



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 249 152**

⑫ Número de solicitud: 200401673

⑬ Int. Cl.:

C07F 9/09 (2006.01)

C07B 31/00 (2006.01)

C07C 5/02 (2006.01)

C07C 51/36 (2006.01)

C07C 67/283 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 249/02 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **08.07.2004**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2006**

Fecha de la concesión: **17.04.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.06.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

⑲ Titular/es:
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad de Sevilla**

⑳ Inventor/es: **Suárez Escobar, Andrés;
Rubio Moreno, Miguel;
Vargas Rodríguez, Sergio y
Pizzano Mancera, Antonio**

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas, procedimiento de preparación y utilización.**

㉓ Resumen:

Catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas, procedimiento de preparación y utilización.
El objeto de la presente invención es un catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas así como su procedimiento de preparación y su utilización para reacciones de hidrogenación, preferentemente de olefinas o iminas. El catalizador presenta un ligando fosfina-fosfito que contiene un fragmento bifenilo con quiralidad axial.

ES 2 249 152 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas, procedimiento de preparación y utilización.

5 Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es un catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas así como su procedimiento de preparación y su utilización para reacciones de hidrogenación, preferentemente de olefinas o iminas.

10 El catalizador presenta un ligando fosfina-fosfito que contiene un fragmento bifenilo con quiralidad axial.

Estado de la técnica

15 La actividad biológica de muchas moléculas quirales está relacionada con su configuración. Se han descrito un buen número de casos en los que un enantiómero tiene una función biológica deseada mientras el otro carece de ella o presenta efectos perjudiciales (Eliel, E. L. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ed. Wiley, Nueva York 1994). Este fenómeno tiene una importancia capital en el sector farmacéutico y en el agroquímico. Existe una demanda creciente de procedimientos eficientes para la preparación de productos quirales con un grado de pureza enantiomérica elevado (Rouhi, A. M. *Chemical and Engineering News* **2002**, *11*, 43). Entre diversas herramientas disponibles como

20 la resolución de mezclas racémicas o el empleo de productos quirales de origen natural, el uso de catalizadores quirales sintéticos constituye una aproximación particularmente prometedora que ha dado lugar a numerosas aplicaciones tanto a escala de laboratorio como industrial (*Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds; Springer, Berlín, 1999).

25 Entre las aplicaciones de la catálisis asimétrica encaminadas a la producción de productos quirales, la hidrogenación ocupa un papel central debido a la simplicidad de su preparación y a la eficiencia de los catalizadores empleados (Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029).

30 La aplicación de la hidrogenación asimétrica ha conducido a la obtención de un buen número de compuestos quirales mediante la reducción de sustratos insaturados con enlaces dobles carbono-carbono, carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno. No obstante el potencial sintético dista de estar agotado, y así, nuevas aplicaciones continúan apareciendo de manera regular en la bibliografía (Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103).

35 En la búsqueda de catalizadores eficientes, juega un papel central el desarrollo de ligandos quirales con un diseño adecuado. La reactividad de un catalizador en un proceso catalítico puede depender no sólo del tipo de ligando utilizado sino de su estructura precisa. De este modo la naturaleza de los sustituyentes empleados puede influir de una manera crítica en el comportamiento del catalizador (Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363).

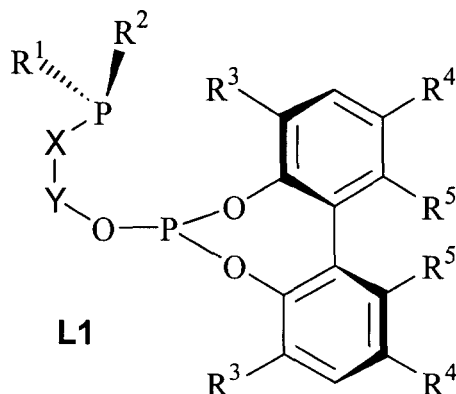
40 Desde los primeros trabajos dedicados al estudio de las reacciones de hidrogenación catalítica enantioselectiva, se han utilizado mayoritariamente ligandos difosfina con simetría C_2 . La extensión de la hidrogenación hacia nuevos retos sintéticos ha dirigido hacia los investigadores al estudio de ligandos quirales que tienen dos funcionalidades diferentes. Se han descrito un buen número de estos compuestos que combinan funcionalidades basadas en fósforo, carbono, nitrógeno o azufre (Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1014. Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966. Drury, W.; Zimmermann, N.; Keenan, M.; Hayashi, M.; Kaiser, S.; Goddard, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 70).

50 Un tipo de ligandos bifuncionales son los que tienen una funcionalidad coordinante fosfina y otro fosfito, que se denominarán en lo sucesivo fosfina-fosfitos. En la bibliografía se han descrito varios ligandos de esta clase y algunas aplicaciones de los mismos en varios procesos catalíticos enantioselectivos como los de hidroformilación (Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413) o las de sustitución de sustratos alílicos (Deerenberg, S.; Schrekker, H. S.; Strijdonck, G. P. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4810).

