

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 497**

21 Número de solicitud: 201290028

51 Int. Cl.:

C07F 9/50 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

15.10.2010

30 Prioridad:

16.10.2009 EP 09382210

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.12.2012

Fecha de la concesión:

22.10.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.11.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA
(100.0%)**

**Edifici A, Campus universitari s/n
08193 Bellaterra (Cerdanyola del Valles)
(Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**BAYÓN RUEDA, Juan Carlos y
PERAL CRESPO, Daniel**

54 Título: **Derivados de trifenilfosfina**

ES 2 393 497 B1

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

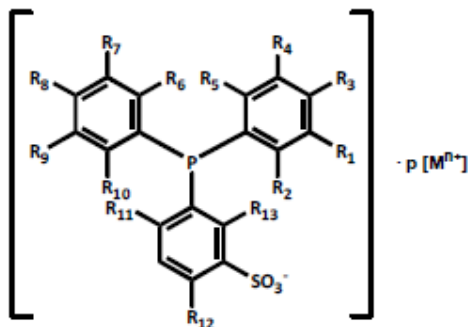


11 Número de publicación: **2 393 497**

21 Número de solicitud: 201290028

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una trifenilfosfina de Fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

M es un protón o un catión monovalente o divalente,
n es un número entero seleccionado entre 1 y 2,
p toma un valor seleccionado entre 1/2, 1 y 2,
R₁ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₈, CF₃ y SO₃⁻
R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan
independientemente entre H y alquilo C₁- C₁₈,
con la condición de que
si R₁ es SO₃⁻ entonces
el producto de n y p es igual a 2,
R₂, R₃ y R₅ se seleccionan
independientemente entre H y alquilo C₁- C₁₈,
R₄ es H, R₆-R₁₀ se seleccionan
independientemente entre H, alquilo C₁-
C₁₈ y CF₃, siendo CF₃ al menos
uno de R₆-R₁₀;
si R₁ no es SO₃⁻, entonces
el producto de n y p es igual a 1,
R₁-R₁₀ se seleccionan
independientemente entre H, alquilo C₁- C₁₈ y
CF₃, siendo CF₃ al menos
uno de los grupos R₁-R₁₀;
la presente invención también está dirigida a un
procedimiento para la obtención de una trifenilfosfina
de Fórmula (I) y su uso como ligando en el campo de
la catálisis y otras diversas aplicaciones.

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS DE TRIFENILFOSFINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fosfina, más particularmente a
 5 trifenilfosfinas sustituidas, un procedimiento para obtener las mismas y su uso como
 ligandos en el campo de la catálisis y otras diversas aplicaciones.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Las fosfinas se encuentran entre los ligandos más ampliamente utilizados en la catálisis
 10 homogénea. Estos compuestos de fósforo trivalentes destacan de otros ligandos
 metálicos, entre otras cosas, debido a que son en principio fácilmente modificados por
 procesos químicos tradicionales. A este respecto, la modulación estereoelectrónica de
 los ligandos es clave para optimizar una determinada transformación catalizada.

Es conocido que las arilfosfinas son más estables contra la oxidación que las
 15 alquylfosfinas. Asimismo, las arilfosfinas son sigma-electrodonantes débiles en
 comparación a las alquylfosfinas. Además, la presencia de grupos electroatrayentes
 (electronegativos), tales como el trifluorometilo en los anillos de arilo de una fosfina,
 disminuye la capacidad sigma-donante del ligando y, al mismo tiempo, proporciona un
 20 aumento en la capacidad de retrodonación reduciendo en su totalidad la densidad de los
 electrones sobre el átomo de fósforo. Este hecho puede facilitar la coordinación y/o
 disociación del ligando al centro metálico, según el resto de ligandos presentes en el
 área del metal, modificando la secuencia de una o más de las diversas etapas que
 comprende un ciclo catalítico. Por lo tanto, las fosfinas pueden mostrar una gama de
 25 capacidades sigma-donantes y pi-aceptores, y las propiedades electrónicas de un centro
 metálico en un complejo de coordinación de un metal con fosfinas pueden ser
 moduladas mediante la sustitución de fosfinas electrónicamente diferentes.

Además, la incorporación de grupos sulfonados en la estructura de los ligandos permite
 30 el desarrollo de reacciones catalíticas bifásicas. El empleo de complejos metálicos de
 fosfinas sulfonadas como catalizadores en tales reacciones permite la separación de los
 productos de reacción del catalizador y posteriormente reutilizar este último, tal como

en el caso de los catalizadores heterogéneos, sin perder la selectividad característica de los catalizadores moleculares o iónicos en la fase homogénea. Los procesos bifásicos requieren que el catalizador sea soluble en solo una fase, mientras que los sustratos y los productos permanecen en la otra. En este sentido, los grupos sulfonados permiten
5 retener el catalizador preferentemente en las fases polares, tales como el agua o líquidos iónicos, mientras que los sustratos y productos permanecen en una fase no polar y se separan al final de la reacción, por ejemplo por decantación simple. Aunque el sistema formado por agua/disolvente orgánico es indudablemente la combinación de disolvente más estudiada en las reacciones catalíticas con fosfinas sulfonadas, también se han
10 descrito aplicaciones de este tipo de ligandos en las catálisis bifásicas, tales como del tipo de disolvente semipolar/disolvente orgánico, líquido iónico/disolvente orgánico o líquido iónico/CO₂ supercrítico entre otros.

Las fosfinas sulfonadas, particularmente trifenilfosfina monosulfonato (TPPMS) y
15 trifenilfosfina trisulfonato (TPPTS), han sido utilizadas como ligandos en muchas reacciones catalíticas tales como hidroformilación, acoplamiento cruzado carbono-carbono, hidrogenación selectiva, reacción de Heck y telomerización. El proceso industrial más importante que utiliza este tipo de ligandos, a saber, agua/complejos organometálicos solubles conteniendo TPPTS como ligando, es el proceso
20 Ruhrchemie/Rhône-Poulenc para la hidroformilación de propeno y en menor escala de 1-buteno. Las fosfinas monosulfonadas, tales como TPPMS se utilizan en la preparación de diversos productos químicos puros. Por ejemplo, la TPPMS es utilizada por Kuraray para la preparación de nonadieno.

25 Sin embargo, la reacción de sulfonación comúnmente utilizada en la preparación de trifenilfosfinas sulfonadas requiere un control estricto de las condiciones de trabajo ya que la sobreexposición de la fosfina al ácido sulfúrico fumante (óleum) puede dar lugar a productos de polisulfonación y oxidación indeseados.

30 Para el mejor conocimiento de los inventores, existen solamente dos referencias relacionadas con las trifenilfosfinas que poseen grupos fluorinados y sulfonados en los anillos fenilo.

Fell y colaboradores lograron introducir grupos sulfónicos en anillos aromáticos ligeramente desactivados por la presencia de átomos de flúor tal como se representa en la figura 1 (Fell, B. y Papadogianakis, G. *J. Prakt. Chem.*, **1994**, 336, 591). Sin embargo, se necesitaron tiempos largos de reacción y no fue posible obtener los ligandos puros. La mezcla de los productos di- y trisulfonados se utilizó en la hidroformilación bifásica de *n*-hexeno catalizado por rodio, dando una regioselectividad hacia el aldehído lineal mejor que sus homólogos sulfonados no fluorados.

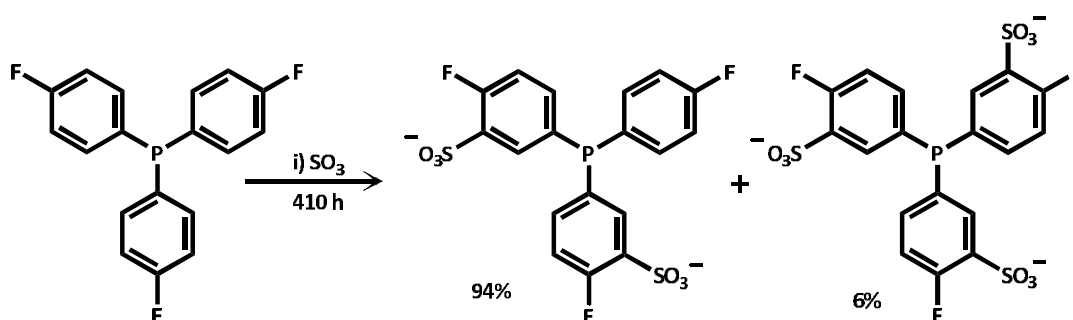


Figura 1

En 2006, Gulyas y colaboradores publicaron la síntesis y aplicación catalítica del ligando representado en la figura 2 (Gulyas, H.; Bacsik, Z.; Szollosy, A.; Bakos, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1306). Dicho ligando es el único ejemplo descrito de una fosfina sulfonada conteniendo grupos CF_3 electroatrayentes. Sin embargo, la presencia de un grupo metoxi electrodonante en el anillo sulfonado, el cual es esencial en la estrategia de síntesis empleada por los autores, reduce las propiedades ácidas de la fosfina. Dicha fosfina es insoluble en agua pero soluble en líquidos iónicos, lo que favorece su empleo en la catálisis bifásica líquido-líquido en fase no acuosa.

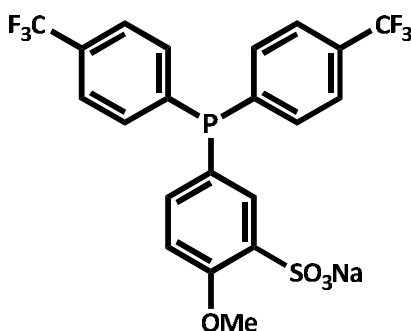


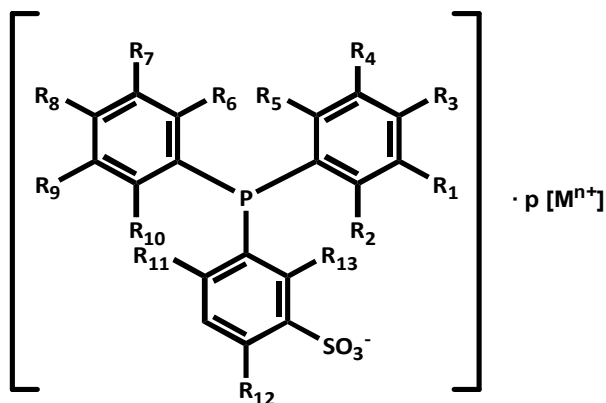
Figura 2

Es por lo tanto necesario solucionar los problemas asociados con las fosfinas que pertenecen al citado estado de la técnica y proporcionar nuevos ligandos de fosfina que muestren un carácter π -ácido fuerte y simultáneamente puedan ser utilizados bajo condiciones bifásicas líquido-líquido tanto en fase acuosa como no acuosa en los procesos catalíticos. Como ventaja, dichos ligandos deben ser también fácilmente sintetizados en forma pura.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona trifenilfosfinas sustituidas conteniendo al menos un anillo fenilo sustituido por un grupo sulfónico y al menos otro anillo fenilo sustituido por uno o más grupos trifluorometilo sin ningún grupo electrodonador. Estas nuevas fosfinas muestran un alto efecto electroatrayente que puede ser modulado variando el patrón de sustitución del anillo fenilo, lo cual favorece su empleo como ligandos en las reacciones catalíticas de metales. Asimismo, las fosfinas aquí descritas poseen una buena solubilidad en agua y por lo tanto son adecuadas para el desarrollo de las reacciones catalíticas en sistemas bifásicos acuosos. Además, la estabilidad sobre la oxidación de estas fosfinas es notable en comparación con otras fosfinas sulfonadas descritas en el estado de la técnica tales como TPPMS o TPPDS. Por otra parte, las fosfinas de la invención se obtienen con una alta calidad y rendimiento tal como se describe a continuación en esta memoria.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención está dirigida a nuevas trifenilfosfinas de Fórmula (I) (también referidas como los compuestos o fosfinas de la invención).



