deseados fosfina, fosfonito, fósforo amida o fosfonamidito, haciendo reaccionar el bromoparaciclofano sustituido (II) con un compuesto de fósforo que comprende P(Y¹Y²). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con un número de métodos conocidos. Preferiblemente, paraciclofano sustituido mono (fosfinas) se preparan mediante el tratamiento del bromoparaciclofano sustituido de fórmula (II) con un reactivo de alquil-litio, por ejemplo, tert-butil-litio (tBuLi) en un solvente apropiado a baja temperatura y el anión se inactivó con una aril-, alquil, o cicloalquil-fosfinilcloruro, por ejemplo, dicitclohexilfosfinilcloruro (Cy₂PCl) para dar el deseado paraciclofano sustituido mono (fosfina). Un método similar puede ser utilizado para otras aril y alquil fosfinas. Un ejemplo de esta reacción se representa de la siguiente manera;



Esquema 2

- 15 Alternativamente, el óxido de fosfina correspondiente más estable al aire y la humedad se puede preparar usando Ph₂POCl y el óxido de fosfina posteriormente reducido utilizando, por ejemplo HSiCl₃.

- Los métodos apropiados para la preparación de un fosfonito, fósforoamida y fosfonamidito a partir del bromoparaciclofano sustituido de fórmula (II) se pueden encontrar en A. Zanotti-Gerosa et al, Org. Lett., 2001, 3687. Por ejemplo, un bromoparaciclofano sustituido se puede convertir en el correspondiente paraciclofano sustituido mono (fosfonito) de una manera análoga a la fosfina por metalación directa del bromoparaciclofano sustituido (II) con una base organometálica fuerte y la reacción con el cloro-fosfonito apropiado. El paraciclofano sustituido mono (fosfonito) se puede sintetizar mediante el tratamiento de un paraciclofano sustituido mono (diclorofosfina) o paraciclofano sustituido fósforo-diamida con un alcohol, diol o metal diolato. El paraciclofano sustituido mono (diclorofosfina) puede por sí mismo ser obtenido a través de la paraciclofano fósfordiamida que se puede preparar por metalación directa del bromoparaciclofano sustituido (II) con una base organometálica fuerte y la reacción con un cloro-fósforo-diamida tal como Cl-P(NCH₃)₂ o ClP(*iso*-C₃H₇). El paraciclofano fósforo-diamida resultante se puede convertir en el paraciclofano mono (diclorofosfina) por tratamiento con una solución de HCl.

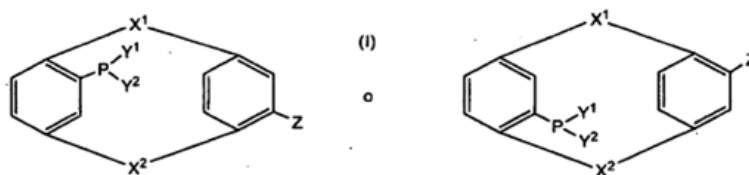
- El paraciclofano sustituido de la presente invención es quiral y puede adoptar una de dos formas enantioméricas i.e., una configuración (R) o (S). De acuerdo con lo anterior, el paraciclofano puede comprender una mezcla racémica de enantiómeros. Alternativamente y preferiblemente el paraciclofano sustituido comprende un enantiómero puro sustancialmente enantioméricamente (i.e., que tiene un exceso enantiomérico >75%, preferiblemente >95%). Para obtener un enantiómero sustancialmente puro del paraciclofano sustituido, se puede preparar a partir de un material inicial un pseudo-orto dibromoparaciclofano enantioméricamente sustancialmente puro. Por ejemplo, la resolución de una mezcla racémica de pseudo-orto dibromoparaciclofano se puede efectuar en una fase estacionaria quiral tal como triacetato de celulosa cristalina utilizando etanol como eluyente o en columnas de HPLC quiral. Alternativamente, una resolución quiral se puede llevar a cabo en etapas posteriores, durante el proceso de síntesis. Por ejemplo, la resolución

se puede llevar a cabo en el paraciclofano sustituido mono(fosfina), óxido de fosfina, fosfonito, fosforoamida o fosfonamidito (I) utilizando técnicas de cristalización conocidas o de separación en columnas de cromatografía quiral.