55 Respecto al uso de ligandos fosfina-fosfito en reacciones de hidrogenación existen escasos precedentes en la bibliografía, que están dedicados exclusivamente a la hidrogenación de varias olefinas modelo, de manera que no se conoce hasta el momento el posible potencial sintético que pueden tener los catalizadores de hidrogenación asimétrica que incluyen ligandos fosfina-fosfito. Se han aplicado ligandos basados en fragmentos carbohidrato a la reducción del α -N-acetil acetamido cinamato de metilo y el α -N-acetil acetamido acrilato de metilo (Pàmies, O.; Diéguez, M.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8364.). Igualmente se han empleado ligandos con un fragmento fosfino quiral y otro fosfito conformacionalmente flexible unidos por un puente quiral en la hidrogenación de las enamidas anteriores (Deerenberg, S.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7626). También se han utilizado ligandos fosfina-fosfito que incluyen un fragmento fosfito muy voluminoso en la hidrogenación del itaconato de dimetilo (Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2501) y el α -N-acetil acetamido cinamato de metilo (Suárez, A.; Méndez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4611).

Explicación de la invención

El objeto de la presente invención lo constituyen catalizadores para reacciones de hidrogenación enantioselectiva basados en ligandos fosfina-fosfitos de fórmula estructural:



Dichos catalizadores contienen un fragmento bifenilo con quiralidad axial y R^1 y R^2 son grupos arilo o alquilo lineales, ramificados o cíclicos; R^3 y R^4 son H, arilos o alquilos lineales, ramificados o cíclicos; R^5 es un sustituyente arilo o alquilo lineal, ramificado o cíclico, y X-Y es un puente de dos átomos de carbono que pueden ser tanto alquílicos, alquénílicos o formar parte de un anillo aromático simple o condensado.

Preferentemente R^3 es H o un grupo alquilo lineal de hasta seis átomos de carbono, R^4 es H o metilo, R^5 es metilo y R^1 R^2 son isopropilos o fenilos, y preferiblemente R^1 y R^2 son el mismo radical.

Constituye igualmente un objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de catalizadores para reacciones de hidrogenación enantioselectivas en el cual el ligando fosfina-fosfito se hace reaccionar con un complejo metálico precursor de rodio o iridio.

Cuando el complejo metálico precursor es de rodio se utilizan precursores metálicos que incluyen al metal y ligandos como carboxilato, alcóxido, haluro, alquilo o arilo, olefina o diolefina. Preferiblemente, el precursor complejo de rodio es $[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]X$ o $Rh(acac)(CO)_2$ (COD significa 1,5-ciclooctadieno y acac acetilacetato), donde X es un contraión, preferentemente BF_4 , ClO_4 , SbF_6 , CF_3SO_3 o BAr_4 (donde Ar es arilo).

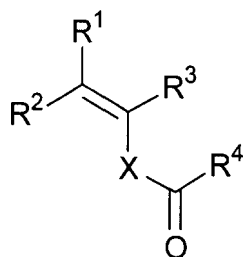
Cuando el complejo metálico precursor es de iridio, se utilizan precursores metálicos que incluyen al metal y ligandos como carboxilato, alcóxido, haluro, alquilo o arilo, olefina o diolefina. Preferiblemente, el precursor complejo de iridio es preferiblemente $[Ir(COD)Cl]_2$ o $[Ir(COD)_2]X$ (COD significa 1,5-ciclooctadieno y acac acetilacetato), donde X es un contraión, preferentemente BF_4 , ClO_4 , SbF_6 , CF_3SO_3 o BAr_4 (donde Ar es arilo).

Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de los catalizadores para la hidrogenación asimétrica de compuestos tales como olefinas o iminas.

Cuando el compuesto a hidrogenar es una olefina la reacción comprende las etapas de:

- (a) Introducción previa de un precursor del catalizador en el medio de reacción.
- (b) Introducción de la olefina a hidrogenar en el reactor a concentraciones comprendidas entre 0.01 M y 1 M.
- (c) Activación del precursor del catalizador por reacción con hidrógeno que se introduce a presión comprendida entre 1 y 100 atmósferas
- (d) Reacción de la olefina con el catalizador durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 72 h.
- (e) Separación del catalizador del compuesto hidrogenado mediante filtración del producto de reacción a través de gel de sílice.

En general, las olefinas a hidrogenar tienen la estructura



donde R^1 y R^2 son H, grupos arilo, alquilo lineal, ramificado o cíclico, tanto funcionalizados como no funcionalizados. X es un átomo de oxígeno o un grupo NH. R^4 es un grupo alquilo o arilo y R^3 es un grupo arilo, alquilo, simples o funcionalizados, o bien:

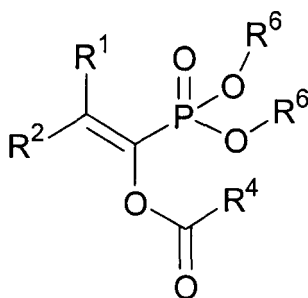
COOH,

COOR⁵, donde R⁵ es alquilo o arilo,

CN,

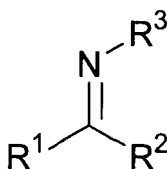
o P(O)(OR⁶)₂, donde R⁶ es H, alquilo o arilo.

Preferentemente, las olefinas sustrato a hidrogenar tienen la siguiente estructura:



donde R^1 es preferentemente H, R^4 es preferentemente un grupo metilo o fenilo y R^6 es un grupo alquilo, preferentemente metilo, etilo o isopropilo.