Fórmula (I)

donde

M es un protón o un catión monovalente o divalente,

n es un número entero seleccionado entre 1 y 2,

p toma un valor seleccionado entre $\frac{1}{2}$, 1 y 2,

5 R_1 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{18} , CF_3 y SO_3^- ,

R_{11} , R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_{18} ,

con la condición de que

si R_1 es SO_3^- , entonces

el producto de n y p es igual a 2,

10 R_2 , R_3 y R_5 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_{18} ,

R_4 es H,

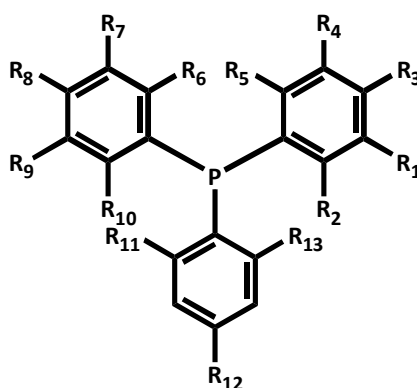
R_6-R_{10} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_{18} y CF_3 , siendo CF_3 al menos uno de R_6-R_{10} ;

15 si R_1 no es SO_3^- , entonces

el producto de n y p es igual a 1,

R_1-R_{10} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_{18} y CF_3 , siendo CF_3 al menos uno de los grupos R_1-R_{10} .

20 En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un procedimiento para la obtención de una trifenilfosfina de Fórmula (I), que comprende la reacción entre un compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

25

donde

R_1 - R_{10} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1 - C_{18} y CF_3 , siendo CF_3 al menos uno de los grupos R_1 - R_{10} ,

R_{11} , R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1 - C_{18} ,
y un reactivo de sulfonación en presencia de un ácido de Lewis.

5

En otro aspecto, la presente invención se dirige a nuevas trifenilfosfinas de Fórmula (I) que se obtienen por medio del procedimiento anteriormente mencionado.

El empleo de un ácido de Lewis como aditivo permite la sulfonación directa de las trifenilfosfinas trifluorometiladas ya que es capaz de interactuar con el único par de
10 electrones del átomo de fósforo de la fosfina, lo que previene su oxidación.

Otros aspectos de la invención son los usos de las trifenilfosfinas de Fórmula (I). A este respecto, las fosfinas de la invención son particularmente útiles como ligandos de
15 metales en diversas transformaciones orgánicas catalizadas o promovidas por complejos metálicos, preferiblemente en sistemas bifásicos, más preferiblemente en sistemas bifásicos acuosos, pero también en sistemas bifásicos donde la fase polar es un medio líquido iónico u otro medio polar. Las reacciones catalíticas también se pueden realizar en fase homogénea, siempre que se utilice un disolvente polar en el cual el catalizador y
20 los reactivos sean solubles. En este caso, el catalizador puede ser recuperado al final de la reacción añadiendo agua y extrayendo el catalizador en la fase acuosa. Las fosfinas de Fórmula (I) son también útiles en la estabilización de nanopartículas metálicas, las cuales pueden ser utilizadas en varias aplicaciones tales como catálisis, terapia, diagnóstico médico, etc.

25

Éstos y más aspectos de la invención se detallan en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la anterior definición de los compuestos de Fórmula (I), los siguientes términos
30 tienen el significado indicado:

Alquilo C_1 - C_{18} se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que consta de átomos de hidrógeno y de carbono, que no contiene insaturación, de uno a

dieciocho átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un solo enlace, p.ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. En realizaciones particulares de la presente invención, los radicales alquilo se seleccionan de grupos alquilo de cadena larga (p.ej., grupos alquilo de siete a dieciocho átomos de carbono) o grupos alquilo ramificados (p.ej., i-propilo, i-butilo, s-butil, t-butilo, etc.). En otras realizaciones particulares, los radicales alquilo se seleccionan de grupos alquilo de cadena corta (p.ej., grupos alquilo de uno a seis (es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) átomos de carbono tales como metilo, etilo y n-propilo), preferiblemente lineal. En una realización aún más preferida, los grupos alquilo de cadena corta tienen de uno a cuatro átomos de carbono. Tal como apreciará fácilmente un técnico en la materia, las fosfinas de la invención pueden también contener grupos alquilo que tienen diferentes estructuras (por ejemplo, grupos alquilo de cadena larga y cadena corta simultáneamente, grupos alquilo de cada ramificada y corta simultáneamente, etc.).

El catión en la Fórmula (I) se selecciona de tal manera que la carga general de la Fórmula (I) es neutra. Por lo tanto, la invención también proporciona sales de los compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, las sales de los compuestos aquí proporcionadas se sintetizan del compuesto base que contiene un fragmento ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar el grupo de ácido sulfónico libre o grupos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla del mismo.

Ejemplos de sales de adición incluyen sales inorgánicas donde el catión se selecciona de cationes monovalentes o divalentes seleccionados del grupo que comprende elementos alcalinos, elementos alcalinotérreos, Cu^+ , Ag^+ , Au^+ y cationes de la fórmula $\text{R}_{14}\text{R}_{15}\text{R}_{16}\text{R}_{17}\text{N}^+$ donde R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} se seleccionan del grupo que comprende hidrógeno y grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ los cuales son sustituidos opcionalmente, por ejemplo, por uno o más grupos hidroxilo. Más preferiblemente los cationes se seleccionan del grupo que comprende cationes de sodio, potasio, calcio, amonio tales como, aquéllos derivados de, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y

sales de aminoácidos básicos. Las sales preferidas de los compuestos de la invención son las sales de sodio.

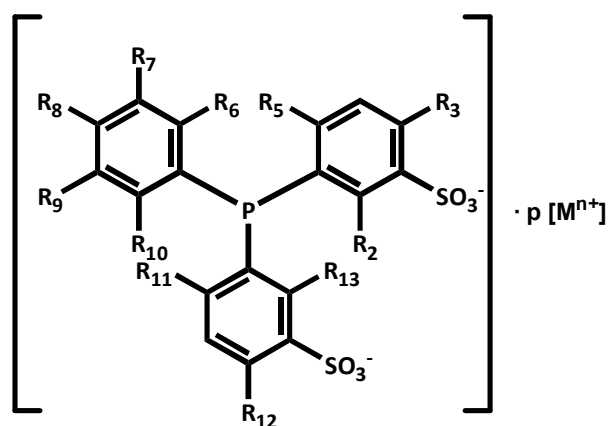
Los compuestos de la invención pueden ser amorfos o cristalinos. Los compuestos
5 cristalinos pueden estar o en forma de compuestos libres o en forma de sus solvatos correspondientes (p.ej., hidratos, alcoholatos, particularmente metanolatos) y se pretende que ambas formas estén dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, y se
10 pretende que la invención incluya todas estas formas.

A menos que se indique lo contrario, se supone que los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las
15 presentes estructuras, a excepción de la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del ámbito de esta invención.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención está dirigida a nuevas
20 trifenilfosfinas de Fórmula (I).

Dependiendo del grado de sulfonación, las fosfinas de Fórmula (I) pueden dividirse en dos grupos:

a) Fosfinas disulfonadas trifluorometiladas de Fórmula (Ia)
25



Fórmula (Ia)

donde

M es un protón o un catión monovalente o divalente,

5 n es un número entero seleccionado entre 1 y 2,

p toma un valor seleccionado entre 1 y 2,

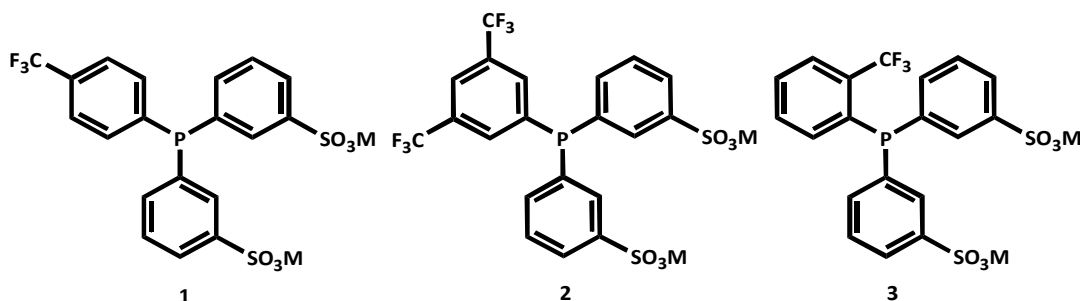
R₂, R₃, R₅, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₈,

10 R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₈ y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₆-R₁₀.

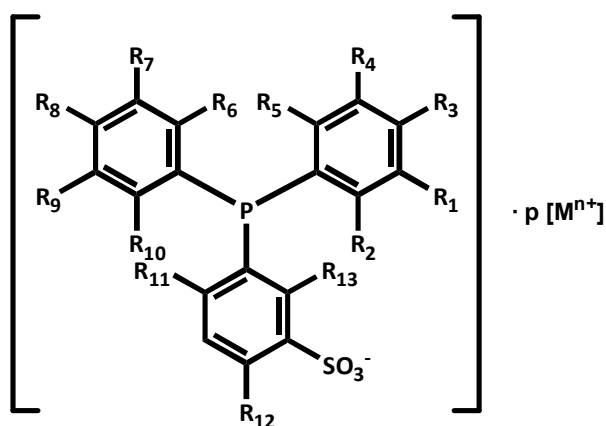
En una realización particular de Fórmula (Ia), R₂, R₃, R₅, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son H y R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₆-R₁₀.

15

Las fosfinas preferidas de Fórmula (Ia) se representan a continuación:



b) Fosfinas monosulfonadas trifluorometiladas de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

donde

M es un protón o un catión monovalente o divalente,

5 n es un número entero seleccionado entre 1 y 2,

p toma un valor seleccionado entre $\frac{1}{2}$ y 1,

R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₈,

R₁-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₈ y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₆-R₁₀.

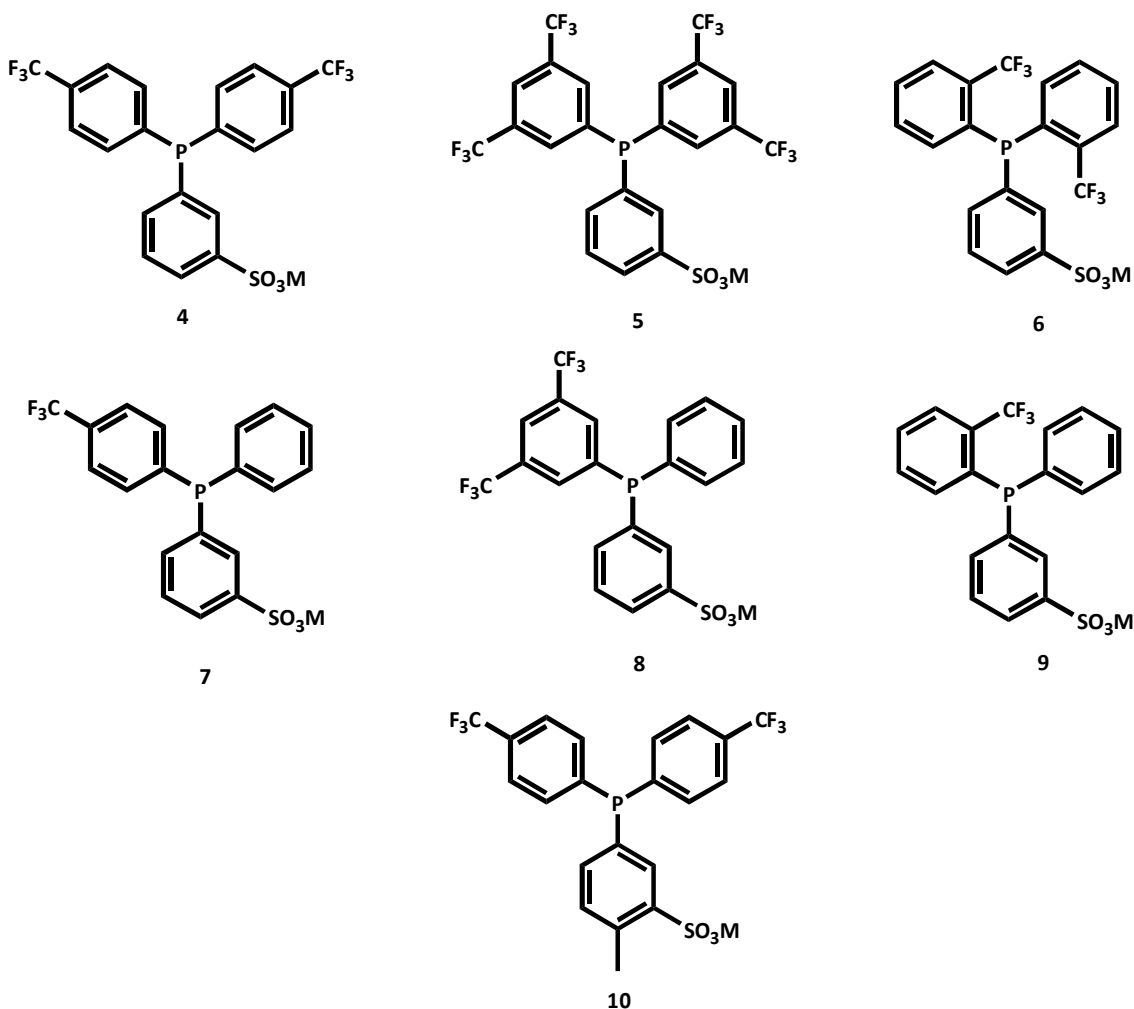
10

En una realización particular de Fórmula (Ib), R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son H y R₁-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₁-R₁₀.

