



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 904**

51 Int. Cl.:

C07F 9/50 (2006.01)

C07F 9/53 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04021174 .0**

96 Fecha de presentación : **07.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1516880**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Fosfanos quirales para emplear en síntesis asimétricas.**

30 Prioridad: **16.09.2003 DE 103 42 672**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE

72 Inventor/es: **Artl, Dieter y**
Meseguer, Benjamin

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 316 904 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fosfanos quirales para emplear en síntesis asimétricas.

5 La presente invención se refiere a biarilbisfosfinas y productos intermedios de las mismas. Comprende además los catalizadores obtenidos en el marco de la invención a partir de las biarilbisfosfinas, y su aplicación en síntesis asimétricas.

10 Las biarilbisfosfinas enriquecidas con enantiómeros, en particular aquellas que se derivan de binaftilos y bifenilos sustituidos, conducen como ligandos de los catalizadores de complejos de metales de transición, a una enantioselectividad a menudo demasiado buena hasta muy buena (véase por ejemplo, Hely. Chim. Acta 1988, 71, 897-929; Acc. Chem. Res. 1990, 23, 345-350; Synlett 1994, 501-503; Angew. Chem. 2001, 113, 40-75).

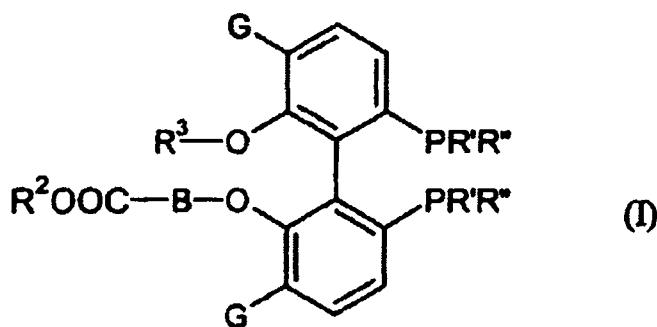
15 Factores estéricos y electrónicos que están definidos por la clase y la colocación de los sustituyentes en el sistema biarilo o respectivamente dentro de los grupos fosfinas, influyen tanto la enantioselectividad como también la actividad de los catalizadores preparados a partir de dichos ligandos.

20 En casos aislados, se emplean industrialmente catalizadores de Rh y Ru de esta clase, para la isomerización enantioselectiva de enlaces dobles C=C, y para hidrogenaciones enantioselectivas. El número de procesos industriales de este tipo es hasta el presente limitado, puesto que el número de ligandos disponibles, que pueden emplearse ampliamente para un gran número de sustratos con éxito, es pequeño. Es decir, las extensas investigaciones efectuadas en este campo demuestran que debido a la especificidad al sustrato existente en principio del catalizador "cortado a la medida", a menudo para un sustrato muy determinado, ya muy pequeños cambios dentro del mismo grupo de sustratos impiden lograr la necesaria pureza de enantiómeros para un producto muy semejante.

25 A partir de las patentes EP-A 643 065 y EP-A 749 1973 se conocen representantes de las bifenilbisfosfinas sustituidas en la posición 5,5'- y 6,6', los cuales por variación de los sustituyentes de fosfano, hacen posible una adecuación de los catalizadores que pueden obtenerse a partir de estos ligandos, a determinados sustratos, de manera que pueden lograrse enantioselectividades optimizadas.

30 Existe además sin embargo, la necesidad de poner a punto un grupo de ligandos, o respectivamente los catalizadores que pueden prepararse a partir de los mismos, los cuales hacen posible tanto un generalmente alto nivel de enantioselectividad y actividad como también permitir una adecuación a un determinado sustrato mediante la variación de los sustituyentes en el sistema de ligandos, de una manera fácil.

35 Son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula (I):



en la cual

55 B representa CHR¹, en donde R¹ representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R² representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o terc.-butilo, y

60 R³ representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o B-COOR², y

G representa cloro o hidrógeno, y

65 R' y R'' representan cada uno de ellos, independientemente entre sí, o idénticos entre sí, alquilo de 3 a 8 átomos de carbono o arilo de 5 a 10 átomos de carbono el cual está sin sustituir o sustituido con radicales, una o varias veces, escogidos del grupo formado por cloro, flúor, ciano, fenilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquilo de 1 al 6 átomos de carbono, con particular preferencia, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, fenilo, o-, m-, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-terc.-butilfenilo, 3,5-dimetil-4-metoxifenilo, 3,5-di-terc.-butil-4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorfenilo, 2-, 3-furilo, 2-, 3-tio-fenilo, 2-N-metil-pirrolilo, N-metil-2-indolilo, y 2-tiazolilo.

ES 2 316 904 T3

La invención comprende también, tanto compuestos enriquecidos con estereoisómeros, de fórmula (I), así como también mezclas ópticamente no activas de compuestos de fórmula (I). Las mezclas ópticamente no activas de compuestos de fórmula (I) son particularmente mezclas racémicas, o en el caso de la existencia de mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas.

5

Son preferidos los compuestos enriquecidos en estereoisómeros de fórmula (I) los cuales presentan una pureza molar de estereoisómeros del 90% y más, con particular preferencia del 95% ó más y con mucha particular preferencia del 99% ó más. En el caso de compuestos de fórmula (I) que pueden aparecer en dos formas enantioméricas, se prefiere correspondientemente un ee del 80% ó más, con particular preferencia un ee del 90% ó más y con mucha particular preferencia un ee del 98% ó más. En una pureza molar de estereoisómeros del 99,5% y más, o respectivamente un conjunto de enantiómeros del 99% de ee, o más, se emplean también los conceptos de estereoisómeros puros o respectivamente, enantiómeros puros.