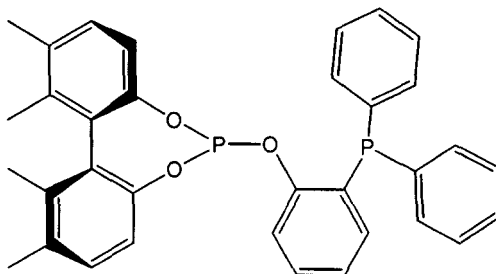
Las iminas sustrato a hidrogenar tienen en general la siguiente estructura:



donde R^1 , R^2 y R^3 son grupos alquilo o arilo, siendo preferentemente R^1 y R^3 grupos arilo y R^2 un grupo alquilo.

Descripción detallada. Modo de realización de la invención

Ejemplo 1

5 Preparación del ligando 2-(Difenilfosfino)fenil-(*R*)-1,1'-(5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosfito (L1)

L1

Sobre una disolución de (*R*)-1,1'-(5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosfocloridito (0.484 g, 1.58 mmol) y Net_3 (0.33 ml, 2.378 mmol) en tolueno (30 ml) se añade, lentamente, otra de 2-hidroxifenildifenil fosfina (0.390 g, 1.58 mmol) en el mismo disolvente (30 ml). La suspensión resultante se agita vigorosamente durante una noche. La mezcla se filtra, se lleva a sequedad, y el residuo resultante se redissuelve en Et_2O y se filtra por alúmina neutra. La evaporación del disolvente permite aislar el compuesto L1 como un sólido blanco (0.242 g, 0.42 mmol, 28%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.96 (s, 3H, Me), 1.98 (s, 3H, Me), 2.23 (s, 3H, Me), 2.26 (s, 3H, Me), 6.70-6.74 (m, 2H, Harom), 6.86 (d, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, Harom), 6.95 (d, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, Harom), 7.02 (t, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H, Harom), 7.11 (d, $J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 1H, Harom), 7.19 (dd, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H, Harom), 7.27-7.40 (m, 11H, Harom)

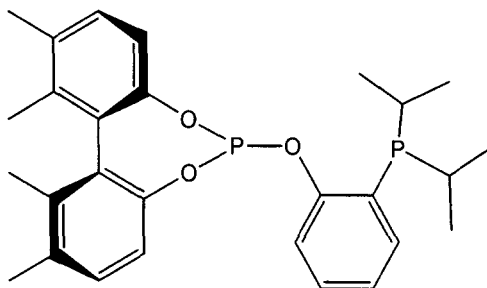
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ -17.1 (d, P-C), 134.5 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 14$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 17.7 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz, 2 Me), 29.2 (s, 2 Me), 119.1 (CH arom), 120.4 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz), 124.9, 128.7, 128.8, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.8, 130.0 (9 CH arom), 130.3 (C_q arom), 130.4 (CH arom), 130.9 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_q arom), 133.5 (2 C_q arom), 134.2 (2), 134.4 (2), 134.7 (5 CH arom), 136.3 (m, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, 2 C_q arom), 136.7, 137.8 (2 C_q arom), 146.5 (m, 2 OC $_q$ arom), 154.2 (m, OC $_q$ arom).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.5$ (c 1.0, THF).

HRMS: m/z 548.1673, M^+ (masa exacta calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{P}_2$: 548.1670).

Ejemplo 2

45 Preparación del ligando 2-(diisopropilfosfino)fenil-(*R*)-1,1'-(5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosfito (L2)

L2

Sobre una disolución del (*R*)-fosfocloridito (0.285 g, 0.93 mmol) y Net_3 (0.16 ml, 1.12 mmol) en tolueno (15 ml) se añade, lentamente, otra de 2-hidroxi-di-*iso*-propil fosfina (0.196 g, 0.93 mmol) en el mismo disolvente (10 ml). La suspensión resultante se agita vigorosamente durante una noche. La mezcla se filtra, se lleva a sequedad, y el residuo resultante se extrae con tres fracciones de 10 ml de hexano. El disolvente orgánico se evapora y el residuo se redissuelve en Et_2O y se filtra por alúmina neutra. La evaporación del disolvente permite aislar el compuesto L2 como un sólido blanco (0.2 g, 0.42 mmol, 45%).

ES 2 249 152 B1

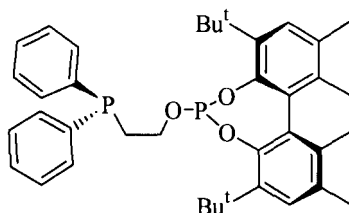
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.85-0.93 (m, 6H, CH_3 , ^iPr), 1.03-1.13 (m, 6H, CH_3 , ^iPr), 2.02 (s, 3H, Me), 2.03 (s, 3H, Me), 2.10-2.22 (m, 2H, CH, ^iPr), 2.28 (s, 3H, Me), 2.30 (s, 3H, Me), 7.01-7.21 (m, 6H, Harom), 7.27-7.32 (m, 1H, Harom), 7.41-7.45 (m, 1H, Harom)

5 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ -1.8 (sa, P-C), 135.3 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 25$ Hz).