15 En otra realización particular de Fórmula (Ib), R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₈, siendo alquilo C₁-C₁₈ al menos uno de los grupos R₁₁-R₁₃, y R₁-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₁-R₁₀. En esta última realización, preferiblemente R₁₂ es alquilo C₁-C₁₈ (más preferiblemente metilo).

20

Las fosfinas preferidas de Fórmula (Ib) se representan a continuación:



Las fosfinas de Fórmula (Ib) se pueden dividir a su vez en otros dos grupos: aquéllas que tienen dos anillos trifluorometilados (tales como las fosfinas 4, 5, 6 y 10) y aquéllas que tienen solamente un anillo trifluorometilado (tales como las fosfinas 7, 8 y 9).

En otra realización particular, M se selecciona entre un protón, sodio, potasio, calcio, un catión de amonio, tal como aquéllos derivados de, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos. Las sales preferidas de los compuestos de la invención son las sales de sodio.

Los expertos en la materia seleccionarán los radicales alquilo que forman parte de las fosfinas de la invención dependiendo de la aplicación deseada. Por ejemplo, cuando se buscan fosfinas voluminosas, los radicales alquilo mencionados en cualquiera de las posiciones R₁-R₁₃ de las fórmulas aquí descritas se seleccionan preferiblemente de grupos alquilo de cadena larga (p.ej., grupos alquilo de siete a dieciocho átomos de

carbono) o grupos alquilo ramificados (p.ej. i-propilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, etc.). Por el contrario, cuando se busca un efecto estérico bajo, los radicales alquilo se seleccionan preferiblemente de grupos alquilo de cadena corta (p.ej., grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono tales como metilo, etilo y n-propilo), más preferiblemente

5 lineal. En una realización aún más preferida, los grupos alquilo de cadena corta tienen de uno a cuatro átomos de carbono. Tal como apreciará fácilmente un técnico en la materia, las fosfinas de la invención pueden también contener grupos alquilo que tienen diferentes estructuras (por ejemplo, grupos alquilo de cadena larga y cadena corta simultáneamente, grupos alquilo de cada ramificada y corta simultáneamente, etc.).

10

La presente invención también está dirigida, en una realización particular, a trifenilfosfinas de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib) donde uno o más de los radicales alquilo C_1 - C_{18} definidos en cualquiera de las posiciones R_1 - R_{13} se seleccionan independientemente de un radical alquilo C_1 - C_6 . En dicha realización, un radical alquilo preferido es metilo.

15

En realizaciones preferidas adicionales, las preferencias descritas anteriormente se combinan para los diferentes sustituyentes. La presente invención también está dirigida a tales combinaciones de sustituciones preferidas en la citada Fórmula (I).

20 Debido a la sustitución en los anillos fenilo con los grupos CF_3 y SO_3M , estas nuevas fosfinas muestran un carácter π -ácido fuerte. A este respecto, debería observarse que la capacidad electroatrayente de un grupo CF_3 es mucho más alta que la de un átomo de F, tal como queda demostrado por el hecho de que los anillos fenilo en $P(p-C_6H_4F)_3$ son reactivos en la sustitución electrofílica con óleum, mientras que las fosfinas con tres

25 anillos fenilo sustituidos con CF_3 no lo son. Se sabe que un carácter π -ácido fuerte es especialmente favorable para varios procesos catalíticos. En particular, en la hidroformilación de 1-alquenos se han publicado porcentajes más altos y selectividades mayores hacia el aldehído lineal para algunas de las fosfinas de Fórmula (II) cuando se comparan con trifenilfosfina.

30

Además, estas fosfinas presentan en general una buena solubilidad en agua. Particularmente, las fosfinas de Fórmula (Ia), es decir, las fosfinas disulfonadas (tales

como las fosfinas 1, 2 o 3) y las fosfinas de Fórmula (Ib) que tienen solamente un anillo trifluorometilado (tal como las fosfinas 7, 8 y 9) son fácilmente solubles en agua (típicamente igual o superior a 3 g/100 mL), mientras que las fosfinas de Fórmula (Ib) que tienen dos anillos trifluorometilados (tal como las fosfinas 4, 5, 6 y 10) son moderadamente solubles en agua (típicamente más o menos 1 g/100 mL, por ejemplo, entre 0.2 y 1.2 g/100 mL).

Por otra parte, a causa de su baja basicidad estas fosfinas son significativamente más robustas contra la oxidación aérea o de otro tipo que las correspondientes fosfinas sin sustituyente trifluorometilo. Por ejemplo, mientras que las disoluciones acuosas ($5 \cdot 10^{-2}$ mM) de las fosfinas sulfonadas NaTPPMS y Na₂TPPDS se oxidan fácilmente en el aire a temperatura ambiente (aproximadamente un 5% en 16 h), las mismas disoluciones de varias fosfinas de la invención son completamente estables durante al menos un período de 16 h. Esta estabilidad podría ser importante en los procesos catalíticos y particularmente en aquéllos implicados en el reciclaje de especies catalíticas.

Se han ensayado varios procesos de síntesis para preparar las nuevas fosfinas de Fórmula (I). Las condiciones de sulfonación comunes por medio de una sustitución aromática electrofílica directa no dieron los productos sulfonados deseados, produciendo solamente una mezcla de los materiales de partida y óxido de fosfina, mientras que otras rutas de síntesis no dieron lugar a ninguna reacción. Finalmente, la síntesis de las fosfinas de Fórmula (I) se consiguió convenientemente protegiendo al átomo de fósforo de oxidación lo cual ha permitido el empleo de condiciones de sulfonación severas. Más concretamente, la sulfonación sobre las trifenilfosfinas trifluorometiladas en presencia de un ácido de Lewis como agente protector evita la oxidación del átomo de fósforo. Este proceso de sulfonación está descrito en la Patente US 5,451,698.

Un ácido de Lewis es una entidad molecular (y las correspondientes especies químicas) que es aceptor de un par de electrones y por lo tanto capaz de reaccionar con una base de Lewis tal como el átomo de fósforo en fosfinas para formar un compuesto de adición de Lewis, compartiendo el par de electrones proporcionados por la base de Lewis.

Ejemplos de ácidos de Lewis incluyen: ácido bórico, haluros de boro y otros haluros (tales como aluminio, fósforo, antimonio, arsénico, hierro, zinc, y estaño). El ácido de Lewis utilizado en el proceso para obtener las fosfinas de la invención es preferiblemente un compuesto de boro. Más preferiblemente, dicho ácido de Lewis es
 5 ácido bórico $B(OH)_3$ el cual es un material económico disponible comercialmente.

La cantidad de ácido de Lewis preferiblemente oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 equivalentes por cada equivalente de fosfina que ha de ser sulfonada, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8
 10 equivalentes. En general, aproximadamente 4 equivalentes del ácido de Lewis son adecuados para que la reacción tenga lugar.

Convenientemente, se prepara una solución del ácido de Lewis disolviendo el ácido en ácido sulfúrico concentrado, tal como H_2SO_4 al 95% seguido de desoxigenación, por
 15 ejemplo, mediante burbujeo de nitrógeno. A continuación, la fosfina de partida de Fórmula (II) se disuelve en pequeñas porciones en la citada solución. Este paso se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}C$, la cual se puede mantener durante la adición del reactivo de sulfonación. Los reactivos de sulfonación incluyen: ácido sulfúrico fumante, SO_3 estabilizado, tal como SO_3 estabilizado con
 20 amina, SO_3 estabilizado con piridina, cloruro de sulfonilo-trimetilsililo, SO_3 comercialmente disponible y mezcla de los mismos. En una realización preferida dicho reactivo de sulfonación es óleum o ácido sulfúrico fumante (H_2SO_4/SO_3). Las concentraciones de óleum son normalmente expresadas o en términos de % SO_3 en peso (llamado óleum %) o como % H_2SO_4 (la cantidad obtenida cuando se añade H_2O). Las
 25 concentraciones comunes y adecuadas para la presente invención son entre un 20% y 65% óleum tal como un 20% óleum (104.5% H_2SO_4), 40% óleum (109% H_2SO_4) y 65% óleum (114.6% H_2SO_4). La concentración más preferida es 65% óleum. Además, el óleum se añade típicamente en una cantidad entre aproximadamente 20 y aproximadamente 120 equivalentes de SO_3 para cada equivalente de fosfina que ha de ser
 30 sulfonada, por ejemplo, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110 o

aproximadamente 120 equivalentes. Durante la adición del reactivo de sulfonación, la temperatura se mantiene preferiblemente baja, por ejemplo a aproximadamente 0 °C, mientras que se agita vigorosamente para proporcionar una mezcla uniforme.

- 5 La sulfonación tiene lugar típicamente a temperatura ambiente. Se ha demostrado que temperaturas superiores a aproximadamente 25 °C pueden rendir productos de oxidación de fósforo. El desarrollo de la reacción se puede monitorizar convenientemente por RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, lo cual facilita la fácil diferenciación de las especies de fósforo trivalentes y pentavalentes en la mezcla de reacción del crudo. Los
- 10 ensayos de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se pueden llevar a cabo de acuerdo con la literatura publicada. Por ejemplo, se toma una alícuota pequeña de la mezcla y a continuación se disuelve en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de metanol : D₂O (0.9 ml:0.1 ml), de tal forma que todas las especies son disueltas. Los espectros pueden ser convenientemente calibrados con H₃PO₄ 85%. Tan pronto como se obtiene la fosfina
- 15 deseada, un tratamiento habitual proporciona la misma con un buen rendimiento y pureza. El índice de sulfonación depende de varios factores tal como los tiempos de reacción o el efecto estérico de la fosfina de partida. A este respecto, las trifenilfosfinas sustituidas con grupos CF₃ en posiciones *para* proporciona tiempos de reacción más cortos (incluso solo 1 h), mientras que la reactividad de las fosfinas sustituidas con
- 20 grupos *orto*-trifluorometilfenilo es más baja. En cualquier caso, el procedimiento aquí descrito permite un acceso inmediato a las fosfinas de Fórmula (I).

Brevemente, desde un punto de vista experimental, el procedimiento para obtener una trifenilfosfina de Fórmula (I) comprende:

- 25
- disolución del ácido de Lewis en ácido sulfúrico concentrado;
 - disolución de la fosfina de partida de Fórmula (II) en la solución ácida formada en el paso anterior, preferiblemente en pequeñas porciones y a aproximadamente 0°C;
 - adición del reactivo de sulfonación, preferiblemente gota a gota y a
- 30
- interrupción de la reacción por adición lenta de la mezcla de reacción en agua, la cual preferiblemente se ha eliminado de gas; y

- neutralización de la mezcla con una base apropiada, cuando se desee obtener el compuesto en forma de sal.

Las fosfinas de partida de Fórmula (II) se pueden preparar fácilmente siguiendo procedimientos conocidos en el estado de la técnica [p.ej., Miller, G.R.; Yankowsky, A.W.; Grim, S.O., *J. Chem. Phys.*, **1969**, 51, 3185; Adams, D. J.; Bennett, J.A.; Cole-Hamilton, D.J.; Hope, E.G.; Hopewell, J.; Kight, J.; Pogorzelec, P.; Stuart, A.M., *Dalton Trans.*, **2005**, 24, 3862; Zhmurova, I. N.; Kirsanov, A. V., *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1966**, 7, 1248]. Estos procedimientos pueden comprender en primer lugar la reacción entre un haluro de arilo trifluorometilado con un metal (por ejemplo, Li o Mg) o un reactivo organometálico (por ejemplo, un reactivo orgánico de litio o reactivo orgánico de magnesio) para formar un arilo trifluorometilado organometálico (por ejemplo, ArMgX o ArLi). Posteriormente, el intermedio formado reacciona con una clorodiarilfosfina (relación estequiométrica 1:1) o una dicloroarilfosfina (relación estequiométrica 2:1). En este último caso, la adición secuencial de dos compuestos organometálicos de arilo diferentes puede dar lugar a una fosfina de Fórmula (II) que comprende tres anillos de arilo diferentes. Dicha adición secuencial comprende preferiblemente el aislamiento de la clorodiarilfosfina obtenida de la primera reacción, antes de añadir el segundo compuesto organometálico de arilo. Las clorodiarilfosfinas y diclorodiarilfosfinas son productos comerciales o pueden ser preparados siguiendo procedimientos conocidos [p.ej., Liddle, S.T.; Izod, K., *Organometallics*, **2004**, 23, 5550; Whitaker, C.M.; Kott, K.L.; McMahon, R.J., *Journal of Organic Chemistry*, **1995**, 60, 3499].