10

En el marco de la invención pueden combinarse entre sí, de cualquier manera, todas las definiciones de radicales, en general o en campos preferentes, parámetros e ilustraciones citados más arriba y los que se citan a continuación, es decir, también entre los correspondientes campos y campos preferentes.

15

Alquilo representa por ejemplo y de preferencia, radicales alquilo no ramificados, ramificados, cíclicos o acíclicos de 1 a 12 átomos de carbono, los cuales pueden estar sin substituir o por lo menos sustituidos parcialmente mediante flúor, cloro, o arilo sin substituir o substituido, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono. Con particular preferencia alquilo significa radicales alquilo de 1 a 12 átomos de carbono ramificados, cíclicos o acíclicos, que no están más sustituidos.

20

Arilo, significa por ejemplo radicales aromáticos carbocíclicos con 6 a 18 átomos de carbono estructurales, o radicales heteroaromáticos con 5 a 18 átomos de carbono estructurales, en los cuales ninguno, uno, dos o tres átomos de carbono estructurales por ciclo, aunque en el conjunto de la molécula por lo menos un átomo de carbono estructural puede estar substituido mediante heteroátomos, escogidos del grupo formado por nitrógeno, azufre u oxígeno. Además, los radicales aromáticos carbocíclicos o los radicales heteroaromáticos pueden estar sustituidos con hasta cinco iguales o diferentes substituyentes por ciclo, escogidos del grupo formado por hidroxilo, yodo, bromo, cloro, flúor, ciano, libres o protegidos, formilo, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono libre o protegido, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc.-butilo, ciclohexilo, n-hexilo, n-octilo o iso-octilo, arilo de 6 a 12 átomos de carbono, como por ejemplo, fenilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tri (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)siloxilo, como por ejemplo trimetilsiloxilo, trietilsiloxilo, y tri-n-butilsiloxilo.

25

30

Ejemplos de radicales aromáticos carbocíclicos con 6 a 18 átomos de carbono estructurales, son por ejemplo, el fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno o fluorenilo, radicales heteroaromáticos con 5 a 18 átomos de carbono estructurales, en los cuales ninguno, 1, 2 ó 3 átomos de carbono estructurales por ciclo, y en el conjunto de la molécula por lo menos un átomo de carbono estructural, pueden estar substituidos mediante heteroátomos escogidos del grupo formado por nitrógeno, azufre u oxígeno, son por ejemplo, el piridinilo, oxazolilo, tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, indolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tri-azolilo o quinolinilo.

35

40

Formilo protegido, representa en el marco de la invención un radical formilo, el cual está protegido mediante la introducción en un amina, acetal o una mezcla amina-acetal, en donde los amina, acetales y los aminaacetales mezclados pueden ser acíclicos o cíclicos.

45

Hidroxilo protegido, representa en el marco de la invención, un radical hidroxilo, el cual está protegido mediante la introducción en un acetal, carbonato, carbamato o carboxilato. Ejemplos de ello son la introducción en un aducto de tetrahidropirano, en un derivado de benciloxi-carbonilo, de aliloxicarbonilo o de un terc.-butiloxi-carbonilo.

50

A continuación se definen los campos preferentes para los compuestos de fórmula (I).

B representa de preferencia CHR¹, en donde R¹ representa hidrógeno o metilo.

55

R³ representa de preferencia, ciclohexilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, n-propoxicarbonilmetilo, iso-propoxicarbonilmetilo, n-butoxicarbonilmetilo y terc.-butilcarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 1-n-propoxicarboniletilo, 1-iso-propoxicarboniletilo, 1-n-butoxicarboniletilo y 1-terc.-butoxicarboniletilo.

60

En el caso de que R³ represente el radical del tipo B-COOR², este radical es de preferencia idéntico al segundo radical del tipo B-COOR².

65

R' y R'' representan, de preferencia independientemente entre sí, o con mayor preferencia, idénticos, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, fenilo, o-, m-, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-terc.-butilfenilo, 3,5-dimetilo-4-metoxifenilo, 3,5-di-terc.-butil-4-metilfenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluorfenilo, 2-, 3-furilo, 2-, 3-tiofenilo, 2-N-metilpirrolilo, N-metil-2-indolilo, y 2-tiazolilo.

ES 2 316 904 T3

Como compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) pueden citarse:

5 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarboniletoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina, (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxi-carbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclo-hexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexil-oxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(difenil)fosfina,

10 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarboniletoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxi-carbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonilmetoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi) bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina,

20 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxi-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonilmetoxi)-6'-(ciclo-hexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina,

25 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarboniletoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S) [5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-di-cloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina,

35 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfina, (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfina, (R) y (S)-[5,5' dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfina,

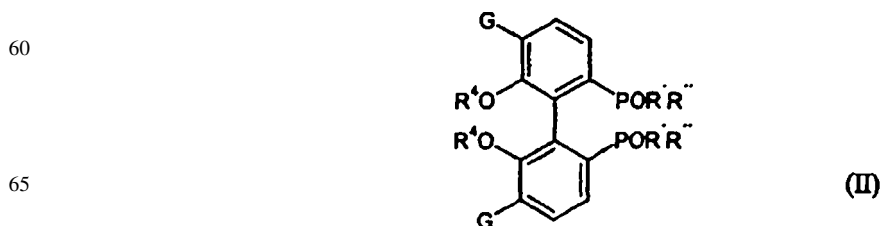
40 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-di-cloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina, así como (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina,

45 así como los compuestos análogos sin substituir en la posición 5,5', y en el caso de un centro estereógeno en los radicales unidos en la posición 6 y/o 6', también los correspondientes compuestos con la configuración (R)- y (S)- en los citados radicales.