10 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ 17.5 (2Me-Ar), 19.7 (d, $J_{\text{CP}} = 9$ Hz, 2Me, ^iPr), 20.1 (2Me, ^iPr), 20.3 (2Me-Ar), 23.1 (d, $J_{\text{CP}} = 12.6$ Hz, CH, ^iPr), 23.4 (d, $J_{\text{CP}} = 12.6$ Hz, CH, ^iPr), 118.8, 119.0 (2 CH arom), 120.0 (d, $J_{\text{CP}} = 11.3$ Hz, CH arom), 123.6 (CH arom), 128.6 (m, C_q arom), 129.1 (C_q arom), 129.4, 129.8, 130.1 (3 CH arom), 130.6, 133.3, 134.1 (3 C_q arom), 135.2 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, CH arom), 136.7, 137.5 (2 C_q arom), 146.6 (2) (2 OC_q arom), 155.8 (m, OC_q arom).

Ejemplo 3

15 2-(difenilfosfinoetil)-(S)-1,1'-(3,3'-di-terc-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diilfosfito (L3)



L3

30 Sobre una disolución de (S)-1,1'-(3,3'-di-terc-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diilfosfocloridito (0.354 g, 0.84 mmol) y Net_3 (0.24 ml, 1.68 mmol) en tolueno (30 ml) se añade otra de 2-(difenilfosfino) etanol (0.195 g, 0.84 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La suspensión resultante se agita vigorosamente durante una noche. La mezcla se filtra, se lleva a sequedad, y el residuo resultante se redissuelve en Et_2O y se filtra por alúmina neutra. La evaporación del disolvente permite aislar el compuesto L3 como un sólido blanco (0.34 g, 70%).

35 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.37 (s, 9H, CMe_3), 1.47 (s, 9H, CMe_3), 1.77 (s, 6H, OP-Ar-2Me), 2.19 (s, 3H, OP-Ar-Me), 2.26 (s, 3H, OP-Ar-Me), 2.29-2.36 (m, 2H, 2CH_3), 3.36 (m, 1H, CH), 3.92 (m, 1H, CH), 7.04 (s, 1H, H arom), 7.07 (s, 1H, H arom), 7.30 (m, 10H, H arom).

40 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ -24.4 (s, P-C), 128.9 (s, P-O).

45 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 16.8, 17.0, 20.7 (2) (4Me-Ar-OP), 31.3 (s, CMe_3), 31.6 (d, $J_{\text{CP}} = 5.3$ Hz, CMe_3), 34.3, 34.4 (2 CMe_3), 62.4 (d, $J_{\text{CP}} = 29$ Hz, 2CH_2), 127.5 (d, $J_{\text{CP}} = 6.3$ Hz, C_q arom), 128.6 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, CH arom), 128.7 (d, $J_{\text{CP}} = 2.3$ Hz, CH arom), 128.9 (CH arom), 129.0, 129.3, 130.8 (3 C_q arom), 131.7 (CH arom), 131.9 (d, $J_{\text{CP}} = 4.7$ Hz, C_q arom), 132.6 (CH arom), 132.7 (d, $J_{\text{CP}} = 7.7$ Hz, CH arom), 133.0 (d, $J_{\text{CP}} = 7.8$ Hz, CH arom), 134.6, 135.2, 136.9 (3CH arom), 137.6, 137.8, 137.9, 138.1 (4 C_q arom), 138.3 (OC_q arom), 145.7 (2 OC_q arom).

Ejemplo 4

50 *Síntesis del complejo precursor catalítico [(COD)Rh(L1)]BF₄ (C1)*

55 Una suspensión de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (0.04 g, 0.082 mmol) y AgBF_4 en THF seco (5 ml) se agita vigorosamente durante 45 min en ausencia de luz. Transcurrido este tiempo, la disolución se filtra sobre celita y se añaden lentamente sobre ella dos equivalentes del ligando L1 descrito en el Ejemplo 1 (0.09 g, 0.16 mmol) disueltos en THF (5 ml). Transcurrida 1 hora de reacción, la disolución se filtra sobre celita, se lleva a sequedad y se precipita el compuesto C1 con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 1:2.

60 ^1H RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ 1.97 (s, 3H, Me), 2.06 (s, 3H, Me), 2.33 (s, 3H, Me), 2.37 (s, 3H, Me), 1.85-2.75 (m, 8H, CH_2 COD), 4.10 (m, 1H, =CH COD), 4.76 (m, 1H, =CH COD), 5.73 (m, 2H, =CH COD), 7.02 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 8$ Hz, Bif-CH), 7.07-7.10 (m, 2 H, H arom+Bif-CH), 7.24-7.38 (m, 6 H, H arom), 7.54-7.70 (m, 9H, Harom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 162.1 MHz): δ 16.4 (dd, $J_{\text{PRh}} = 136$ Hz, P-C), 132.3 (dd, $J_{\text{PRh}} = 267$ Hz, $J_{\text{PP}} = 61$ Hz, P-O).