Las fosfinas de la presente invención pueden demostrar un gran aplicación como ligandos en varias transformaciones químicas catalizadas o promovidas por complejos metálicos tales como hidrogenación; hidrosililación; hidroboración de doble enlace carbono-carbono y carbono-heteroátomo; hidroaminación de alquenos; telomerización, oligomerización y polimerización de alquenos y dienos; isomerización, hidrocianación, hidroformilación e hidrocarboxilación de alquenos y dienos; carbonilación de alcoholes y de haluros de arilo y de vinilo; reacciones de hidratación, especialmente de nitrilos, alquinos y alquenos; reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono y carbono-

heteroátomo. Tal como se ha descrito, dichos ligandos son fáciles de sintetizar y también de ser modificados, según el número y posición de los alquilo C_1 - C_{18} , CF_3 y SO_3^- , para aumentar la actividad catalítica de los metales tales como rodio y paladio. Es necesaria esta variación tanto en las propiedades electrónicas como estéricas para
5 conseguir el ligando más adecuado para cada proceso.

Además, la resistencia a la oxidación de las fosfinas de la invención permite su uso bajo condiciones y reacciones oxidativas.

- 10 Los ligandos de la invención pueden ser utilizados en catálisis homogénea a condición de que se emplee un disolvente polar, en el cual el catalizador y los reactivos sean solubles. En este caso, el catalizador puede ser recuperado al final de la reacción añadiendo agua y extrayendo el catalizador en la fase acuosa. Los ligandos de la invención solubles en agua son particularmente ventajosos cuando se emplean en
15 sistemas catalíticos bifásicos, mejorando la eficiencia del aislamiento del producto y la recuperación del catalizador, lo cual se consigue simplemente separando la fase acuosa de la fase orgánica. Los ligandos también son adecuados para cualquier otro sistema catalizador bifásico conteniendo una fase polar, tal como un líquido iónico.
- 20 Asimismo, las fosfinas de la presente invención también pueden ser utilizadas en la preparación y estabilización de nanopartículas o clústeres de metales en medios polares, los cuales tienen diferentes aplicaciones tales como la catálisis, terapia o diagnóstico médico.
- 25 El empleo de los clústeres de metales en procesos homogéneos convencionales se ha estudiado ampliamente debido a que se consideran que poseen propiedades intermedias entre los catalizadores homogéneos y heterogéneos. Debido a que un cluster se compone de varios átomos metálicos, la activación de un sustrato orgánico puede tener lugar en más de un átomo metálico, lo cual puede ejercer un efecto profundo sobre la
30 actividad. Se puede lograr la síntesis de los clústeres solubles en agua por medio de la sustitución de uno o más ligandos lábiles con el ligando de fosfina de la invención soluble en agua en un disolvente adecuado.

Son imprescindibles los agentes protectores para la estabilización de los metales nanoestructurados y para la prevención de su coagulación. A este respecto, las fosfinas actúan como escudos protectores en la superficie metálica y de esta manera los núcleos nanometálicos se separan los uno de los otros. Por ejemplo, las nanopartículas metálicas formadas por las fosfinas de la invención pueden ser utilizadas como radiofármacos de diagnóstico o terapéuticos.

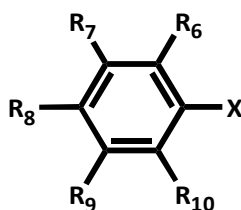
La invención se ilustra además por medio de ejemplos, los cuales deberían interpretarse simplemente como ilustrativos de la invención.

10

EJEMPLOS

1. Preparación de las fosfinas trifluorometiladas de Fórmula (II), precursores de las fosfinas 1-10

El material de partida es un haluro de fenilo que contiene al menos un grupo trifluorometilo en su estructura:



donde

X es F, Cl o Br,

R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H o CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₆-R₁₀,

20

Cuando R₆, R₁₀ o ambos son CF₃, el haluro de fenilo (22.4 mmoles) se disolvió en éter dietílico (30 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 22.3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se añadió una solución de clorodifenilfosfina (19.9 mmoles) [para las fosfinas 3 y 9] o diclorofenilfosfina (10.3 mmoles) [para la fosfina 6] en Et₂O (10 ml) al derivado de litio. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas.

25

Cuando R₆ y R₁₀ no son CF₃, el haluro de fenilo (34.1 mmoles) se disolvió en Et₂O (50 ml) y se añadió a una suspensión de magnesio (51.0 mmoles) en Et₂O (50 ml) a 0°C. La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas y el exceso de magnesio se filtró por medio de una cánula. Se añadió lentamente una solución de clorodifenilfosfina (31.0 mmoles)

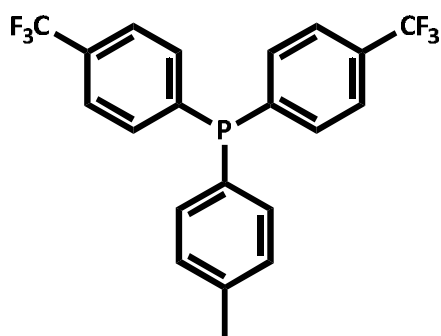
5 [para las fosfinas 1, 2, 7 y 8], diclorofenilfosfina (15.9 mmoles) [para las fosfinas 4 y 5] o dicloro-*p*-tolilfosfina (15.9 mmoles) [para la fosfina 10] en Et₂O (10ml) a la solución de Grignard y la mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas.

El tratamiento general implicó la adición de una solución de ácido clorhídrico (10%).

10 Después de la fase de separación, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se extrajo al vacío. Los productos se purificaron por cromatografía de gel-filtración o con destilación a presión reducida.

Los datos de caracterización de la fosfina de Fórmula (II), precursor de la fosfina 10 se

15 muestran continuación:



Fórmula química: C₂₁H₁₅F₆P

Peso molecular: 412.31

RMN

¹H RMN: 400.13 MHz, CDCl₃, δ (ppm): 7.59 (bd, 4H, H_{C3}{C₆H₄CF₃}, ³J_{HH} = 7.9Hz); 7.40 (bt, 4H, H_{C2}{C₆H₄CF₃}, ³J_{HH} = ³J_{HP} = 7.9Hz); 7.26-7.20 (m, 4H, H_{C2}{C₆H₄CH₃} - H_{C3}{C₆H₄CH₃}); 2.39 (s, 3H, H_{CH3}).

20 ³¹P{¹H} RMN: 145.78 MHz, CDCl₃, δ (ppm): -6.07 (s).

¹⁹F{¹H} RMN: 235.39 MHz, CDCl₃, δ (ppm): -62.83 (s).

HRMS: ESI m/z

[M+H⁺] = 413.0880 exp.; 413.0888 calculado para C₂₁H₁₅F₆P.

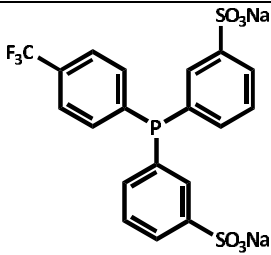
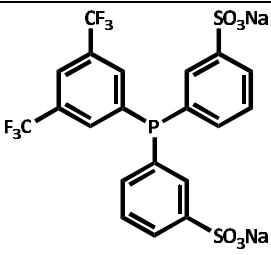
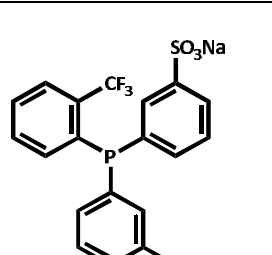
2. Preparación de las fosfinas sulfonadas trifluorometiladas de Fórmula (I)

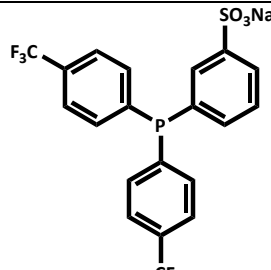
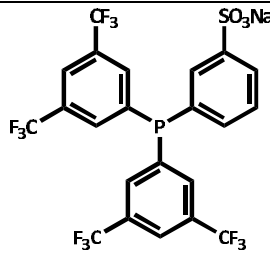
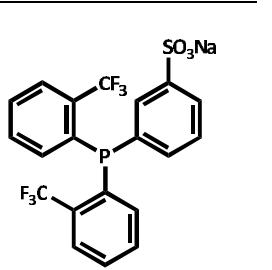
Las fosfinas 1-10 donde M es Na^+ se sintetizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento general:

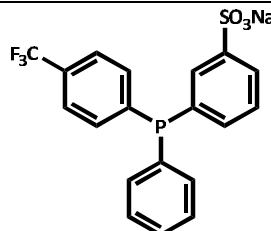
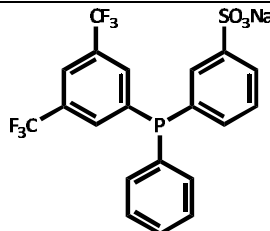
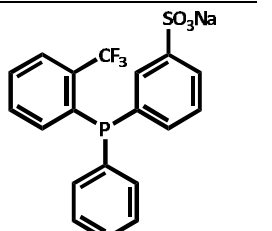
- 5 Se disolvió ácido bórico en ácido sulfúrico concentrado (95% v/v) y se burbujeó N_2 durante 15 min con objeto de prevenir la presencia de oxígeno en la mezcla de reacción. Bajo atmósfera de N_2 , se disolvieron las fosfinas de partida de Fórmula II en la solución ácida en pequeñas porciones a 0 °C. Una vez las fosfinas estuvieron completamente disueltas, se añadió gota a gota ácido sulfúrico fumante que contenía SO_3 al 65%
10 durante 1 h manteniendo la temperatura de la reacción a 0°C.

- Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se tomaron alícuotas a diferentes tiempos y se analizaron por $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN para monitorizar el desarrollo de las mismas. Una vez obtenido el deseado grado de sulfonación, la reacción se interrumpió vertiendo la mezcla de reacción en agua helada y desoxigenada a 0°C (50%
15 v/v). A continuación, se neutralizó con una solución de NaOH desoxigenado manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. El agua se evaporó proporcionando una mezcla de sales inorgánicas y fosfinas las cuales se extrajeron con metanol. Luego, se evaporó el metanol y se lavó el producto con CH_2Cl_2 para separar el posible material de partida sin reaccionar o subproductos. La recristalización, de agua en el caso de las
20 fosfinas monosulfonadas (Fórmula Ib) y de metanol en el caso de las fosfinas disulfonadas (Fórmula Ia), proporcionó la fosfina sulfonada deseada como un sólido blanco.

- Las cantidades de los reactivos (expresados como equivalentes para cada equivalente de
25 la fosfina de partida), tiempos de reacción y rendimientos se muestran a continuación.