50 Los compuestos según la invención de fórmula (I) pueden obtenerse por ejemplo, de manera que

55 • en un paso a)

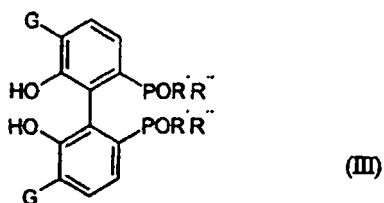
los compuestos de fórmula (II)



ES 2 316 904 T3

se transforman por escisión de los grupos éter, en los compuestos de fórmula (III),

5

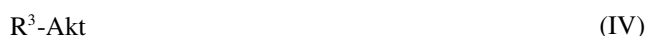


10

15 • en un paso b1)

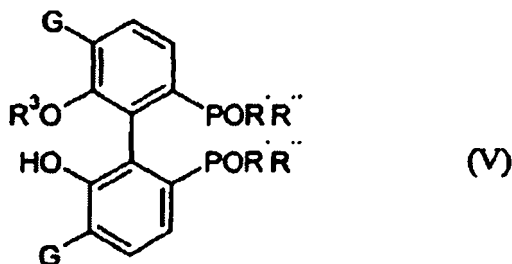
los compuestos de fórmula (III) por reacción con compuestos de fórmula (IV)

20



en presencia de una base, se transforman en los compuestos de fórmula (V),

25



30

35 • en un paso b2)

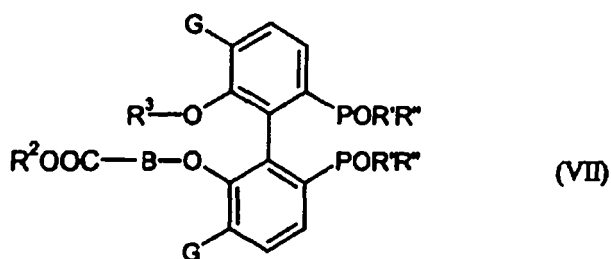
los compuestos de fórmula (V) por reacción con compuestos de fórmula (VI)

40



en presencia de una base, se transforman en los compuestos de fórmula (VII)

45



50

55

y en un paso c)

60 los compuestos de fórmula (VII) son reducidos a los compuestos de fórmula (I),

en donde en las citadas fórmulas, B, R², R³, G, R' y R'' tienen los mismos significados y campos preferidos, que los que ya fueron definidos más arriba para las fórmulas (I) y (II), y

65

Akt representa halógeno o un sulfonato, de preferencia, cloro o bromo, con particular preferencia, bromo, y

R⁴ en la fórmula (II), representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

ES 2 316 904 T3

Cuando los compuestos empleados de fórmulas (IV) y (VI) son idénticos, los pasos b1) y b2) se efectúan de preferencia naturalmente en una reacción.

5 En tanto ya no se emplean los compuestos enriquecidos con enantiómeros de fórmula (II) para la obtención de los compuestos de fórmula (I), se pueden separar de preferencia los compuestos de fórmula (VII), de manera de por si ya conocida, por ejemplo por reacción con un reactivo auxiliar quiral, o bien mediante cromatografía continua o discontinua, en el caso de los enantiómeros en un material de columna quiral, en los estereoisómeros.

10 La escisión éter, según el paso a) puede tener lugar por ejemplo de forma ya conocida, por reacción con BBr_3 y subsiguiente tratamiento con agua.

15 La reacción de los compuestos de fórmula (III) con compuestos de fórmula (IV) según el paso b1) así como la reacción de los compuestos de fórmula (V) con los compuestos de fórmula (VI) según el paso b2), se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico en presencia de bases.

Como disolventes son apropiados en particular los alcoholes, como por ejemplo el metanol, etanol, propanol, etilenglicol, o etilenglicolmonometiléter, y disolventes amidicos, como por ejemplo la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida o la N-metilpirrolidona, o mezclas de los disolventes citados.

20 Como bases, pueden emplearse por ejemplo compuestos alcalinos y alcalinotérreos, como óxidos, hidróxidos, carbonatos, o alcoholatos, por ejemplo pueden citarse el óxido de calcio, el hidróxido de sodio, el carbonato de potasio, o el etanolato de sodio. Es también posible emplear aminas como por ejemplo, la trietilamina o tributilamina, como bases.

25 La relación molar entre el compuesto empleado de fórmula (III) ó respectivamente (V), y el compuesto de fórmula (IV) ó respectivamente (VI), es de preferencia entre 1:1 y 1:1,5, respectivamente 1:2 y 1:10 en el caso de compuestos idénticos de fórmulas (IV) y (VI); entre otros, es suficiente también para una completa reacción un minúsculo exceso de compuestos de las fórmulas (IV) ó respectivamente (VI). La base se emplea de preferencia en por lo menos cantidades equivalentes para el compuesto de fórmulas (III) ó respectivamente (V). En el caso del empleo de bases insolubles en el disolvente, por ejemplo del carbonato de potasio en DMF, es conveniente emplear una cantidad cuatro a diez veces molar, y al mismo tiempo efectuar un fuerte mezclado de la suspensión.