65 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 17.6, 17.8, 20.6 (2) (s, 4Me), 27.2, 28.4, 32.4, 32.9 (s, 4 CH_2 COD), 100.7 (t, $J_{\text{CP}} = J_{\text{CRh}} = 6$ Hz, =CH COD), 106.6 (t, $J_{\text{CP}} = J_{\text{CRh}} = 7$ Hz, =CH COD), 112.4 (dd, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 6$ Hz, =CH COD), 113.5 (dd, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 5$ Hz, =CH COD), 116.5 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, C_q arom), 117.2 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, C_q arom), 118.4, 119.0, 122.2 (s, 3 CH arom), 126.0 (d, $J_{\text{CP}} = 8$ Hz, CH arom), 126.7 (s, C_q arom), 127.7 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, C_q arom), 128.3 (s, C_q arom), 129.7, 129.9, 130.1, 130.2, 130.6, 131.1, 132.4, 133.1, 133.4 (2), 133.5, 134.5, 134.7,

ES 2 249 152 B1

134.8 (s, 14 CH arom), 135.7, 136.2, 138.2, 138.6 (s, 4 C_q arom), 145.8 (d, J_{CP} = 5 Hz, OC_q arom), 146.2 (d, J_{CP} = 13 Hz, OC_q arom), 155.1 (d, J_{CP} = 10 Hz, OC_q arom).

Ejemplo 5

5 Síntesis del complejo precursor catalítico [(COD)Rh(L2)]BF₄ (C2)

Sobre una disolución de [Rh(COD)₂](BF₄) (0.061 g, 0.15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añade lentamente otra del ligando L2 descrito en el ejemplo 2 (0.072 g, 0.15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La disolución anaranjada resultante se agita durante 3 horas, se concentra, se filtra y se precipita con Et₂O (30 ml). El sólido obtenido se lava con Et₂O y se recrystaliza de CH₂Cl₂/Et₂O (1:2), obteniéndose el producto C2 como un sólido cristalino de color amarillo (0.075 g, 65%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.20 (dd, 3H, J_{HH} = 7 Hz, J_{PH} = 14 Hz, CH₃, ⁱPr), 1.35 (dd, 3H, J_{HH} = 7 Hz, J_{PH} = 15.5 Hz, CH₃, ⁱPr), 1.42 (dd, 3H, J_{HH} = 7 Hz, J_{PH} = 4.5 Hz, CH₃, ⁱPr), 1.45 (dd, 3H, J_{HH} = 7 Hz, J_{PH} = 4.5 Hz, CH₃, ⁱPr), 1.88 (m, 1H, CH₂, COD), 2.01 (s, 3H, Me), 2.08 (s, 3H, Me), 2.37 (s, 3H, Me), 2.38 (s, 3H, Me), 2.25-2.65 (m, 7H, CH₂, COD), 2.71 (m, 1H, CH, ⁱPr), 2.88 (m, 1H, CH, ⁱPr), 3.88 (m, 1H, =CH, COD), 5.55 (m, 1H, =CH, COD), 5.89 (m, 1H, =CH, COD), 6.49 (m, 1H, =CH, COD), 6.83 (dd, 1H, J_{HH} = 8, 4.5, Harom), 7.08 (d, 1H, J_{HH} = 8.5, Harom, Bif), 7.11 (d, 1H, J_{HH} = 8.5, Harom, Bif), 7.32 (d, 1H, J_{HH} = 8.5, Harom, Bif), 7.33 (d, 1H, J_{HH} = 8.5, Harom, Bif), 7.36 (t, 1H, J_{HH} = 7.5, Harom), 7.52 (t, 1H, J_{HH} = 7.5, Harom), 7.56 (t, 1H, J_{HH} = 7.5, Harom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202.4 MHz): δ 21.6 (dd, J_{PRh} = 137 Hz, P-C), 132.2 (dd, J_{PRh} = 267 Hz, J_{PP} = 57 Hz, P-O).

Ejemplo 6

25 Síntesis del complejo precursor catalítico [(COD)Ir(L3)]BF₄ (C3)

Se disuelve una mezcla de [(COD)Ir(μ-Cl)]₂ (0.050 g, 0.075 mmol) y AgBF₄ (0.030 g, 0.15 mmol) en DME (2 ml). La reacción se agita durante 30 min, se filtra por celita y a la suspensión resultante se le añade el ligando L3 descrito en el Ejemplo 3 (0.100 g, 0.15 mmol) gota a gota. Se observa un cambio de color de anaranjado a rojizo. Se lleva a sequedad y se lava con Et₂O (2x5 ml). El sólido obtenido se redissuelve en CH₂Cl₂ y se precipita con Et₂O. Se filtra y se evapora el disolvente a vacío obteniéndose el producto C3 como un sólido de color rojo (0.11 g, 0.1 mmol, 70%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.23 (s, 9H, CMe₃), 1.25 (s, 9H, CMe₃), 1.74 (s, 3H, Ar-Me), 1.88 (s, 3H, Ar-Me), 2.02-2.55 (m, 8H, 4CH₂COD), 2.29 (s, 3H, Ar-Me), 2.33 (s, 3H, Ar-Me), 3.10 (ma, 1H, =CHCOD), 4.49 (ma, 1H, =CHCOD), 4.90 (ma, 1H, =CHCOD), 5.40 (ma, 1H, =CHCOD), 7.17-7.32 (m, 4H, H arom), 7.24 (s, 1H, H arom), 7.31 (s, 1H, Harom), 7.55 (m, 1H, H arom), 7.42-7.62 (m, 6H, H arom), 7.84 (m, 2H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 121.5 MHz): δ 3.2 (d, P-C), 113.5 (d, P-O, J_{PP} = 42 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 16.6, 16.7, 20.4, 20.6 (4 Ar-Me), 29.4, 30.8 (2 CH₂COD), 31.4 (CMe₃), 31.7 (CH₂COD), 32.1 (CMe₃), 32.8 (CH₂COD), 82.5 (d, J_{CP} = 12 Hz, =CHCOD), 95.5 (d, J_{CP} = 8 Hz, =CHCOD), 101.0 (d, J_{CP} = 15 Hz, =CHCOD), 103.4 (d, J_{CP} = 16 Hz, =CHCOD), 123.7 (CH arom), 124.6 (C_q arom), 125.4 (C_q arom), 126.7 (d, J_{CP} = 6 Hz, CH arom), 128.0, 128.9 (2C_q arom), 129.0, 129.7, 129.75, 129.8, 129.9 (5CH arom), 132.1, 132.7, 132.9 (2), 133.2, 133.3, 134.2 (7CH arom), 134.6, 135.0 (2C_q arom), 135.5, 135.7 (2CH arom), 137.0 (2C_q arom), 137.4 (OC_q arom), 137.7 (OC_q arom), 139.1 (OC_q arom).