Se entenderá por los expertos en el arte que cuando un enantiómero de un paraciclofano sustituido se representa, el otro se incluye dentro del alcance de la presente invención.

- 5 El paraciclofano sustituido (I) de la presente invención se puede usar como un ligando para preparar complejos metálicos apropiados, para su uso como catalizadores en las reacciones químicas.

De acuerdo con lo anterior, la invención provee además un complejo metálico que comprende el producto de reacción de un compuesto metálico y un paraciclofano sustituido de fórmula (I)



- 10 en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos en donde la unión se forma a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente, además de los átomos de carbono un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, y en donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro, Y^1 y Y^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, alquilo C_1 - C_{20} de cadena lineal, alquilo C_1 - C_{20} de cadena ramificada, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y Z es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde, cuando Z es un grupo arilo sustituido, Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , CHO, CO_2H , CN, NH_2 , NHR o NR_2 , donde R es alquilo C_{1-10} o arilo; y en donde, cuando Z es un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-30} , carboxilo, metacrililo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino.

- 20 El paraciclofano sustituido (I) se puede combinar con el compuesto metálico en una mezcla racémica o en una forma enantiomérica sustancialmente pura. Preferiblemente, el paraciclofano sustituido (I) es sustancialmente puro enantioméricamente (i.e., que tiene un exceso enantiomérico > 75%, preferiblemente > 95%). El compuesto metálico puede ser cualquier compuesto metálico que es capaz de reaccionar con el paraciclofano sustituido (I) para proporcionar un complejo metálico. El compuesto metálico es preferiblemente un compuesto de paladio (Pd), platino (Pt), rodio (Rh), iridio (Ir) o rutenio (Ru), que puede ser una sal de metal, por ejemplo, haluro, carboxilato, sulfonato o fosfonato, o un compuesto organometálico. El complejo metálico puede comprender adicionalmente ligandos que son capaces de coordinar de forma reversible. Los ligandos de coordinación de forma reversible pueden mejorar la estabilidad de los complejos metálicos y se pueden proporcionar durante la síntesis del complejo metálico o pueden reaccionar con el complejo metálico cuando se adiciona a la mezcla de reacción. Por "coordinación de forma reversible" se refiere a un ligando que puede ser desplazado fácilmente por otras moléculas en una mezcla de reacción. Tales ligandos de coordinación de forma reversible se pueden seleccionar de la lista que comprende dienos, particularmente dienos cíclicos tales como ciclooctadieno o norbornadieno, alcoholes C_1 - C_4 , éteres, éteres cíclicos, dioles, por ejemplo, 1,2-dioles y olefinas C_2 o C_3 , por ejemplo etileno. Además, el complejo metálico puede comprender adicionalmente un ligando de coordinación de forma no reversible que se puede utilizar para modificar la reactividad y la selectividad del catalizador de complejo metálico. Los ligandos de coordinación de forma no reversible que se pueden utilizar son diaminas, por ejemplo 1,2-difeniletildiamina, 1,2-ciclohexiletildiamina y etilendiamina y en particular 1,2-diaminas quirales sustancialmente puras enantioméricamente, tales como (S, S)-1,2-difeniletildiamina.

- 40 Para satisfacer el estado de oxidación del complejo metálico, se puede cuando el estado de oxidación del metal requiere, comprender además un contraión. El contraión puede ser cualquier anión apropiado, pero preferiblemente es un anión no nucleófilo seleccionado de trifluorometanosulfonato (triflato u OTf), perclorato (ClO_4), hexafluoroantimoniato (SbF_6) o hexafluorofosfato (PF_6).

- 45 Los complejos metálicos se pueden preparar fácilmente a partir del paraciclofano sustituido de la presente invención. En general, el compuesto metálico se combina con el paraciclofano sustituido y opcionalmente el ligando de coordinación de forma reversible y/o ligando de coordinación de forma no reversible en un solvente apropiado y se calienta si es necesario para formar el complejo metálico deseado.