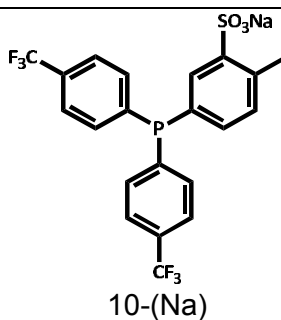
FOSFINA DE FÓRMULA (i)			
	1-(Na)	2-(Na)	3-(Na)
H ₃ BO ₃ (eq.)	8	4	4
SO ₃ (eq.)	70	70	60
Tiempo (h)	24	24	30
Rdto. (%)	81	90	86

FOSFINA DE FÓRMULA (i)			
	4-(Na)	5-(Na)	6-(Na)
H ₃ BO ₃ (eq.)	4	4	4
SO ₃ (eq.)	70	90	70
Tiempo (h)	1.5	4	18
Rdto. (%)	73	58	62

FOSFINA DE FÓRMULA (i)			
	7-(Na)	8-(Na)	9-(Na)
H ₃ BO ₃ (eq.)	4	4	6

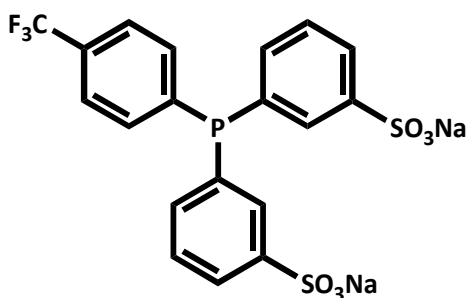
SO ₃ (eq.)	50	70	50
Tiempo (h)	1	3	4
Rdto. (%)	78	89	82

5

FOSFINA DE
FÓRMULA (i)

10

H ₃ BO ₃ (eq.)	5
SO ₃ (eq.)	60
Tiempo (h)	1
Rdto. (%)	63

15 **3,3'-((*p*-trifluorometilfenil)fosfinadiil)dibenceno-sulfonato de sodio [1-(Na)]**Fórmula química: C₁₉H₁₂F₃O₆PS₂ Na₂

Peso molecular: 534,37

Sólido blanco

Fácilmente soluble en agua

RMN

¹H RMN: 400.13 MHz, CD₃OD, δ (ppm): 7.92 (dtd, 2H, H_{C2}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HP} = 8.3Hz - ⁴J_{HH} = 1.7Hz - ⁵J_{HH} = 0.5Hz); 7.72 (bd, 2H, H_{C6}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HH} = 7.7Hz); 7.66 (bd, 2H, H_{C3}{C₆H₄CF₃}, ³J_{HH} = 8.0Hz); 7.47 (m, 4H, H_{C2}{C₆H₄CF₃} + H_{C5}{C₆H₄SO₃Na}); 7.37 (bt, 2H, H_{C4}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HH} = ³J_{HP} = 7.7Hz).

20

¹³C{¹H} RMN: 100.61 MHz, CD₃OD, δ (ppm): 147.02 (d, C₁{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{CP} = 7.8Hz); 143.58 (d, C₁{C₆H₄CF₃}, ¹J_{CP} = 13.9Hz); 137.71 (d, C₃{C₆H₄SO₃Na}, ¹J_{CP} = 13.4Hz); 136.46 (d, C₄{C₆H₄SO₃Na}, ²J_{CP} = 17.2Hz); 134.98 (d, C₂{C₆H₄CF₃}, ²J_{CP} =

19.6Hz); 132.40 (d, $C_2\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 25.3\text{Hz}$); 131.88 (q, $C_4\{C_6H_4CF_3\}$, $^2J_{CF} = 32.4\text{Hz}$); 130.05 (d, $C_5\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 6.1\text{Hz}$); 128.14 (s, $C_6\{C_6H_4SO_3Na\}$); 126.43 (m, $C_3\{C_6H_4CF_3\}$); 125.55 (q, $C\{CF_3\}$, $^1J_{CF} = 271.5\text{Hz}$).

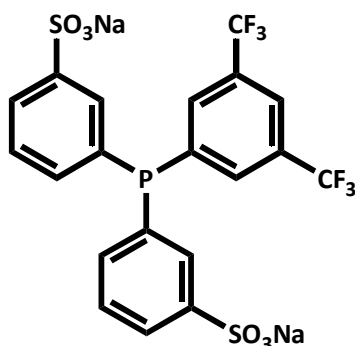
$^{31}P\{^1H\}$ RMN: 161.98 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -5.09 (s).

5 $^{19}F\{^1H\}$ RMN: 376.50 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -62.07 (s).

HRMS: ESI m/z

$[M-2Na^+]/2 = 243.9884$ exp.; 243.9888 calculado para $C_{19}H_{12}F_3O_6PS_2$.

3,3'-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfinadiil)dibenceno-sulfonato de sodio [2-(Na)]



Fórmula química: $C_{20}H_{11}F_6O_6PS_2Na_2$

Peso molecular: 602,37

Sólido blanco

Fácilmente soluble en agua

10

RMN

1H RMN: 400.13 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 7.97-7.90 (m, 5H, $H_{C4}\{C_6H_3(CF_3)_2\} - H_{C2} - H_{C6}\{C_6H_4SO_3Na\}$); 7.79 (bd, 2H, $H_{C2}\{C_6H_3(CF_3)_2\}$, $^3J_{HP} = 6.8\text{Hz}$); 7.53 (bt, 2H, $H_{C5}\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{HH} = 7.6\text{Hz}$); 7.40 (tt, 2H, $H_{C4}\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{HH} = ^3J_{HP} = 7.6\text{Hz} -$
15 $^4J_{HH} = 1.4\text{Hz}$).

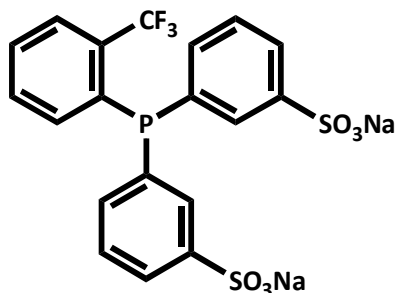
$^{13}C\{^1H\}$ RMN: 90.55 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 147.32 (d, $C_1\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 8.3\text{Hz}$); 143.06 (d, $C_1\{C_6H_3(CF_3)_2\}$, $^1J_{CP} = 19.2\text{Hz}$); 136.55 (d, $C_3\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^1J_{CP} = 13.1\text{Hz}$); 136.43 (d, $C_4\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 16.3\text{Hz}$); 134.15 (bd, $C_2\{C_6H_3(CF_3)_2\}$, $^2J_{CP} = 20.4\text{Hz}$); 133.05 (qd, $C_3\{C_6H_3(CF_3)_2\}$, $^2J_{CF} = 33.3\text{Hz} - ^3J_{CP} = 5.8\text{Hz}$); 132.54 (d,
20 $C_2\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 26.9\text{Hz}$); 130.39 (d, $C_5\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 6.0\text{Hz}$); 128.65 (s, $C_6\{C_6H_4SO_3Na\}$); 124.59 (q, $C\{CF_3\}$, $^1J_{CF} = 272.4\text{Hz}$); 123.83 (m, $C_4\{C_6H_3(CF_3)_2\}$).

$^{31}P\{^1H\}$ RMN: 145.78 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -2.88 (s).

$^{19}F\{^1H\}$ RMN: 235.39 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -62.31 (s).

HRMS: ESI m/z

25 $[M-2Na^+]/2 = 277.9833$ exp.; 277.9825 calculado para $C_{20}H_{11}F_6O_6PS_2$.

3,3'-((*o*-trifluorometilfenil)fosfinadiil)dibenceno-sulfonato de sodio [3-(Na)]Fórmula química: C₁₉H₁₂F₃O₆PS₂ Na₂

Peso molecular: 534,37

Sólido blanco

Fácilmente soluble en agua

RMN

¹H RMN: 360.13 MHz, CD₃OD, δ (ppm): 7.86 (dt, 2H, H_{C6}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HH} = 6.9Hz - ⁴J_{HH} = 1.3Hz); 7.84-7.80 (m, 1H, H_{C3}{C₆H₄CF₃}); 7.76 (dt, 2H, H_{C2}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HP} = 6.8Hz - ⁴J_{HH} = 1.3Hz); 7.61-7.51 (m, 2H, H_{C4}-H_{C5}{C₆H₄CF₃}); 7.47 (tdd, 2H, H_{C5}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HH} = 6.9Hz - ⁴J_{HP} = 1.3Hz - ⁵J_{HH} = 0.4Hz); 7.31 (tt, 2H, H_{C4}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HH} = ³J_{HP} = 6.9Hz - ⁴J_{HH} = 1.3Hz); 7.25-7.20 (m, 1H, H_{C6}{C₆H₄CF₃}).

¹³C{¹H} RMN: 100.61 MHz, CD₃OD, δ (ppm): 146.60 (d, C₁{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{CP} = 6.5Hz); 138.08 (bd, C₃{C₆H₄SO₃Na}, ¹J_{CP} = 15.5Hz); 137.49 (d, C₆{C₆H₄CF₃}, ²J_{CP} = 1.9Hz); 136.54 (d, C₄{C₆H₄SO₃Na}, ²J_{CP} = 20.2Hz); 136.34 (d, C₁{C₆H₄CF₃}, ¹J_{CP} = 29.2Hz); 135.91 (qd, C₂{C₆H₄CF₃}, ²J_{CF} = 30.1Hz - ²J_{CP} = 25.9Hz); 133.38 (s, C₅{C₆H₄CF₃}); 131.90 (d, C₂{C₆H₄SO₃Na}, ²J_{CP} = 22.7Hz); 130.99 (s, C₄{C₆H₄CF₃}); 130.01 (d, C₅{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{CP} = 6.4Hz); 127.90 (s, C₆{C₆H₄SO₃Na}); 127.70 (m, C₃{C₆H₄CF₃}); 125.78 (q, C{CF₃}, ¹J_{CF} = 274.6Hz).

³¹P{¹H} RMN: 145.78 MHz, CD₃OD, δ (ppm): -10.52 (q, ⁴J_{PF} = 53.9Hz).

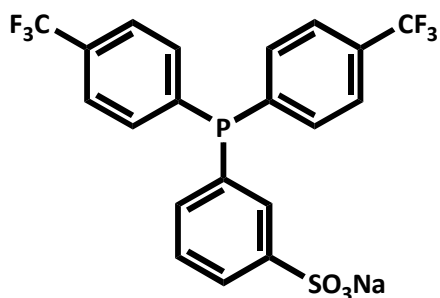
¹⁹F{¹H} RMN: 235.39 MHz, CD₃OD, δ (ppm): -55.81 (d, ⁴J_{FP} = 53.9Hz).

HRMS: ESI m/z

[M-Na⁺] = 510.9669 exp.; 510.9668 calculado para C₁₉H₁₂F₃O₆PS₂Na.

20

3-(bis(*p*-trifluorometilfenil)fosfino)benceno-sulfonato de sodio [4-(Na)]



Fórmula química: $C_{20}H_{12}F_6O_3PSNa$

Peso molecular: 500,33

Sólido blanco

Moderadamente soluble en agua

RMN

1H RMN: 400.13 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 7.92-7.87 (m, 2H, $H_{C2}\{C_6H_4SO_3Na\} + H_{C6}\{C_6H_4SO_3Na\}$); 7.70 (bd, 4H, $H_{C3}\{C_6H_4CF_3\}$, $^3J_{HH} = 7.9Hz$); 7.53-7.41 (m, 6H, $H_{C2}\{C_6H_4CF_3\} + H_{C4}\{C_6H_4SO_3Na\} + H_{C5}\{C_6H_4SO_3Na\}$).

- 5 **$^{13}C\{^1H\}$ RMN: 62.90 MHz, CD_3OD , δ (ppm):** 147.19 (d, $C_1\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 6.9Hz$); 142.84 (d, $C_1\{C_6H_4CF_3\}$, $^1J_{CP} = 14.8Hz$); 137.08 (d, $C_3\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^1J_{CP} = 13.5Hz$); 136.77 (d, $C_4\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 21.5Hz$); 135.17 (d, $C_2\{C_6H_4CF_3\}$, $^2J_{CP} = 20.3Hz$); 132.30 (d, $C_2\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 21.7Hz$); 132.22 (q, $C_4\{C_6H_4CF_3\}$, $^2J_{CF} = 32.6Hz$); 130.14 (d, $C_5\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 7.4Hz$); 128.40 (s, $C_6\{C_6H_4SO_3Na\}$);
- 10 126.56 (dq, $C_3\{C_6H_4CF_3\}$, $^3J_{CP} = 7.2Hz - ^3J_{CF} = 3.7Hz$); 125.45 (q, $C\{CF_3\}$, $^1J_{CF} = 271.5Hz$).

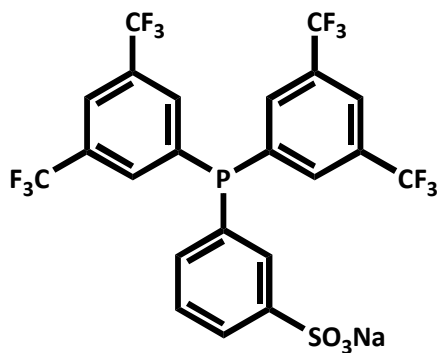
$^{31}P\{^1H\}$ RMN: 161.98 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -5.98 (s).