Ejemplo 7

50 Hidrogenación enantioselectiva del Z-α-N-acetamidocinamato de metilo

En el interior de una cámara seca se carga un reactor de presión 500 ml con una disolución de 11.8 mmol del sustrato y 1.2 μmol del precursor catalítico C1 descrito en el Ejemplo 4 (S/C = 10000) en CH₂Cl₂ (25 ml, 0.5 M). El reactor se somete a tres ciclos de H₂/vacío y se presuriza finalmente con 4 atm de H₂. Tras dejar la disolución agitando durante 16 h despresuriza el sistema. La disolución se lleva a sequedad y se determina la conversión mediante RMN de ¹H. El residuo se disuelve en dietil éter y se filtra por sílica para eliminar el catalizador, evaporando posteriormente el disolvente a vacío. El exceso enantiomérico se determina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

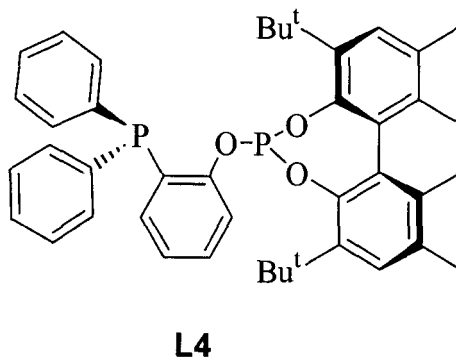
Éster de metilo de la N-acetil-fenilalanina: Columna OJ, 30°C, hexano/*i*-propanol 93:7, flujo 1 ml/mín, t_R = 15.7 min (R), t_R = 23.1 min (S). Conversión = 100%; 83% ee.

Ejemplo 8

65 Hidrogenación enantioselectiva del Z-α-N-acetamidocinamato de metilo

En el interior de una cámara seca se carga un reactor de presión 500 ml con una disolución de 11.8 mmol del sustrato y 1.2 μmol del precursor catalítico [(COD)Rh(L4)]BF₄ (S/C = 10000) en CH₂Cl₂ (25 ml, 0.5 M). El reactor se

somete a tres ciclos de H₂/vacío y se presuriza finalmente con 4 atm de H₂. Tras dejar la disolución agitando durante 16 h despresuriza el sistema. La disolución se lleva a sequedad y se determina la conversión mediante RMN de ¹H. El residuo se disuelve en dietil éter y se filtra por sílica para eliminar el catalizador, evaporando posteriormente el disolvente a vacío. Conversión: 20%.



Ejemplo 9

Hidrogenación enantioselectiva del 1-Benzoiloxi-1-dimetilfosfonil-1-buteno

En el interior de una cámara seca se carga un reactor de presión de 80 ml con una disolución del sustrato de concentración 0,2 M en CH₂Cl₂ (4 ml) y 8 μmol del precursor catalítico C1 descrito en el Ejemplo 4. El sistema se purga mediante tres ciclos de H₂/vacío y se presuriza el tubo de presión con 4 atm de H₂. Después de 22 h de agitación vigorosa, se despresuriza el sistema. La mezcla de reacción se lleva a sequedad y se determina la conversión mediante RMN de ¹H. Al residuo se le añade dietil éter hasta la precipitación del residuo del catalizador, se filtra por sílica y se elimina el disolvente a vacío. El exceso enantiomérico se determina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

1-Benzoiloxi-1-dimetilfosfonilbutano: Columna Chiracel AD, 30°C, hexano/*i*-propanol 95:5, flujo 1 ml/mín, t_R = 10.1 min (R), t_R = 12.6 min (S). Conversión = 100%; 95% ee (R).

Ejemplo 10

Hidrogenación enantioselectiva del 1-Benzoiloxi-1-dimetilfosfonil-1-buteno

La reacción de hidrogenación llevada a cabo con el sustrato del ejemplo 9 en las mismas condiciones, salvo que el precursor catalítico es [(COD)Rh(L4)]BF₄ produjo una conversión del 18%.