Los ligandos paraciclofano sustituidos de la presente invención puede ser racémicos o quirales, y cuando son quirales, son capaces de producir catalizadores de complejos metálicos quirales. Los catalizadores de complejo metálico quiral de la presente invención se pueden aplicar a un gran número de reacciones utilizadas para producir productos quirales

o no quirales. Tales reacciones incluyen, pero no se limitan a reacciones de hidrogenación asimétrica tal como la hidrogenación quiral de estructuras enamida y no enamida, la hidrogenación asimétrica en la síntesis de iso-quinolina, la hidrogenación asimétrica de alcoholes insaturados, y la hidrogenación asimétrica de cetonas y minas.

5 Los catalizadores de la presente invención también se pueden utilizar para reacciones de acoplamiento carbono-carbono, tales como las reacciones de Heck o Suzuki, para la isomerización enantioselectiva de olefinas, reacciones de hidrobromación asimétrica, ciclización asimétrica de aldehídos olefínicos, arilación asimétrica y reacciones de alquilación y la aminación de haluros de arilo (reacción Hartwig- Buchwald).

Cuando sea apropiado, para lograr altos niveles de pureza enantiomérica en una reacción, se prefiere que el complejo metálico comprenda un paraciclofano sustituido (I) sustancialmente puro enantioméricamente.

10 Las condiciones de utilización de catalizadores complejos metálicos por lo general son similares a las utilizadas para los catalizadores relacionados estructuralmente. El complejo metálico puede estar formado como un catalizador in situ, o sintetizado por separado.

15 Si bien se ha encontrado que los complejos metálicos que comprenden paraciclofanos sustituidos de la presente invención sean eficaces catalizadores homogéneos puede ser deseable proporcionar tales complejos metálicos en soportes sólidos como catalizadores heterogéneos. Los catalizadores heterogéneos tienen la ventaja de que a menudo son más fáciles de separar de las mezclas de reacción y en algunas circunstancias se pueden reciclar. Para formar un catalizador heterogéneo, el complejo metálico puede ser absorbido o intercambiado en iones en un material de soporte sólido apropiado, por ejemplo una zeolita. Alternativamente, el complejo metálico se puede hacer reaccionar con grupos funcionales presentes en un material de soporte sólido para formar un catalizador unido covalentemente. Los materiales de soporte sólido al que el paraciclofano sustituido puede estar unido, pueden ser polímeros, óxidos metálicos o materiales sol-gel que tienen sitios capaces de reaccionar con el complejo metálico.

La invención se ilustra adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos en donde

dppf = 1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno,

dba = dibencilidenoacetona,

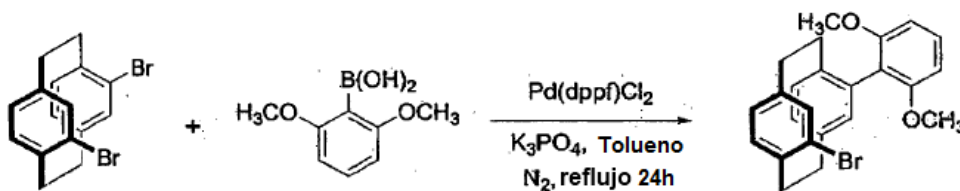
25 Cy = ciclohexilo, y

y la temperatura ambiente = 20 a 25 °C a menos que se indique lo contrario.

La nomenclatura de los paraciclofanos sustituidos fue asignado como en: S. Gisbon metal. Organic and Biomolecular Chemistry 2003, 1256.

Ejemplo 1. Síntesis de un ligando monofosfina:

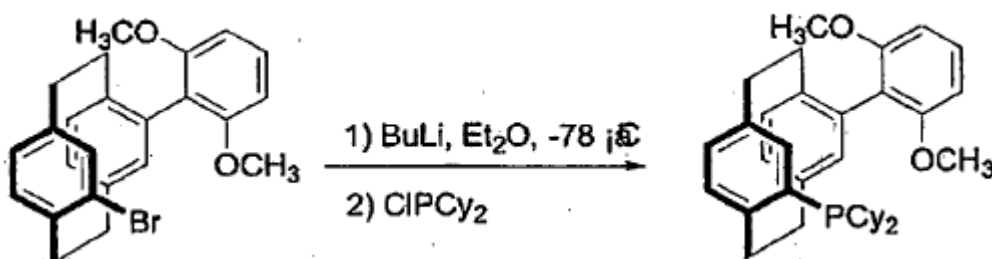
30 (a) preparación de un bromoparaciclofano sustituido