30 La reacción según el paso b) puede efectuarse también en un sistema de dos fases, en donde como fase no acuosa se emplea un disolvente en el cual el producto obtenido de las fórmulas (V) ó respectivamente (VII) es principalmente soluble. Para ello es apropiado por ejemplo el diclorometano. Es conveniente en esta variante de la reacción, emplear catalizadores de transferencia de fases, como por ejemplo sales de amonio cuaternario o fosfina y sales de tetrabutilamonio. De preferencia son sales de tetrabutilamonio.

35 La temperatura de reacción en la reacción de los compuestos de fórmula (III) para la obtención de compuestos de fórmula (IV), puede estar por ejemplo en el margen de aproximadamente 20°C hasta 100°C, de preferencia en el margen de 20°C a 80°C. Análogamente sucede en la reacción de los compuestos de fórmula (V) para la obtención de los compuestos de la fórmula (VII).

40 La reducción de los compuestos de la fórmula (VII) en compuestos de fórmula (I), según el paso c), se efectúa de preferencia según métodos de por sí ya conocidos, por ejemplo mediante la reacción con triclorosilano en disolventes inertes como el tolueno o el xilol y en presencia de aminas terciarias como la tri-n-butilamina a temperatura de reflujo, (ver por ejemplo, EP-A 328 132, EP-A 749 973 así como EP-A 926 152).

45 En principio, es también posible, en primer lugar la reacción de los compuestos de fórmula (III) con los compuestos de fórmula (VI) y la subsiguiente reacción con los compuestos de fórmula (IV).

50 El procedimiento descrito para la obtención de compuestos de fórmula (VII) y (I) está igualmente comprendido por la invención, como los compuestos de fórmula (I) forzosamente necesarios para la obtención de los compuestos de las fórmulas (V) y (VII) y tanto en forma de sus estereoisómeros puros como también en cualesquiera mezclas de los mismos, como en particular la mezcla de racémicos.

Como compuestos de la fórmula (VII) pueden citarse:

60 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-fenil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonilmetoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfinóxido, (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfinóxido,

65 (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-ciclohexil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-

ES 2 316 904 T3

(R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(1-metoxicarbonil-etoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-3,5-di-terc.-butilfenil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6(metoxicarbonil-metoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.butilfenil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(1-etoxi-carbonil-etoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfinóxido, (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfinóxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-ciclohexiloxi-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-3,5-di-tert.-butilfenil)fosfinóxido,

(R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(1-metoxicarbonil-etoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-4-fluorfenil)fosfin-óxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfin-óxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(1-etoxicarbonil-etoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-4-fluorfenil)fosfin-óxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfin-óxido, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-ciclohexiloxi-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]bis[(di-4-fluorfenil)fosfinóxido,

así como los análogos de los compuestos no substituidos en la posición 5,5', y en el caso de un centro estereógeno en los radicales unidos en la posición 6 y/o 6', también los correspondientes compuestos configurados (R) y (S) en los citados radicales.

Los compuestos de fórmula (I), de preferencia en forma enriquecida en estereoisómeros, son apropiados en particular como ligandos para la obtención de complejos de metales de transición, los cuales pueden emplearse como catalizadores para el procedimiento para la obtención de los compuestos enriquecidos con enantiómeros.

Los campos de preferencia para los compuestos de fórmula (I) sirven a continuación de la misma manera como se ha descrito más arriba.

A este respecto, la invención comprende tanto los compuestos de fórmula (I) que contienen complejos de metales de transición, como también los catalizadores que contienen complejos de metales de transición según la invención.

Los complejos de metales de transición preferidos son aquellos que pueden obtenerse por reacción de los compuestos de fórmula (I) en presencia de compuestos de metales de transición.

Los compuestos de metales de transición preferidos son los compuestos de rodio, iridio, rutenio, paladio y níquel, de los cuales el rodio, iridio y rutenio son los más preferidos.

Los compuestos de metales de transición preferidos, son por ejemplo los de fórmula (VIIIa).



en donde

M representa rutenio, rodio, iridio, y

Y¹ representa cloruro, bromuro, acetato, nitrato, metansulfonato y trifluormetansulfonato, o acetilacetato y

o compuestos de metales de transición de fórmula (VIIIb)



en la cual

M representa rutenio, rodio, iridio, y

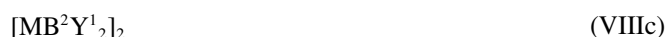
Y² representa cloruro, bromuro, acetato, metansulfonato, trifluormetansulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato perclorato, hexafluorantimonato, tetra(bis-3,5-trifluorometilfenil)borato o tetrafenilborato, y

p representa rodio, y 1 representa iridio, y 2 representa rutenio,

B¹ representa cada vez, un alqueno de 2 a 12 átomos de carbono, como por ejemplo etileno o cicloocteno, o un nitrilo como por ejemplo acetonitrilo, benzonitrilo o bencilnitrilo, o

B¹₂ conjuntamente, representa un dieno de 4 a 12 átomos de carbono, como por ejemplo el norbornadieno, ó el 1,5-ciclooctadieno,

o compuestos de metales de transición de fórmula (VIIIc)