Ejemplo 11

Hidrogenación enantioselectiva del 1-Benzoiloxi-1-dimetilfosfonil-2-feniletileno

En el interior de una cámara seca se carga un reactor de presión de 80 ml con una disolución del sustrato de concentración 0,2 M en CH₂Cl₂ (4 ml) y 8 μmol del precursor catalítico C2 descrito en el Ejemplo 5. El sistema se purga mediante tres ciclos de H₂/vacío y se presuriza el tubo de presión con 4 atm de H₂. Después de 22 h de agitación vigorosa, se despresuriza el sistema. La mezcla de reacción se lleva a sequedad y se determina la conversión mediante RMN de ¹H. Al residuo se le añade dietil éter hasta la precipitación del residuo del catalizador, se filtra por sílica y se elimina el disolvente a vacío. El exceso enantiomérico se determina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

1-Benzoiloxi-1-dimetilfosfonil-2-feniletano: Columna Chiracel AD, 30°C, hexano/*i*-propanol 95:5, flujo 1 ml/mín, t_R = 18.9 min (R), t_R = 21.0 min (S). Conversión = 100%; % ee = 92 (R).

Ejemplo 12

Hidrogenación enantioselectiva de la N-(1-feniletiliden) anilina (Procedimiento A)

Un reactor de tipo Parr, provisto de un agitador, se carga en una cámara seca con una disolución de 0.21 mmol de la imina y 0.2 μmoles del precursor catalítico C3 descrito en el Ejemplo 6 en CH₂Cl₂ (10 ml). El reactor se purga tres veces con H₂ y se presuriza a 30 atm de H₂. Tras dejar la disolución agitando durante 22 horas se despresuriza el sistema. La disolución se lleva a sequedad, se determina la conversión mediante RMN de ¹H y el residuo, disuelto en una mezcla de AcOEt y hexano (1:1), se filtra por gel de sílice para eliminar el catalizador. El exceso enantiomérico se determina mediante un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC). *N*-fenil-1-feniletilamina: Columna

ES 2 249 152 B1

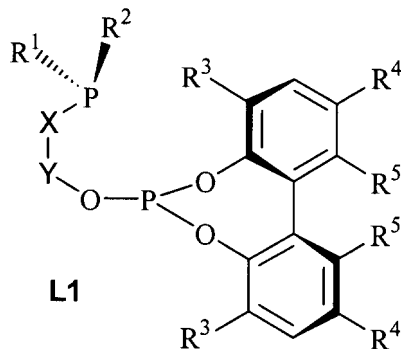
Chiracel OJ, 30°C, hexano:*i*-propanol (97:3), flujo 1.0 ml/mín, t_R = 15.1 min (S), t_R = 16.9 min (R). Conversión = 100%, 36% ee.

Hidrogenación enantioselectiva de la N-(1-feniletilden) anilina (Procedimiento B)

Sobre una disolución de [(COD)Ir(p-Cl)]₂ (3 mg, 4.5 μ mol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añade gota a gota una disolución del ligando L3 descrito en el Ejemplo 3 (6 mg, 9.8 μ mol) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla se agita durante 15 min. Al cabo de este tiempo, se transfiere esta disolución sobre otra que contiene el sustrato (174 mg, 0.9 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). El reactor se purga tres veces con H₂ y se presuriza a 30 atm de H₂. Tras dejar la disolución agitando durante 22 horas se despresuriza el sistema. La disolución se lleva a sequedad, se determina la conversión mediante RMN de ¹H y el residuo, disuelto en una mezcla de AcOEt y hexano (1:1), se filtra por gel de sílice para eliminar el catalizador. El exceso enantiomérico se determina mediante un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC). *N*-fenil-1-feniletilamina: Columna Chiracel OJ, 30°C, hexano:*i*-propanol (97:3), flujo 1.0 ml/mín, t_R = 15.1 min (S), t_R = 16.9 min (R). Conversión = 100%, 81% ee.

REIVINDICACIONES

1. Catalizadores para reacciones de hidrogenación enantioselectiva basados en ligandos fosfina-fosfitos de fórmula estructural:



caracterizados porque contienen un fragmento bifenilo con quiralidad axial y donde R^1 y R^2 son grupos arilo o alquilo lineales, ramificados o cíclicos; R^3 y R^4 son H, arilos o alquilos lineales, ramificados, o cíclico; R^5 es un sustituyente arilo o alquilo lineal, ramificado o cíclico, y X-Y es un puente de dos átomos de carbono que pueden ser tanto alquílicos, alquénílicos o formar parte de un anillo aromático simple o condensado.

2. Catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^3 es preferiblemente H o un grupo alquilo lineal de hasta seis átomos de carbono, R^4 es preferiblemente H o metilo, R^5 es preferiblemente metilo y R^1 y R^2 son preferiblemente isopropilo o fenilo.

3. Catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas según la reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque R^1 y R^2 son el mismo radical.

4. Procedimiento de preparación de un catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas según las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** porque el ligando fosfina-fosfito se hace reaccionar con un complejo metálico precursor de rodio o iridio.

5. Procedimiento de preparación de un catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas según la reivindicación 4 **caracterizado** porque cuando el complejo metálico precursor es de rodio se utilizan precursores metálicos que incluyen al metal y ligandos como carboxilato, alcóxido, haluro, alquilo o arilo, olefina o diolefina.

6. Procedimiento de preparación de un catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el precursor complejo es preferiblemente $[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]X$ o $Rh(acac)(CO)_2$ (COD significa 1,5-ciclooctadieno y acac acetilacetato), donde X es un contraión, preferentemente BF_4 , ClO_4 , SbF_6 , CF_3SO_3 o BAr_4 (donde Ar es arilo).