35 A un tubo Schlenk se le adicionaron (*rac*)-4,12-dibromoparaciclofano 1.83g (5.0 mmol), ácido 2,6-dimetoxifenilborónico 1.37g (7.5 mmol, 1.5 equiv), Pd(dppf)Cl₂ 164mg (0.20 mmol, 4 mol %), y K₃PO₄ 2.12g (10.0 mmol, 2.0 equiv). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se introdujo tolueno destilado fresco (20 mL), y el matraz se selló, se agitó a reflujo, durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con tolueno (30 mL), y se hidrolizó con NaOH al 10 % (30 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/hexano, 30:1) sobre sílica gel para proporcionar productos sólidos de color blanco 1.82g (86 % de rendimiento).
 40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.54 - 6.51 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 158.5, 141.5, 140.8, 139.7, 137.4, 137.1, 134.6,

133.5, 133.0, 131.6, 131.2, 129.8, 129.0, 126.9, 118.5, 105.1, 105.0, 56.5, 55.8, 37.3, 34.9, 34.8, 32.9; MS m/z 442: 440 = 1:1 (M+NH₃, 100), 425: 423 = 1:1 (M+H, 72).

(b) conversión a monofosfina

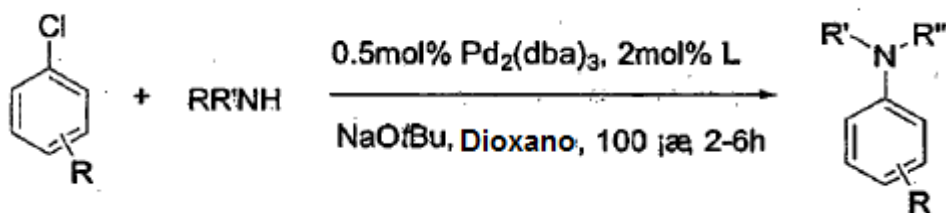


- 5 Un matraz Schlenk secado al horno se cargó con 4-bromo-12-(2',6'-dimetoxi) fenil-paraciclofano 1.06g (2.5 mmol), se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno tres veces, a continuación, se introdujeron 50 ml de Et₂O destilado fresco. Después de enfriar a -78 °C, se adicionaron gota a gota 1.3 mL (3.25 mmol, 2.5 M en hexano) de *n*-BuLi. Se agitó a -78 °C durante 2 h, y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante otras 3 h. Se adicionaron 0.66 mL (3 mmol) CIPCy₂, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionaron 0.5 ml de NaOH 1M y se agitó durante 10 min, el solvente se eliminó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (hexano) en sílica gel, y se obtuvieron 0.89 g (66 % de rendimiento) productos sólidos de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.77 - 6.66 (m, 4H), 6.51 - 6.46 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 - 4.01 (m, 1 H), 3.37 (s, 3H), 3.25 - 2.88 (m, 6H), 2.85 - 2.77 (m, 1 H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1 H), 1.80 - 1.63 (m, 6H), 1.48 - 1.43 (m, 3H), 1.30 - 0.73 (m, 11 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 157.7, 146.7, 146.5, 138.2, 137.4, 135.0, 134.8, 134.6, 134.5, 133.8, 133.4, 133.3, 130.7, 128.4, 118.5, 105.1, 104.0, 56.5, 55.2, 37.3, 37.1, 34.9, 34.8, 34.2, 32.0, 30.9, 29.1, 28.7, 28.2, 27.6, 27.5, 27.2, 26.7; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.72; MS m/z 541 (M+H, 100); Anal. Calculado para C₃₆H₄₅O₂P: C, 79.97; H, 8.39. Encontrado: C, 79.97; H, 8.44.