ES 2 316 904 T3

en la cual

M representa rutenio, y

5 B² representa un radical arilo como por ejemplo cimol, mesitilo, fenilo o ciclooctadieno, norbornadieno o metilalilo,

o compuestos de metales de transición de fórmula (VIII d)

10
$$\text{Me}_3[\text{M}(\text{Y}^3)_4] \quad (\text{VIII d}),$$

en donde

15 M representa iridio o rodio, y

Y³ representa cloruro o bromuro, y

Me representa litio, sodio, potasio, amonio o amonio orgánico, y

20 o compuestos de metales de transición de fórmula (VIII e)

$$[\text{M}(\text{B}^3)_2]\text{An} \quad (\text{VIII e}),$$

25 en donde

M representa iridio o rodio, y

30 B³ representa un dieno de 4 a 12 átomos de carbono, como por ejemplo el norbornadieno ó el 1,5-ciclooctadieno,

An representa un anión no coordinado o débilmente coordinado, como por ejemplo el metansulfonato, trifluorometansulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato, perclorato, hexafluorantimonato, tetra (bis-3,5-trifluorometilfenil) borato, o tetrafenilborato.

35 Además, son preferidos como compuestos de metales de transición, el ciclopentadienil₂Ru, Rh(acac)(CO)₂, Ir(piridin)₂ (1,5-ciclooctadieno) o complejos de varios núcleos puenteados como por ejemplo [Rh(1,5-ciclooctadien)Cl]₂ y [Rh(1,5-ciclooctadien)Br]₂, [Rh(Eten)₂Cl]₂, [Rh(cicloocten)₂Cl]₂, [Ir(1,5-ciclooctadien)Cl]₂ y [Ir(1,5-ciclooctadien)Br]₂, [Ir(Ethen)₂Cl]₂, y [Ir(cicloocten)₂Cl]₂.

40 Con muy particular preferencia se emplean como compuestos de metales de transición:

[Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)₂Br], [Rh(cod)₂C10₄], [Rh(cod)₂BF₄], [Rh(cod)₂PF₆], [Rh(cod)₂OTf], [Rh(cod)₂BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenil)] [Rh(cod)₂SbF₆], RuCl₂(cod), [(cimol)RuCl₂]₂, [(benzol)RuCl₂]₂, [(mesitil)RuCl₂]₂, [(cimol)RuBr₂]₂, [(cimol)RuI₂]₂, [(cimol)Ru(BF₄)₂]₂, [(cimol)Ru(PF₆)₂]₂, [(cimol)Ru(BAr₄)₂]₂, (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenil), [(cimol)Ru(SbF₆)₂]₂, [Ir(cod)₂Cl]₂, [Ir(cod)₂PF₆], [Ir(cod)₂C10₄], [Ir(cod)₂SbF₆], [Ir(cod)₂BF₄], [Ir(cod)₂OTf], [Ir(cod)₂BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenil)] RuCl₃, RhCl₃, [Rh(nbd)Cl]₂, [Rh(nbd)₂Br], [Rh(nbd)₂Cl]₂O₄, [Rh(nbd)₂BF₄], [Rh(nbd)₂PF₆], [Rh(nbd)₂OTf], [Rh(nbd)₂BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenil)] [Rh(nbd)₂SbF₆], RuCl₂(nbd), [Ir(nbd)₂PF₆], [Ir(nbd)₂C10₄], [Ir(nbd)₂SbF₆], [Ir(nbd)₂BF₄], [Ir(nbd)₂OTf], [Ir(nbd)₂BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenil)], Ir(piridin(nbd)), RuCl₃, [Ru(DMSO)₄Cl]₂, [Ru(CH₃CN)₄Cl]₂, [Ru(PhCN)₄Cl]₂, [Ru(cod)Cl]₂, [Ru(cod)(metalil)₂] y [Ru(acetilacetato)₃].

Son particularmente preferidos los complejos de metales de transición de fórmulas (VIII a, b, c)

55
$$[\text{M}(\text{I})\text{Hal}]_2 \quad (\text{IX a})$$

$$[\text{M}(\text{cod})(\text{I})]\text{An} \quad (\text{IX b})$$

60
$$[\text{M}(\text{nbd})(\text{I})]\text{An} \quad (\text{IX c})$$

en los cuales

M representa rodio o iridio, y

65 Hal representa cloruro, bromuro o yoduro, y

(I) representa un compuesto de fórmula (I), y

ES 2 316 904 T3

An representa un anión no coordinado o ligeramente coordinado como por ejemplo metansulfonato, trifluormetansulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato perclorato, hexafluorantimonato, tetra(bis-3,5-trifluorometilfenil)borato o tetrafenilborato, y

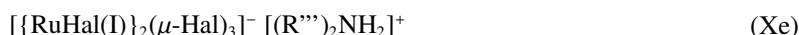
5 Compuestos de fórmulas (Xa, b, c, d, e, f)



10



15



en los cuales,

20

Hal representa cloruro, bromuro o yoduro, y

(I) representa un compuesto de fórmula (I), y

25

An representa un anión no coordinado o ligeramente coordinado, como por ejemplo metansulfonato, trifluormetansulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato, perclorato, hexafluorantimonato, tetra(bis-3,5-trifluorometilfenil)borato o tetrafenilborato, y

R''' significa cada vez, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

30

diamina significa 1,2-diaminas quirales, las cuales se escogen de preferencia del grupo (S,S) y (R,R)-1,2-difenil-etilen-diamina y (R)- ó (S)-1,1-bis-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butandiamina y

35

AR representa un ligando areno, el cual de preferencia se escoge del grupo formado por benzol, p-cimol o mesitileno.