$^{19}F\{^1H\}$ RMN: 376.50 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -62.10 (s).

HRMS: ESI m/z

- 15 $[M-Na^+] = 477.0144$ exp.; 477.0143 calculada para $C_{20}H_{12}F_6O_3PS$

3-(bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)benceno-sulfonato de sodio [5-(Na)]



Fórmula química: $C_{22}H_{10}F_{12}O_3PSNa$

Peso molecular: 636,32

Sólido blanco

Moderadamente soluble en agua

RMN

^1H RMN: 400.13 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 8.24 (bm, 2H, $\text{H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2\}$); 8.16 (dddd, 1H, $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.1\text{Hz} - ^5\text{J}_{\text{HP}} = 0.8\text{Hz}$); 8.09 (dtd, 1H, $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 8.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.7\text{Hz} - ^5\text{J}_{\text{HH}} = 0.6\text{Hz}$); 5 8.03 (m, 4H, $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2\}$); 7.77 (tdd, 1H, $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HP}} = 1.4\text{Hz} - ^5\text{J}_{\text{HH}} = 0.6\text{Hz}$); 7.64 (tdd, 1H, $\text{H}_{\text{C}_4}\{m\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = ^3\text{J}_{\text{HP}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.1\text{Hz}$).

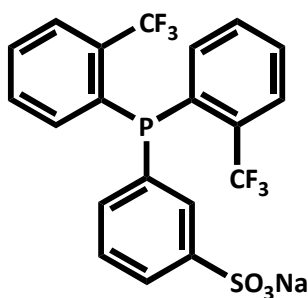
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN: 90.55 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 147.69 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 8.0\text{Hz}$); 141.19 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 19.2\text{Hz}$); 136.68 (d, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 19.6\text{Hz}$); 135.15 (d, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 13.4\text{Hz}$); 134.50 (bd, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 20.2\text{Hz}$); 133.40 (qd, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2\}$, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 33.7\text{Hz} - ^3\text{J}_{\text{CP}} = 6.2\text{Hz}$); 132.56 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 24.9\text{Hz}$); 130.79 (d, $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6.9\text{Hz}$); 129.27 (s, $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$); 124.56 (sept., $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2\}$, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 3.5\text{Hz}$); 124.48 (q, $\text{C}\{\text{CF}_3\}$, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 272.3\text{Hz}$).

15 **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN: 145.78 MHz, CD_3OD , δ (ppm):** -4.71 (s).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN: 235.39 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -62.34 (s).

HRMS: ESI m/z

$[\text{M}-\text{Na}^+] = 612.9912$ exp.; 612.9902 calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{10}\text{F}_{12}\text{O}_3\text{PS}$.

20 **3-(bis(*o*-trifluorometilfenil)fosfino)benceno-sulfonato de sodio [6-(Na)]**

Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_3\text{PSNa}$

Peso molecular: 500,33

Sólido blanco

Moderadamente soluble en agua

RMN

^1H RMN: 360.13 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 7.87 (dt, 1H, $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.4\text{Hz}$); 7.84-7.78 (m, 2H, $\text{H}_{\text{C}_3}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 7.67 (dt, 1H, $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 7.2\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.4\text{Hz}$); 7.61-7.50 (m, 4H, $\text{H}_{\text{C}_4\text{-H}_{\text{C}_5}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 7.46 (td, 1H, $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HP}} = 1.2\text{Hz}$); 7.23 (tt,

1H, $H_{C4}\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{HH} = ^3J_{HP} = 7.7Hz$ - $^4J_{HH} = 1.4Hz$); 7.11-7.04 (m, 2H, $H_{C6}\{C_6H_4CF_3\}$).

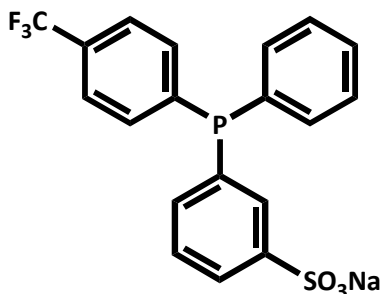
- $^{13}C\{^1H\}$ RMN: 90.56 MHz, CD_3OD , δ (ppm):** 147.04 (d, $C_1\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 6.1Hz$); 137.39 (d, $C_3\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^1J_{CP} = 11.6Hz$); 137.32 (s, $C_6\{C_6H_4CF_3\}$); 136.64 (d, $C_4\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 23.5Hz$); 136.21 (d, $C_1\{C_6H_4CF_3\}$, $^1J_{CP} = 29.7Hz$); 135.40 (qd, $C_2\{C_6H_4CF_3\}$, $^2J_{CF} = 30.5Hz$ - $^2J_{CP} = 25.8Hz$); 133.21 (s, $C_5\{C_6H_4CF_3\}$); 132.18 (d, $C_2\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 21.6Hz$); 130.81 (s, $C_4\{C_6H_4CF_3\}$); 129.93 (d, $C_5\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 7.3Hz$); 128.02 (s, $C_6\{C_6H_4SO_3Na\}$); 127.91 (m, $C_3\{C_6H_4CF_3\}$); 125.70 (q, $C\{CF_3\}$, $^1J_{CF} = 274.5Hz$).
- $^{31}P\{^1H\}$ RMN: 145.78 MHz, CD_3OD , δ (ppm):** -13.57 (q, $^4J_{PF} = 53.4Hz$).
- $^{19}F\{^1H\}$ RMN: 235.39 MHz, CD_3OD , δ (ppm):** -56.28 (d, $^4J_{FP} = 53.4Hz$).

HRMS: ESI⁻ m/z

$[M-Na^+] = 477.0155$ exp.; 477.0154 calculado para $C_{20}H_{12}F_6O_3PS$.

15

3-(fenil(*p*-trifluorometilfenil)fosfino)benceno-sulfonato de sodio [7-(Na)]



Fórmula química: $C_{19}H_{13}F_3O_3PSNa$

Peso molecular: 432,33

Sólido blanco

Fácilmente soluble en agua

RMN

- 1H RMN: 400.13 MHz, CD_3OD , δ (ppm):** 7.86 (bd, 1H, $H_{C6}\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{HH} = 7.5Hz$); 7.85 (bd, 1H, $H_{C2}\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{HP} = 7.3Hz$); 7.64 (bd, 2H, $H_{C3}\{C_6H_4CF_3\}$, $^3J_{HH} = 7.3Hz$); 7.50-7.30 (m, 9H, $H_{C2}\{C_6H_4CF_3\} + H_{C4-HC5}\{C_6H_4SO_3Na\} + H_{C2-HC3-HC4}\{C_6H_5\}$).
- $^{13}C\{^1H\}$ RMN: 100.61 MHz, CD_3OD , δ (ppm):** 146.87 (d, $C_1\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^3J_{CP} = 6.7Hz$); 144.18 (d, $C_1\{C_6H_4CF_3\}$, $^1J_{CP} = 15.1Hz$); 138.30 (d, $C_3\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^1J_{CP} = 13.6Hz$); 136.75 (d, $C_1\{C_6H_5\}$, $^1J_{CP} = 10.6Hz$); 136.54 (d, $C_4\{C_6H_4SO_3Na\}$, $^2J_{CP} = 20.1Hz$); 135.12 (d, $C_2\{C_6H_5\}$, $^2J_{CP} = 20.7Hz$); 134.84 (d, $C_2\{C_6H_4CF_3\}$, $^2J_{CP} =$

19.4Hz); 132.11 (d, C₂{C₆H₄SO₃Na}, ²J_{CP} = 21.6Hz); 131.67 (q, C₄{C₆H₄CF₃}, ²J_{CF} = 32.3Hz); 130.64 (s, C₄{C₆H₅}); 130.01 (d, C₃{C₆H₅}, ³J_{CP} = 7.4Hz); 129.86 (d, C₅{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{CP} = 6.8Hz); 127.91 (s, C₆{C₆H₄SO₃Na}); 126.26 (dq, C₃{C₆H₄CF₃}, ³J_{CP} = 6.5Hz - ³J_{CF} = 3.8Hz); 125.54 (q, C{CF₃}, ¹J_{CF} = 271.4Hz).

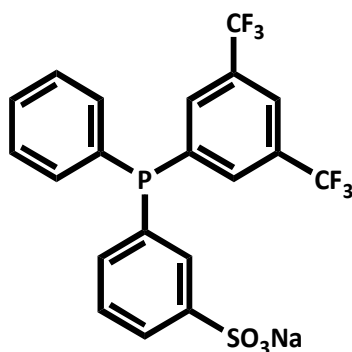
5 ³¹P{¹H} RMN: 101.27 MHz, CD₃OD, δ (ppm): -3.71 (s).

¹⁹F{¹H} RMN: 235.39 MHz, CD₃OD, δ (ppm): -63.04 (s).

HRMS: ESI m/z

[M-Na⁺] = 409.0290 exp.; 409.0281 calculado para C₁₉H₁₃F₃O₃PS.

10 **3,-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)(fenil)fosfino)benceno-sulfonato de sodio [8-(Na)]**



Fórmula química: C₂₀H₁₂F₆O₃PSNa

Peso molecular: 500,33

Sólido blanco

Fácilmente soluble en agua

RMN

¹H RMN: 400.13 MHz, CD₃OD, δ (ppm): 7.94 (bs, 1H, H_{C4}{C₆H₃(CF₃)₂}); 7.91 (m, 1H, H_{C6}{C₆H₄SO₃Na}); 7.86 (dtd, 1H, H_{C2}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HP} = 8.0Hz - ⁴J_{HH} = 1.7Hz - ⁵J_{HH} = 0.5Hz); 7.72 (bd, 2H, H_{C2}{C₆H₃(CF₃)₂}, ³J_{HP} = 6.2Hz); 7.52 (tdd, 1H, H_{C5}{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{HH} = 7.7Hz - ⁴J_{HP} = 1.4Hz - ⁵J_{HH} = 0.5Hz); 7.49-7.43 (m, 3H, H_{C3}-H_{C4}{C₆H₅}); 7.43-7.33 (m, 3H, H_{C2}{C₆H₅} - H_{C4}{*m*-C₆H₄SO₃Na}).

¹³C{¹H} RMN: 90.55 MHz, CD₃OD, δ (ppm): 147.23 (d, C₁{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{CP} = 7.2Hz); 143.74 (d, C₁{C₆H₃(CF₃)₂}, ¹J_{CP} = 19.4Hz); 137.11 (d, C₃{C₆H₄SO₃Na}, ¹J_{CP} = 13.4Hz); 136.46 (d, C₄{C₆H₄SO₃Na}, ²J_{CP} = 19.6Hz); 135.61 (d, C₁{C₆H₅}, ¹J_{CP} = 10.5Hz); 135.11 (d, C₂{C₆H₅}, ²J_{CP} = 21.1Hz); 134.03 (bd, C₂{C₆H₃(CF₃)₂}, ²J_{CP} = 20.1Hz); 132.91 (qd, C₃{C₆H₃(CF₃)₂}, ²J_{CF} = 33.3Hz - ³J_{CP} = 5.6Hz); 132.23 (d, C₂{C₆H₄SO₃Na}, ²J_{CP} = 23.0Hz); 131.22 (s, C₄{C₆H₅}); 130.35 (d, C₃{C₆H₅}, ³J_{CP} = 7.5Hz); 130.20 (d, C₅{C₆H₄SO₃Na}, ³J_{CP} = 6.8Hz); 128.43 (s, C₆{C₆H₄SO₃Na}); 124.62 (q, C{CF₃}, ¹J_{CF} = 272.1Hz); 123.54 (m, C₄{C₆H₃(CF₃)₂}).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN: 145.78 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -3.18 (s).

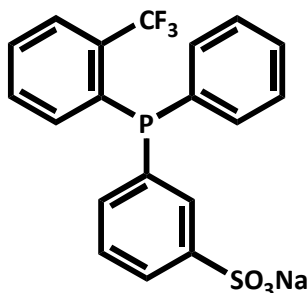
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN: 235.39 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -64.98 (s).

HRMS: ESI m/z

$[\text{M}-\text{Na}^+] = 477.0146$ exp.; 477.0154 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_3\text{PS}$.