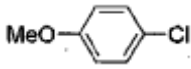
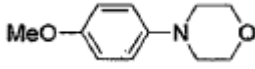

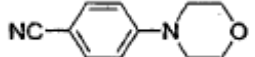
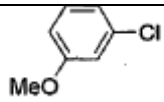
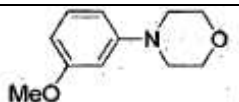
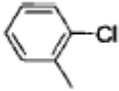

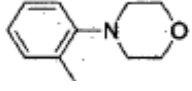
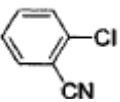
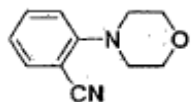
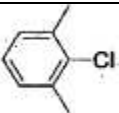
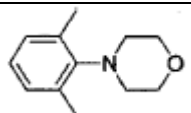
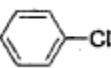
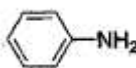
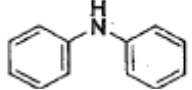
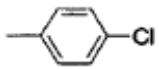
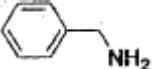
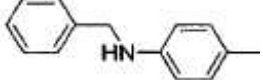
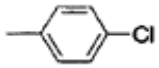
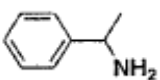
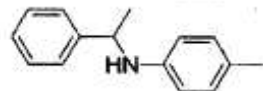
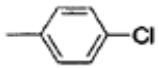
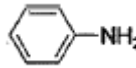
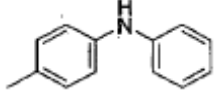
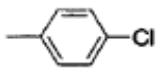
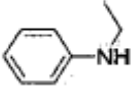
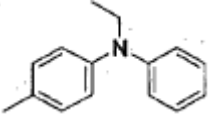


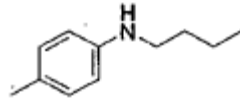
Ejemplo 2. Catálisis

(a) Aminación de cloruros de arilo (reacción de acoplamiento C-N Buchwald-Hartwig).

- 20 Un tubo de reacción de carrusel de secado al horno se cargó con 4.6 mg Pd₂(dba)₃ (0.005 mmol, 0.5% molar), 10.8mg del ligando del Ejemplo 1 (0.02 mmol, 2 mol%), y 135 mg de NaOtBu (1.4 mmoles, 1.4 equiv), a continuación se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se adicionaron sucesivamente dioxano fresco destilado (4 ml), cloruro de arilo (1 mmol), y amina (1.2 mmol). El tubo se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C, durante el tiempo mencionado. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 15 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con 5 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre Al₂O₃ básico.



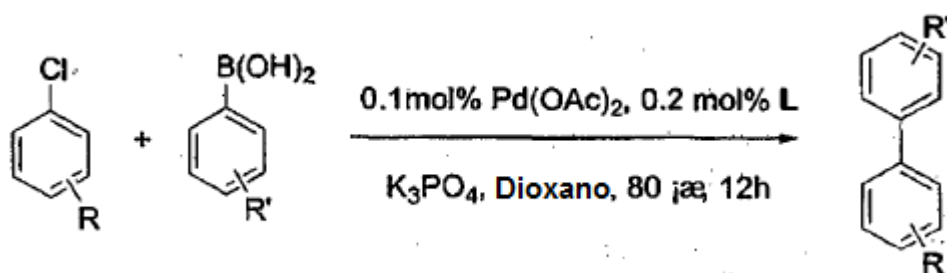
Entrada	ArCl	Amina	Producto	Tiempo/h	Rendimiento/%
1				2	95

Entrada	ArCl	Amina	Producto	Tiempo/h	Rendimiento/%
2				3	94
3				3	88
4				2	97
5				3	85
6				3	65
7				6	60
8				5	91
9				3	93
10				3	90
11				5	89
12				5	81
13				5	93

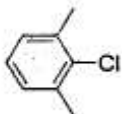
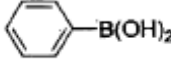
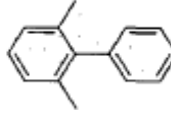
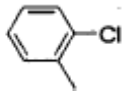
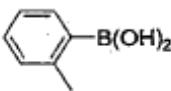
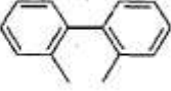
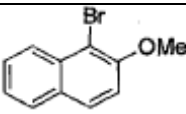
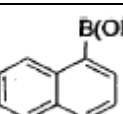
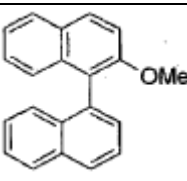
(b) Acoplamiento de Suzuki de cloruros de arilo.