40

La obtención de estos tipos de complejos es en principio conocida, y es posible por ejemplo de forma análoga a Chemistry Letters, 1851, 1989; J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213 (IXa,b,c); J. Chem. Soc., Chem. Commun., 922, 1985 (Xa,b,c,d), EP-A 945 457 (Xe) y Pure Appl. Chem., Vol. 71,8,1493-1501, 1999 (Xf).

Los complejos de metales de transición y catalizadores según la inversión, son apropiados en particular para emplear en un procedimiento para la obtención catalizada por metales de transición de compuestos enriquecidos con enantioméros, y para la isomerización de enlaces dobles C=C, lo cual está igualmente comprendido en la invención.

45

A este respecto pueden emplearse tanto los complejos de metales de transición aislados como por ejemplo los de las fórmulas (IXa-c) y (Xa-e), como también los complejos de metales de transición obtenidos *in situ*, de los cuales se prefieren los últimos.

50

De preferencia se emplean los complejos de metales de transición y catalizadores para hidrogenaciones asimétricas. Las hidrogenaciones asimétricas preferidas son por ejemplo las hidrogenaciones de uniones C=C proquirales, como por ejemplo enaminas proquirales, olefinas, enoléteres, enlaces C=O, como por ejemplo cetonas proquirales y enlaces C=N, como por ejemplo iminas proquirales. Hidrogenaciones asimétricas particularmente preferidas son las hidrogenaciones de cetonas proquirales como en particular los alfa- y beta-cetoésteres como por ejemplo el éster acetoacético o el ester cloro-acético.

55

La cantidad del compuesto de metal de transición empleado o el complejo de metal de transición empleado puede ser por ejemplo del 0,001 al 5% molar, referido al sustrato empleado, de preferencia del 0,01 al 2% molar.

60

Los compuestos obtenibles según la invención enriquecidos con enantiómeros, son apropiados en particular para la obtención de productos agroquímicos, farmacéuticos o productos intermedios de los mismos.

La ventaja de la presente invención, es que con ayuda de los catalizadores según la invención pueden lograrse enantioselectividades y actividades, que hasta hoy con catalizadores semejantes, no se lograban.

65

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *Obtención del (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-didihidroxi-difenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfinóxido)*

En una solución de 8 g de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfinóxido), en 160 ml de cloruro de metileno secado con CaH_2 , la cual se había enfriado a -78°C en un recipiente con agitación en ausencia de humedad, se añadió gota a gota 3,4 ml de BBr_3 (= 8,77 g), con agitación y se mantuvo la mezcla de reacción 10 hora a esta temperatura. A continuación se dejó que la temperatura en el intervalo de 2 horas subiera a la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura otras 24 horas. A continuación, enfriando con hielo y con una buena agitación en el intervalo de 1 hora se añadió gota a gota un total de 50 ml de agua, seguidamente se separó por destilación el cloruro de metileno y después de añadir otros 110 ml de agua se mantuvo durante 6 horas agitando a 80°C . Después de enfriar a temperatura ambiente se aspiró el precipitado que se había formado, mediante un filtro de fritada de vidrio, se enjuagó con 100 ml de agua, y a continuación con 200 ml de cloruro de metileno con una fuerte agitación. Después de 15 secar el productor residual, se obtuvieron 6,3 g (= 82% del valor teórico) de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-didihidroxi-difenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfinóxido) puro. P.f. $236-237^\circ\text{C}$.

Ejemplo 2a

20 *Obtención del (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinóxido)*

5 g (7,6 mmoles) del producto obtenido según el ejemplo 1, se mezclaron fuertemente junto con 12,6 g (91,6 mmoles) de carbonato de potasio, en 150 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente durante una hora, empleando un agitador rápido. A continuación se añadieron 4,67 g (30,4 mmoles) del ester metílico del ácido bromacético, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación otras 36 horas más, a temperatura ambiente. Seguidamente se filtró la mezcla, del filtrado obtenido se separó el disolvente por destilación al vacío en el evaporador por rotación, y al residuo se disolvió en 100 ml de diclorometano. Esta solución se filtró a través de 20 g de silicagel, y a continuación se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvieron 5,61 g (92% del valor teórico) del (S)-enantiómero del compuesto deseado. P.f.: 30 $69^\circ\text{C}-72^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = +19^\circ$ (c = 1, CHCl_3).

Ejemplo 2b

35 *Obtención del (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinóxido)*

Se mezclaron fuertemente 0,25 g (0,38 mmoles) del producto obtenido según el ejemplo 1, junto con 0,21 g (1,52 mmoles) de carbonato de potasio en 5 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente durante una hora, empleando un agitador de gran velocidad. A continuación se añadieron 0,127 g (1,52 mmoles) del ester etílico del ácido bromacético y se mantuvo la mezcla de reacción agitando durante 8 horas más a 80°C . A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró, y del filtrado obtenido se separó por destilación al vacío el disolvente en un evaporador por rotación. El producto en crudo obtenido se purificó mediante cromatografía (silicagel Merck tipo 9385, eluyente: hexano/acetato de etilo/metanol, 2:3:0,5). Se obtuvieron 0,248 g de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfinóxido) puro, P.f. 148°C ; $[\alpha]_{\text{D}} = 24,1^\circ$ (c=1, CHCl_3).