5

3-(fenil(*o*-trifluorometilfenil)fosfino)benceno-sulfonato de sodio [9-(Na)]



Fórmula química: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3\text{PSNa}$

Peso molecular: 432,33

Sólido blanco

Fácilmente soluble en agua

RMN

^1H RMN: 600.13 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 7.84 (dt, 1H, $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.4\text{Hz}$); 7.82-7.79 (m, 1H, $\text{H}_{\text{C}_3}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 7.75 (dt, 1H, $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 7.3\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.4\text{Hz}$); 7.56 (bt, 1H, $\text{H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.4\text{Hz}$); 7.52 (bt, 1H, $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.4\text{Hz}$); 7.44 (td, 1H, $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HP}} = 1.4\text{Hz}$); 7.40-7.34 (m, 3H, $\text{H}_{\text{C}_3}\text{-H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_5\}$); 7.27 (tt, 1H, $\text{H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = ^3\text{J}_{\text{HP}} = 7.7\text{Hz} - ^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.4\text{Hz}$); 7.25-7.20 (m, 3H, $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\} + \text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_5\}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN: 62.90 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 146.80 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6.2\text{Hz}$); 138.61 (d, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 14.8\text{Hz}$); 137.45 (d, $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 1.9\text{Hz}$); 137.21 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 30.4\text{Hz}$); 137.04 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_5\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 11.4\text{Hz}$); 136.25 (d, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 20.4\text{Hz}$); 135.81 (qd, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 30.2\text{Hz} - ^2\text{J}_{\text{CP}} = 25.5\text{Hz}$); 134.73 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_5\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 20.8\text{Hz}$); 133.14 (s, $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 131.86 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 21.6\text{Hz}$); 130.66 (s, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 130.28 (s, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_5\}$); 129.86 (d, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_5\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.0\text{Hz}$); 129.69 (d, $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6.6\text{Hz}$); 127.64 (s, $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}\}$); 127.52 (m, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 125.81 (q, $\text{C}\{\text{CF}_3\}$, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 274.5\text{Hz}$).

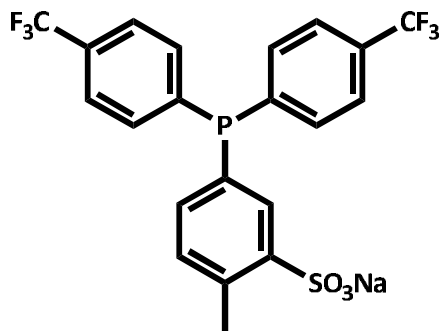
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN: 101.27 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -9.84 (q, $^4\text{J}_{\text{PF}} = 54.0\text{Hz}$).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN: 376.50 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -55.86 (d, $^4\text{J}_{\text{FP}} = 52.7\text{Hz}$).

HRMS: ESI m/z

$[M-Na^+] = 409.0281$ exp.; 409.0281 calculado para $C_{19}H_{13}F_3O_3PS$.

5-(bis(*p*-trifluorometilfenil)fosfino)-2-metilbenceno-sulfonato de sodio [10-(Na)]



Fórmula química: $C_{21}H_{14}F_6O_3PSNa$

Peso molecular: 514,35

Sólido blanco

Moderadamente soluble en agua

5 RMN

1H RMN: 400.13 MHz, CD_3OD , δ (ppm): 8.03 (dd, 1H, $H_{C6}\{C_6H_3(CH_3)SO_3Na\}$, $^3J_{HP} = 8.0Hz - ^4J_{HH} = 1.6Hz$); 7.69 (bd, 4H, $H_{C3}\{C_6H_4CF_3\}$, $^3J_{HH} = 7.8Hz$); 7.48 (bt, 4H, $H_{C2}\{C_6H_4CF_3\}$, $^3J_{HH} = ^3J_{HP} = 7.8Hz$); 7.35 (bd, 1H, $H_{C3}\{C_6H_3(CH_3)SO_3Na\}$, $^3J_{HH} = 7.6Hz$); 7.31 (td, 1H, $H_{C4}\{C_6H_3(CH_3)SO_3Na\}$, $^3J_{HP} = ^3J_{HH} = 7.6Hz - ^4J_{HH} = 1.6Hz$);
 10 2.71 (s, 3H, H_{CH_3}).

$^{31}P\{^1H\}$ RMN: 161.98 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -6.18 (s).

$^{19}F\{^1H\}$ RMN: 376.50 MHz, CD_3OD , δ (ppm): -62.03 (s).

HRMS: ESI $^-$ m/z

$[M-Na^+] = 491.0302$ exp.; 491.0311 calculado para $C_{21}H_{14}F_6O_3PS$

15

3. Determinación de la solubilidad en agua de las fosfinas sulfonadas trifluorometiladas de Fórmula (I)

Se prepararon soluciones acuosas sobresaturadas de las sales sódicas de las fosfinas de Fórmula (I). La solución sobrenadante se ultracentrifugó y luego se filtró a través de un
 20 filtro de nylon, se evaporó a sequedad un peso medido de esta solución y el residuo sólido se pesó.

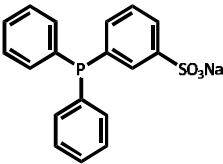
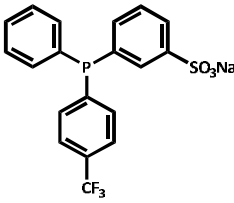
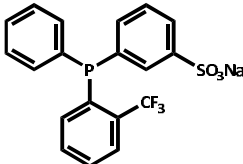
Las solubilidades resultantes se muestran a continuación:

Fosfina	Solubilidad (g/100mL)
1	7
2	70
3	3
4	0.2 - 1.2
5	0.2 - 1.2
6	0.2 - 1.2
7	50
8	>100
9	21

4. Oxidación aérea de las fosfinas en solución acuosa

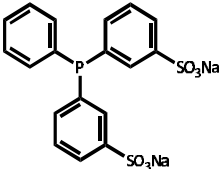
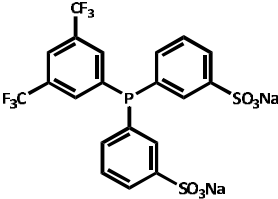
- 5 Se prepararon soluciones en agua destilada (1 mL, $5 \cdot 10^{-2}$ mM) de las fosfinas representadas más abajo con objeto de comparar si son inertes a la oxidación aérea. Las soluciones se mantuvieron en contacto con el aire bajo agitación vigorosa durante 120 h. Se tomaron alícuotas y se analizaron por $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN a fin de cuantificar el desarrollo de la oxidación. Los resultados demuestran que la presencia de los grupos
- 10 trifluorometilo disminuye el índice de oxidación de la fosfina en un factor mayor de 10.

Fosfinas monosulfonadas

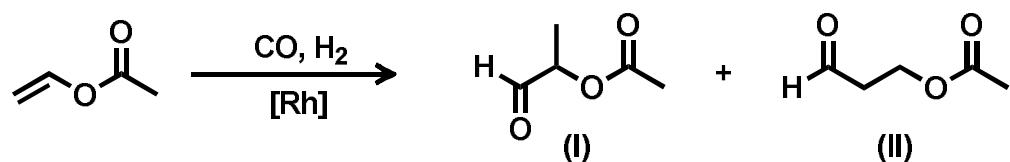
Porcentaje de oxidación en función del tiempo			
Fosfina	 NaTPPMS	 7-(Na)	 9-(Na)
0 h	0 %	0 %	0 %
16 h	4 %	0 %	0 %
40 h	25 %	0 %	0 %

120 h	68 %	4 %	0 %
-------	------	-----	-----

Fosfinas disulfonadas

Porcentaje de oxidación en función del tiempo		
Fosfina	 NaTPPDS	 2-(Na)
0 h	0 %	0 %
16 h	6 %	0 %
40 h	33 %	1 %
120 h	100 %	2%

5. Hidroformilación de acetato de vinilo



Las seleccionadas fosfinas sulfonadas aquí descritas se ensayaron en la hidroformilación bifásica (agua/tolueno) de acetato de vinilo de acuerdo con el siguiente
10 procedimiento experimental:

Se disolvieron [Rh(acac)(CO)₂] (12.9 mg, 5.0·10⁻² mmoles) y la fosfina sulfonada (0.20 mmoles) en 10 mL de agua. Acetato de vinilo (4.6 ml, 50.00 mmoles) y 0.20 mL de *n*-dodecano se disolvieron en 20 mL de tolueno. Las soluciones se transfirieron a un
15 autoclave purgado y llenado con 30 bar de sintegas (1:1 H₂:CO) at 80°C. Después de 24 horas, se enfrió el autoclave hasta la temperatura ambiente y a continuación se liberó el

gas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 3 x 5 ml de tolueno. Se analizaron los extractos orgánicos combinados por medio de cromatografía de gases.

Los resultados se recogen en la siguiente tabla:

Ligando	Fosfinas disulfonadas (Fórmula Ia)				Fosfinas monosulfonadas (Fórmula Ib)		
	Na ₂ TPPDS ^a	1-(Na)	2-(Na)	3-(Na)	NaTPPMS ^b	8-(Na)	9-(Na)
Conversión (%)	32	99	95	24	20	98	61

Condiciones:

$5.0 \cdot 10^{-2}$ mmoles [Rh(acac)(CO)₂], 0.20 mmoles ligando, 50 mmoles acetato de vinilo, 10 ml H₂O, 20 ml tolueno, 80°C, 30 bar CO:H₂ (1:1), 0.2 ml *n*-dodecano como estándar interno, Conversión registrada después de reacción de 24 h

^aNa₂TPPDS: PhP(*m*-C₆H₄SO₃Na)₂

^bNaTPPMS: Ph₂P(*m*-C₆H₄SO₃Na)

5

Los ensayos efectuados con 1-(Na), 2-(Na) y 8-(Na) muestran un incremento en el índice de reacción por un factor de al menos 3 veces con respecto de los homólogos sulfonados no trifluorometilados (i.e. NaTPPMS y Na₂TPPDS). Las arilfosfinas *orto*-CF₃ sustituidas, 3-(Na) and 9-Na, son menos eficientes como co-catalizadores que las fosfinas *para*- y *meta*-CF₃ sustituidas.

10

Se observó una alta quimioselectividad y regioselectividad al aldehído (I) ramificado en todos los casos.

15 6. Estabilización de nanopartículas

Nanopartículas de platino de tamaño homogéneo fueron estabilizadas en agua con las fosfinas solubles en agua aquí descritas. De este modo, mezclando soluciones de K₂PtCl₄ y NaBH₄ (1-100 equivalentes) u otros agentes reductores, y una fosfina sulfonada trifluorometilada de la invención (0.005–2.0 equivalentes), se formaron nanopartículas después de un período de 30 minutos.

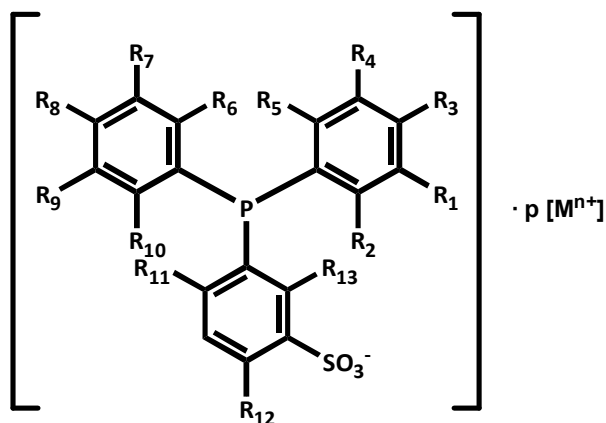
20

En particular, la adición de NaBH₄ (0.6 mmoles) disuelto en 2 ml de agua a una solución de K₂PtCl₄ ($4 \cdot 10^{-2}$ mmoles) y fosfina sulfonada (0.2 equivalentes) en 2 ml de

agua producen la formación de nanopartículas con un diámetro promedio de 2 nm con dispersión de haz estrecho, tal como se demuestra por medio de Microcopia Electrónica de Transmisión.