5

Un tubo de reacción de carrusel secado al horno se cargó con ácido borónico (1.5 mmol), K_3PO_4 (637 mg, 3 mmol), y el ligando del Ejemplo 1 (1.1 mg, 0.002mmol, 0.2 % mol). El recipiente de reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno. Este proceso se repitió cinco veces. A través de un séptum de caucho, se introdujeron cloruro de arilo (1 mmol), 0.5 ml de solución de $Pd(OAc)_2$ (2×10^{-3} M en dioxano, 0.001 mmol, 0.1 % mol), y dioxano destilado fresco (4.5 ml). El tubo se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C, durante 12 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 15 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con 5 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre sílica gel.

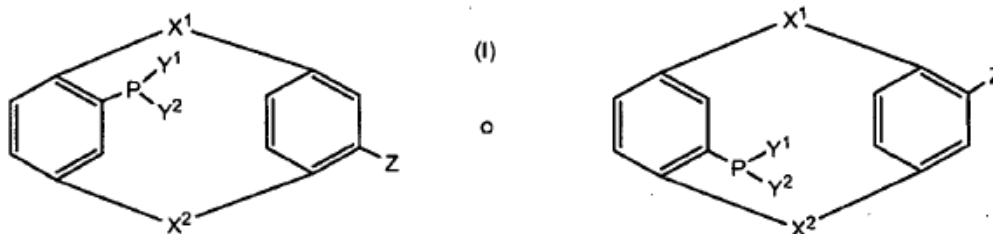


Entrada	ArCl	ArB(OH) ₂	Producto	Rendimiento/%
1				90
2				87
3				90
4				96
5				92
6				90
7				95
8				97
9				93

Entrada	ArCl	ArB(OH) ₂	Producto	Rendimiento/%
10 ^a				86
11 ^a				84
12 ^b				94
<p>a. 0.2 mol% de Pd(OAc)₂ y 0.4 mol% de L usado;</p> <p>b. 0.6 mol% de Pd(OAc)₂ y 1.2 mol% de L usado.</p>				

REIVINDICACIONES

1. Un paraciclofano sustituido de fórmula (I)



5 en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos en donde la unión se forma a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente, además de los átomos de carbono un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, donde el átomo de N puede a su vez estar unido a un grupo alquilo tal como CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 o C_4H_9 o un grupo arilo, y el átomo de S puede estar unido a un grupo alquilo o arilo o ser parte de una unidad estructural SO o SO_2 , y en donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro,

10 Y^1 e Y^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, alquilo C_1-C_{20} de cadena lineal, alquilo C_1-C_{20} de cadena ramificada, cicloalquilo, arilo o heteroarilo y Z es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido,

15 en donde, cuando Z es un grupo arilo sustituido, Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , CHO, CO_2H , CN, NH_2 , NHR o NR_2 , donde R es alquilo C_{1-10} o arilo; y

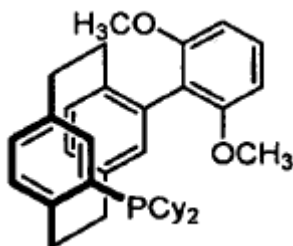
en donde, cuando Z es un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-30} , carboxilo, metacrililo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino.

2. Un paraciclofano sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X^1 y X^2 son ambos $-C_2H_4-$.

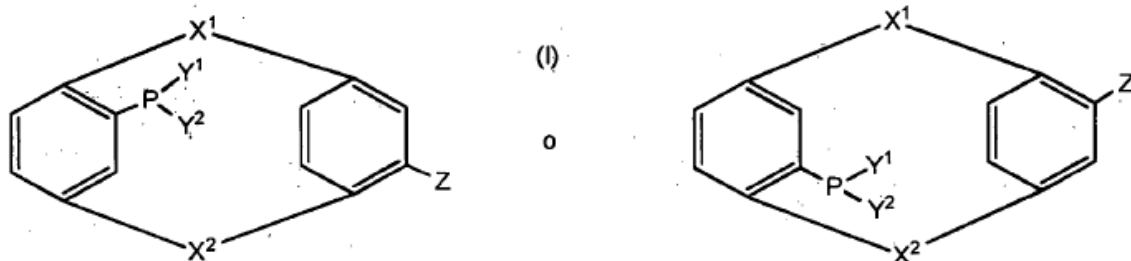
20 3. Un paraciclofano sustituido de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde Z es un grupo fenilo no sustituido, naftilo o antracilo.