45 Ejemplo 3

Obtención del (S)-[6-ciclohexiloxi-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfinóxido) y (S)-[6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinóxido)

50 Ejemplo 3a

2,6 g (4,43 mmoles) de (S)-[6,6'-dihidroxi-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinóxido), el cual puede obtenerse de forma completamente análoga al compuesto del ejemplo 1, 2,44 g (17,72 mmoles) de carbonato de potasio y 2,71 g (17,7 mmoles) de bromuro de ciclohexilo, se mezclaron en 30 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 55 48 horas con fuerte agitación. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el filtrado se concentró al vacío en un evaporador de rotación. El producto obtenido se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez, la solución se filtró a través de silicagel y se concentró. Se obtuvieron 3,2 g (93% del valor teórico) de (S)-[6-ciclohexiloxi-6'-hidroxi-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinóxido) puro, P.f.: $91^\circ\text{C}-92^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = -35,2^\circ$ (c=1, CHCl_3).

60 Ejemplo 3b

0,48 g (0,718 mmoles) del producto obtenido según el ejemplo 3a, 0,198 g (1,43 mmoles) de carbonato de potasio, y 0,218 g (1,43 mmoles) del ester metílico del ácido bromacético, se mezclaron en 7 ml de dimetilformamida a 80°C durante 6 horas con fuerte agitación. La mezcla de reacción obtenida se operó de forma análoga al ejemplo 65 3a, y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía (silicagel Merck tipo 9385, eluyente: acetato de etilo/metanol/agua, 75: 5:1). Se obtuvieron 340 mg (64% del valor teórico) del (S)-enantiómero del compuesto deseado, puro. P.f.: $104^\circ\text{C}-106^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} = -68,1^\circ$ (c = 1, CHCl_3).

ES 2 316 904 T3

Ejemplo 4

Obtención del (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinóxido)

5 0,25 g (0,38 mmoles) del compuesto del ejemplo 1, 0,21 g (1,52 mmoles) de carbonato de potasio, y 0,253 g (0,152 mmoles) de 2-ester metílico del ácido 2-bromopropiónico racémico, se mezclaron en 5 ml de dimetilformamida a 80°C durante 6 horas, agitando fuertemente.

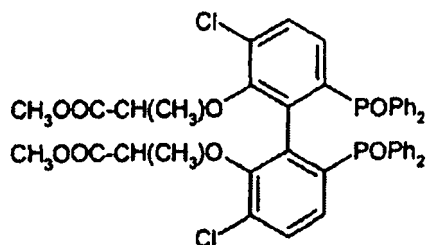
10 A continuación se operó análogamente al ejemplo 3b, y la mezcla de los productos de reacción se separó mediante cromatografía.

Se obtuvieron 2 estereoisómeros puros de la siguiente fórmula:

15 94 mg, P.f.: 201°C-202°C, $[\alpha]_D = -32,9^\circ$ (c = 0,8, CHCl₃), [enantiómeros (S)(R,R) ó (S)(S,S)]

55 mg, P.f.: 108°C-110°C, $[\alpha]_D = -36,7^\circ$ (c = 0,8, CHCl₃), [enantiómeros (S) (R, S)], y

75 mg de una mezcla de ambos estereoisómeros.



Ejemplo 5

35 *Obtención de la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina)*

40 El fosfinóxido del ejemplo 2a (0,686 g, 0,86 mmoles) se mezcló con xilol (18 ml) en atmósfera de argón, la mezcla resultante se mezcló en primer lugar con tri-(n-butil)amina (3,5 ml, 15 mmoles) y triclorosilano (1,5 ml, 15 mmoles), y a continuación se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar, se agitó brevemente con solución de NaOH (30%, 15 ml) desgasificada, se añadieron 25 ml de agua desgasificada, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 3 veces con éter metil-terc.-butílico (10 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavaron en primer lugar con sal común saturada, y a continuación se secaron con MgSO₄. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y se obtuvo el producto como un polvo incoloro.

45 Rendimiento: 95% del valor teórico.

P³¹-RMN: -13,4 ppm.

50 Ejemplo 6

Obtención de la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina)

55 El fosfinóxido del ejemplo 2b se redujo completamente, análogamente al ejemplo 5 y se obtuvo con un rendimiento del 92%.

Ejemplo 7

60 *Obtención de la (S)-[6-(metoxicarbonilmetoxi)-6'-(ciclo-hexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina)*

El fosfinóxido del ejemplo 3b se redujo completamente, análogamente al ejemplo 5 y se obtuvo con un rendimiento del 91%.

65

ES 2 316 904 T3

Ejemplo 8

Obtención de la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina)

5 El fosfinóxido del ejemplo 4 se redujo completamente, análogamente al ejemplo 5 y se obtuvo con un rendimiento del 94%.

Hidrogenación selectiva de los enantiómeros del éster metílico del ácido acetoacético (S2)

10

Ejemplo 11

15 Se mezclaron (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis-(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina) (5,3 mg, 0,02 moles %) del ejemplo 5, RuCl₃ (1,4 mg, 0,01 moles %) y 4 g de S2, en etanol (10 ml), y la mezcla se calentó con una presión de hidrógeno de 90 bars durante 1 hora a 80°C. Después de este tiempo se determinó un conjunto de enantiómeros del producto del 97,8% de ee.