REIVINDICACIONES

1. Una trifenilfosfina de Fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

M es un protón o un catión monovalente o divalente,

n es un número entero seleccionado entre 1 y 2,

p toma un valor seleccionado entre $\frac{1}{2}$, 1 y 2,

R₁ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₈, CF₃ y SO₃⁻,

R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₈,

con la condición de que

si R₁ es SO₃⁻, entonces

el producto de n y p es igual a 2,

R₂, R₃ y R₅ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₈,

R₄ es H,

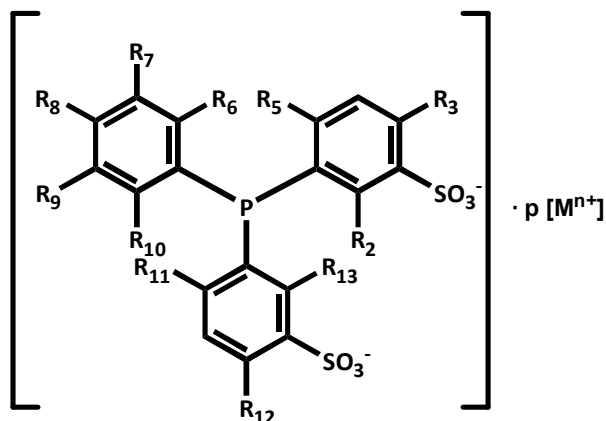
R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₈ y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de R₆-R₁₀;

si R₁ no es SO₃⁻, entonces

el producto de n y p es igual a 1,

R₁-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₈ y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₁-R₁₀.

2. Una trifenilfosfina según la reivindicación 1 de Fórmula (Ia)



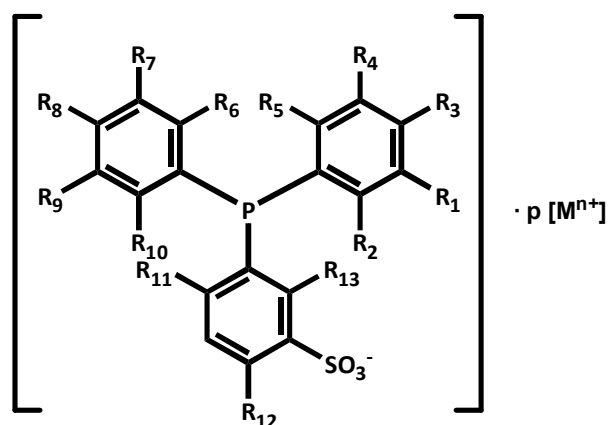
Fórmula (Ia)

donde

- 5 M es un protón o un catión monovalente o divalente,
n es un número entero seleccionado entre 1 y 2,
p toma un valor seleccionado entre 1 y 2,
R₂, R₃, R₅, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₈,
10 R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₈ y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de R₆-R₁₀.

3. Una trifenilfosfina según la reivindicación 2, donde R₂, R₃, R₅, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son H y R₆-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de R₆-R₁₀.
15 R₆-R₁₀.

4. Una trifenilfosfina según la reivindicación 1 de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

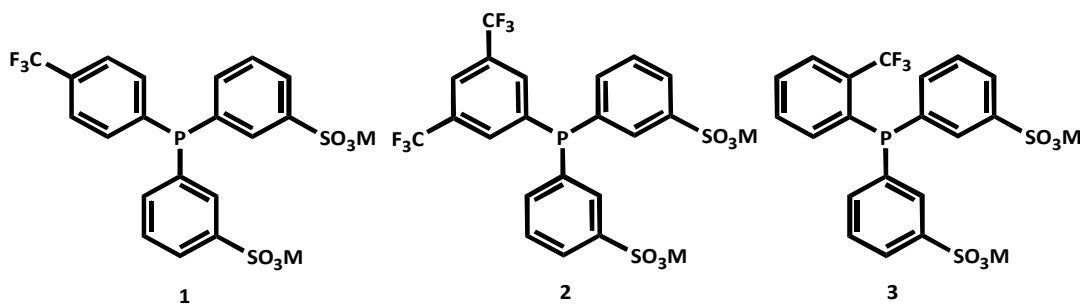
donde

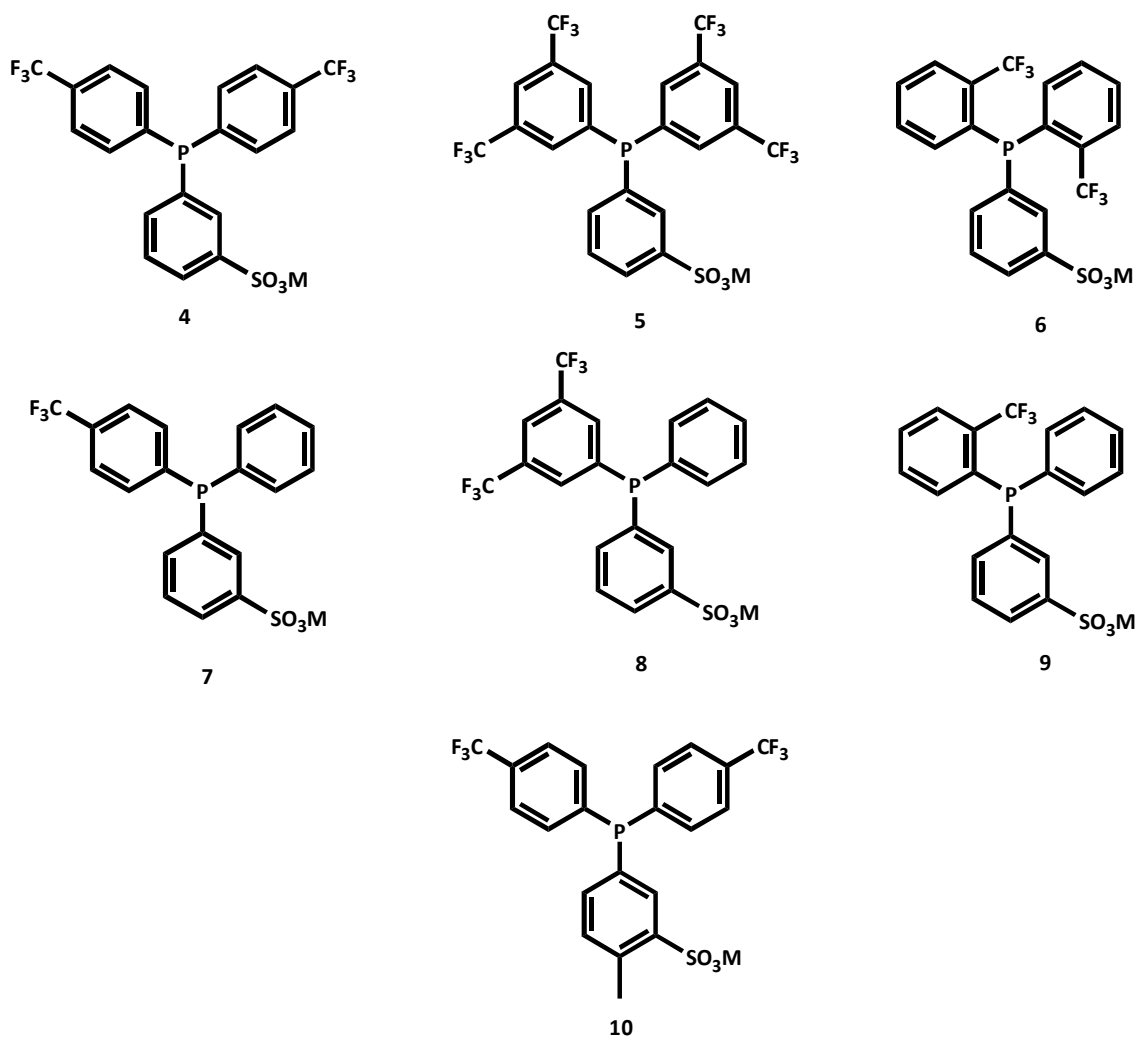
- 5 M es un protón o un catión monovalente o divalente,
 n es un número entero seleccionado entre 1 y 2,
 p toma un valor seleccionado entre $\frac{1}{2}$ y 1,
 R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₈,
 R₁-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₈ y CF₃, siendo
 10 CF₃ al menos uno de los grupos R₁-R₁₀.

5. Una trifenilfosfina según la reivindicación 4, donde R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son H y R₁-R₁₀ se seleccionan independientemente entre H y CF₃, siendo CF₃ al menos uno de los grupos R₁-R₁₀.

15

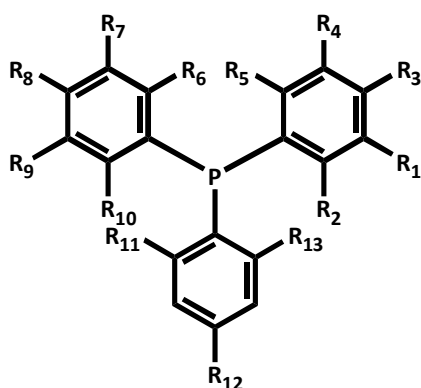
6. Una trifenilfosfina según la reivindicación 1, la cual se selecciona de uno de los siguientes compuestos:





donde M es un protón o un catión monovalente o divalente.

- 5 7. Una trifenilfosfina según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 donde los radicales alquilo C₁-C₁₈ se seleccionan independientemente de los radicales alquilo C₁-C₆.
- 10 8. Procedimiento para la obtención de una trifenilfosfina de Fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende la reacción entre un compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

donde

5 R_1 - R_{10} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1 - C_{18} y CF_3 , siendo CF_3 al menos uno de los grupos R_1 - R_{10} ,

R_{11} , R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1 - C_{18} ,
y un reactivo de sulfonación en presencia de un ácido de Lewis.

9. Procedimiento según la reivindicación 8 donde dicho ácido de Lewis es un
10 compuesto de boro.

10. Procedimiento según la reivindicación 9 donde dicho compuesto de boro es ácido bórico.

15 11. Uso de una trifenilfosfina de Fórmula (I), tal como se ha definido en la reivindicación 1, como ligando metálico en catálisis.

12. Uso según la reivindicación 11 donde la reacción de catálisis se selecciona de
hidrogenación; hidrosililación; hidroboración de doble enlace carbono-carbono y
20 carbono-heteroátomo; hidroaminación de alquenos; telomerización de alquenos y
dienos, oligomerización y polimerización; isomerización de alquenos y dienos,
hidrocianación, hidroformilación e hidrocarboxilación; carbonilación de alcoholes y
haluros de arilo y de vinilo; reacciones de hidratación, especialmente de nitrilos,
alquinos y alquenos; reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono y carbono-
25 heteroátomo.

13. Use según cualquiera de las reivindicaciones 11-12 donde la reacción de catálisis es hidroformilación.
14. Uso de una trifenilfosfina de Fórmula (I), tal como se ha definido en la
5 reivindicación 1, en la estabilización de nanopartículas.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201290028

②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.10.2010

③② Fecha de prioridad: **16-10-2009**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07F9/50** (2006.01)
B01J31/24 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GULYAS, H. et al.: "Facile syntesis of a monosulfonated triphenylphosphane (TPPMS) derived ligand having stron sigma-accpator character. Adv. Synth. Catal. 2006, vol. 348, páginas 13006-1310, esquema 2, resumen.	1-14
A	MILLER, G.R. et al.: "NMR spectra of some CF3-substituted triphenylphosphines. Evidence for "through-space" P-F spin coupling" The journal of chemical physics, 1969, vol. 51, número 8, páginas 3185-3190, todo el documento.	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
30.10.2012

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07F, B01J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.10.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GULYAS, H. et al.: "Facile syntesis of a monosulfonated triphenylphosphane (TPPMS) derived ligand having stron sigma-accptor character. Adv. Synth. Catal. 2006, vol. 348, páginas 13006-1310, esquema 2, resumen.	
D02	MILLER, G.R. et al.: "NMR spectra of some CF3-substituted triphenylphosphines. Evidence for "through-space" P-F spin couplng" The journal of chemical physics, 1969, vol. 51, número 8, páginas 3185-3190, todo el documento.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que son derivados de trifenil fosfinas mono o disulfonadas sustituidas por grupos trifluorometilo, procedimiento de obtención y su uso como ligandos metálicos en la catálisis como por ejemplo la hidroformilación y en la estabilización de nanopartículas.

El documento D1 se refiere de compuestos derivados de trifenil fosfinas monosulfonadas con grupos trifluorometilo como sustituyentes. Estos compuestos difieren de los compuestos de la presente solicitud en la presencia de un grupo metoxi en uno de los anillos fenilo (ver esquema 2, compuesto 6).

El documento D2 se refiere a compuestos trifenil fosfinas sustituidos por grupos trifluorometilo. Sin embargo estos compuestos a diferencia de los citados en la presente solicitud no presentan los grupos sulfónico.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-14 de la presente solicitud es nueva y tiene actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la LP.