4. Un paraciclofano sustituido de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido.

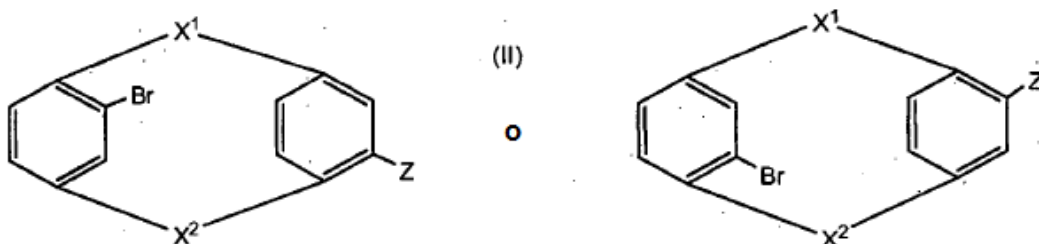
5. Un paraciclofano sustituido que es:



25 6. Un método para la preparación de un paraciclofano sustituido de fórmula (I) por,



(a) realizar una reacción de sustitución de un pseudo-ortodibromoparaciclofano para formar un intermedio bromoparaciclofano sustituido de fórmula (II), y



5 (b) hacer reaccionar el bromoparaciclofano sustituido con un compuesto de fósforo que comprende $P(Y^1Y^2)$,

en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos en donde la unión se forma a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente además de los átomos de carbono, un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, donde el átomo de N puede a su vez estar unido a un grupo alquilo tal como CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 o C_4H_9 o un grupo arilo, y el átomo de S puede estar unido a un grupo alquilo o arilo o ser parte de una unidad estructural SO o SO_2 , y en donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro,

10

Y^1 e Y^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, alquilo C_1-C_{20} de cadena lineal, alquilo C_1-C_{20} de cadena ramificada, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y Z es un lineal sustituido o no sustituido, un grupo alquilo sustituido o no sustituido lineal, ramificado o cíclico, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde, cuando Z es un grupo arilo sustituido, Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_1-10 , CHO, CO_2H , CN, NH_2 , NHR o NR_2 , donde R es alquilo C_1-10 o arilo; y

15

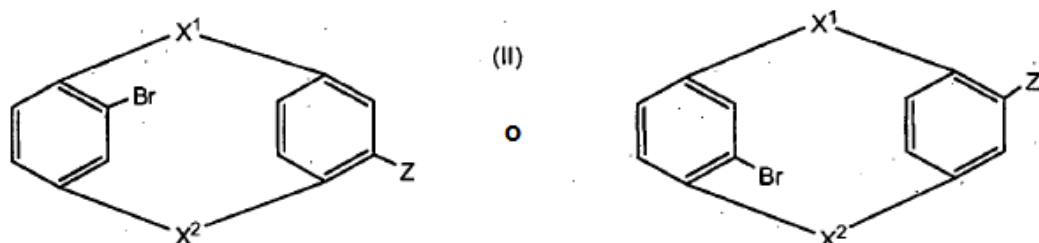
en donde, cuando Z es un alquilo sustituido o un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_1-30 , carboxilo, metacrililo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino.

20

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la reacción de sustitución se lleva a cabo utilizando un ácido borónico, de fórmula $ZB(OH)_2$, en la cual Z puede ser sustituido o no sustituido.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el ácido borónico comprende un grupo fenilo 2,5-disustituido.

9. Un bromoparaciclofano sustituido de fórmula (II)



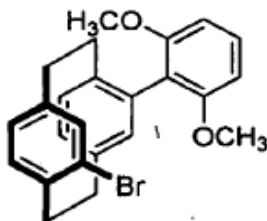
en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos, en donde la unión se forma a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente, además de los átomos de carbono un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, donde el átomo de N puede a su vez estar unido a un grupo alquilo tal como CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 o C_4H_9 o un grupo arilo, y el átomo de S puede estar unido a un grupo alquilo o arilo o ser parte de una unidad estructural SO o SO_2 , y en donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro, y en donde:

a) Z es un grupo alquilo sustituido o no sustituido lineal, ramificado o cíclico, un grupo arilo no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde, cuando Z es un alquilo sustituido o un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-30} , carboxilo, metacrilo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino; o