7. Procedimiento de preparación de un catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas según la reivindicación 4 **caracterizado** porque cuando el complejo metálico precursor es de iridio, se utilizan precursores metálicos que incluyen al metal y ligandos como carboxilato, alcóxido, haluro, alquilo o arilo, olefina o diolefina.

8. Procedimiento de preparación de un catalizador para reacciones de hidrogenación enantioselectivas según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el precursor complejo es preferiblemente $[Ir(COD)Cl]_2$ o $[Ir(COD)_2]X$ (COD significa 1,5-ciclooctadieno y acac acetilacetato), donde X es un contraión, preferentemente BF_4 , ClO_4 , SbF_6 , CF_3SO_3 o BAr_4 (donde Ar es arilo).

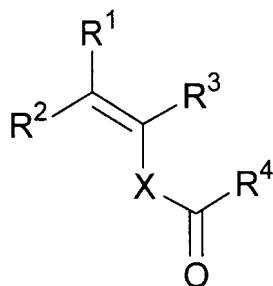
9. Utilización de un catalizador según las reivindicaciones 1-3 para la hidrogenación asimétrica de compuestos seleccionados de entre olefinas, o iminas.

10. Utilización de un catalizador según la reivindicación 9, **caracterizado** porque se hidrogena una olefina la reacción comprende las etapas de:

- (a) Introducción previa de un precursor del catalizador en el medio de reacción.
- (b) Introducción de la olefina a hidrogenar en el reactor a concentraciones comprendidas entre 0.01 M y 1 M.
- (c) Activación del precursor del catalizador por reacción con hidrógeno que se introduce a presión comprendida entre 1 y 100 atmósferas

- (d) Reacción de la olefina con el catalizador durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 72 h.
- (e) Separación del catalizador del compuesto hidrogenado mediante filtración del producto de reacción a través de gel de sílice.

11. Utilización de un catalizador según la reivindicación 10, **caracterizado** porque las olefinas a hidrogenar tienen la estructura



donde R¹ y R² son H, grupos arilo, alquilo lineal, ramificado o cíclico, tanto funcionalizados como no funcionalizados. X es un átomo de oxígeno o un grupo NH. R⁴ es un grupo alquilo o arilo y R³ es un grupo arilo, alquilo, simples o funcionalizados, o bien:

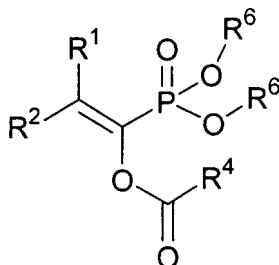
COOH,

COOR⁵, donde R⁵ es alquilo o arilo,

CN,

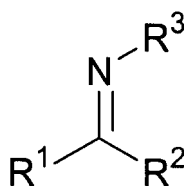
o P(O)(OR⁶)₂, donde R⁶ es H, alquilo o arilo.

12. Utilización de un catalizador según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el sustrato a hidrogenar tiene la siguiente estructura



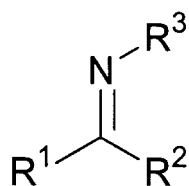
donde R¹ es preferentemente H, R⁴ es preferentemente un grupo metilo o fenilo, R⁶ es un grupo alquilo, preferentemente metilo, etilo o isopropilo.

13. Utilización de un catalizador según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el sustrato a hidrogenar tiene la siguiente estructura



donde R¹, R² y R³ son grupos alquilo o arilo

14. Utilización de un catalizador según la reivindicación 13, **caracterizado** porque el sustrato a hidrogenar tiene la siguiente estructura



donde R^1 y R^3 son grupos arilo y R^2 un grupo alquilo.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 249 152

⑫ Nº de solicitud: 200401673

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 08.07.2004

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	A. SUAREZ et al. "New chiral phosphine-phosphites: A convenient synthesis based on demethylation of o-anisyl phosphines and application in highly enantioselective catalytic hydrogenations", Tetrahedron: Asymmetry, 2001, Vol. 12, páginas 2501-2504, compuestos 5a-d.	1-6,9,10
X	A. SUAREZ et al. "Electronic differences between coordinating functionalities of chiral phosphine-phosphites and effects in catalytic enantioselective hydrogenation", Organometallics, 2002, Vol. 21, páginas 4611-4621, compuestos 5a-f,9; esquemas 2,5; tabla 3.	1-6,9,10
X	S. DEERENBERG et al. "Chiral phosphine-phosphite ligands in the highly enantioselective rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation", J. Org. Chem., 2001, Vol. 66, nº 23, páginas 7626-7631.	1-6,9,10
A	M.T. REETZ et al. "Enantioselective hydrogenation of enamides catalysed by chiral rhodium-monodentate phosphite complexes", Tetrahedron Lett., 2002, Vol. 43, páginas 7941-7943.	1-14
A	M.T. REETZ et al. "Highly enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation reactions based on chiral monophosphite ligands", Ang. Chem. Int. Ed., 2000, Vol. 39, nº 21, páginas 3889-3890.	1-14
A	W. CHEN et al. "Enantioselective hydrogenation with inexpensive easily available monodentate phosphite ligands", Tetrahedron Lett., 2001, Vol. 42, páginas 2897-2899.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

13.02.2006

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F 9/09 (2006.01)
C07B 31/00 (2006.01)
C07C 5/02 (2006.01)
C07C 51/36 (2006.01)
C07C 67/283 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 249/02 (2006.01)