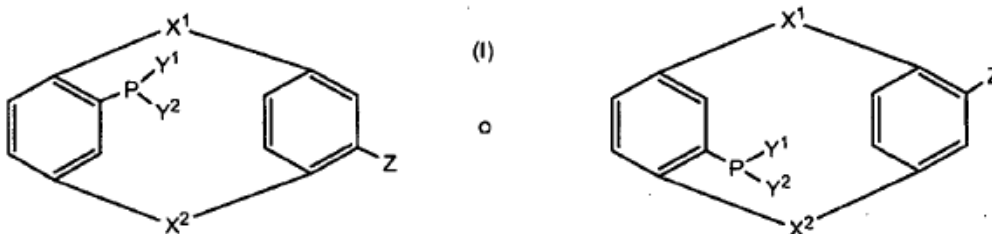
b) Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , CHO, CO_2H , CN, NH_2 , NHR o NR_2 , donde R es alquilo C_{1-10} o arilo.

10. Un bromoparaciclofano sustituido de acuerdo con la reivindicación 9, en donde Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido.

11. Un bromoparaciclofano sustituido que es:



12. Un complejo metálico que comprende el producto de reacción de un compuesto metálico y un paraciclofano sustituido de fórmula (I)



en donde X^1 y X^2 son grupos de unión lineales, ramificados o cíclicos, en donde la unión se forma a través de 2, 3 o 4 átomos de carbono, y en donde la unión puede contener opcionalmente, además a los átomos de carbono, un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, donde el átomo de N puede a su vez estar unido a un grupo alquilo tal como CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 o C_4H_9 o un grupo arilo, y el átomo de S pueden estar unidos a un grupo alquilo o arilo o ser parte de una unidad estructural SO o SO_2 , y en donde los átomos de carbono en el grupo de unión pueden opcionalmente ser sustituidos con un haluro,

Y^1 e Y^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, alquilo C_{1-20} de cadena lineal, alquilo C_{1-20} de cadena ramificada, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y Z es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde, cuando Z es un grupo arilo sustituido, Z es un grupo fenilo 2,5-disustituido,

en donde los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , CHO, CO_2H , CN, NH_2 , NHR o NR_2 , donde R es alquilo C_{1-10} o arilo; y

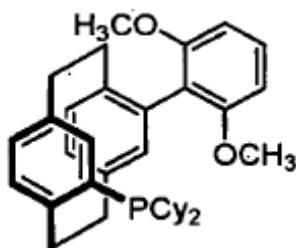
en donde, cuando Z es un grupo heteroarilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de uno o más de haluro, hidroxilo, alcoxi C_{1-30} , carboxilo, metacrilo, vinilo, nitrilo, nitro, sulfato, mercapto o amino.

13. Un complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto metálico es un compuesto de paladio (Pd), platino (Pt), rodio (Rh), iridio (Ir) o rutenio (Ru).

14. Un complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el paraciclofano sustituido (I) tiene un exceso enantiomérico > 75%.

15. Un complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el complejo metálico está soportado sobre un soporte sólido.

5 16. Un complejo metálico que comprende el producto de reacción de un compuesto metálico y un paraciclofano sustituido que es:



17. Un complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto metálico es un compuesto de paladio (Pd), platino (Pt), rodio (Rh), iridio (Ir) o rutenio (Ru).

10 18. Un complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en donde el paraciclofano sustituido (I) tiene un exceso enantiomérico > 75%.

19. Un complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde el complejo metálico está soportado sobre un soporte sólido.

15 20. El uso de un complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 y 17 a 19 como un catalizador en una reacción de hidrogenación asimétrica.

20 21. El uso de un complejo metálico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 y 17 a 19 como un catalizador para las reacciones seleccionadas de la lista que consiste en reacciones de acoplamiento carbono-carbono, la isomerización enantioselectiva de olefinas, reacciones de hidrobromación asimétrica, ciclización asimétrica de aldehídos olefínicos, arilación asimétrica y reacciones de alquilación y la aminación de haluros de arilo (reacción de Buchwald-Hartwig).