Ejemplo 12

20

(S)-[6-(metoxicarbonilmetoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina) (4,9 mg, 0,02 moles %) del ejemplo 7, RuCl₃ (1,4 mg, 0,01 moles-%) y 4 g de S2, se mezclaron en etanol (10 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora a una presión de hidrógeno de 90 bars. Después de este tiempo se determinó el conjunto de enantiómeros del producto, en un 97,4% de ee.

25

Ejemplo 13

(Para comparación)

30

(S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (4,5 mg, 0,02 moles %), RuCl₃ (1,4 mg, 0,01 moles-%) y 4 g de S2, se mezclaron en etanol (10 ml) y se calentaron a 80°C durante una hora a una presión de hidrógeno de 90 bars. Después de este tiempo se determinó un conjunto de enantiómeros del producto en un 96,4% de ee.

35

40

45

50

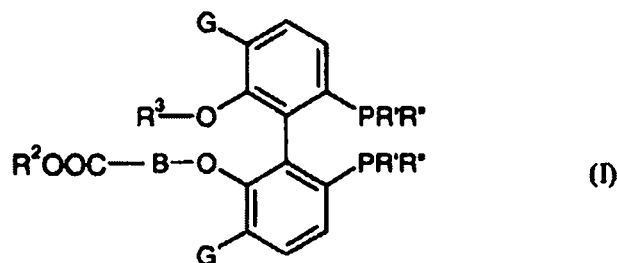
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I),



en la cual

B representa CHR¹, en donde R¹ significa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R² representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o terc.-butilo y

R³ representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó B-COOR², y

G representa cloro o hidrógeno

R' y R'' representan cada uno de ellos, independientemente entre sí, o idénticos entre sí, alquilo de 3 a 8 átomos de carbono o arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está sin sustituir o substituido con radicales, una o varias veces, escogidos del grupo formado por cloro, flúor, ciano, fenilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, con particular preferencia para el ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, fenilo, o-, m-, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-terc.-butilfenilo, 3,5-dimetil-4-metoxifenilo, 3,5-di-terc.-butil-4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorfenilo, 2-, 3-furilo, 2-, 3-tiofenilo, 2-N-metil-pirrolilo, N-metil-2-indolilo, y 2-tiazolilo.

2. Los siguientes compuestos según la reivindicación 1:

(R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(i-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(difenil)fosfina, (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexil-oxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-fenil)fosfina,

(R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclo-hexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-ciclo-hexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(dicro-hexil)fosfina,

(R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxi-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'bis(1-etoxi-carbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert. butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-di-cloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butil-4-metoxifenil)fosfina,

(R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxi-carbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclo-hexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-etoxicarbonil-metoxi)-6'(ciclohexil-oxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina,

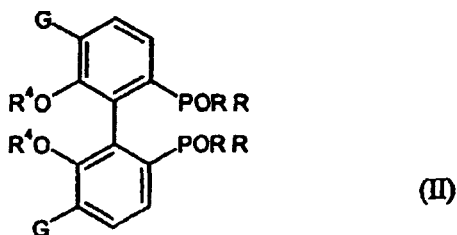
ES 2 316 904 T3

- (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[di-3,5-di-terc.-butilfenil-fofina, (R) y (S)-5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[di-3,5-di-terc.-butilfenil)fofina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-terc.butilfenil)fofina, (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-terc.butilfenil)fofina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-terc.-butilfenil)fofina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-terc.-butilfenil)fofina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis (1-metoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fofina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-etoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fofina,
- (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(metoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fofina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(1-etoxicarbonil-metoxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fofina, (R)- y (S) [5,5'-dicloro-6-(metoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexiloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fofina, así como (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6-(etoxicarbonil-metoxi)-6'-(ciclohexil-oxi)bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fofina,
- así como los compuestos análogos sin substituir en la posición 5,5' y en el caso de un centro estereógeno en los radicales unidos en la posición 6 y/o 6', también los correspondientes compuestos configurados (R)- y (S)- en los citados radicales.

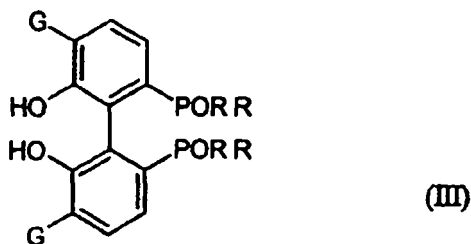
3. Procedimiento para la obtención de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque

- en un paso a)

los compuestos de fórmula (II)



se transforman por escisión de los grupos éter, en los compuestos de fórmula (III),

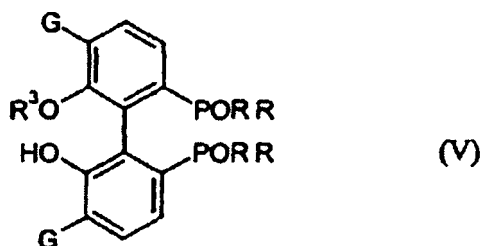


- en un paso b1)

los compuestos de fórmula (III) por reacción con compuestos de fórmula (IV)



en presencia de una base, se transforman en los compuestos de fórmula (V),



- en un paso b2)

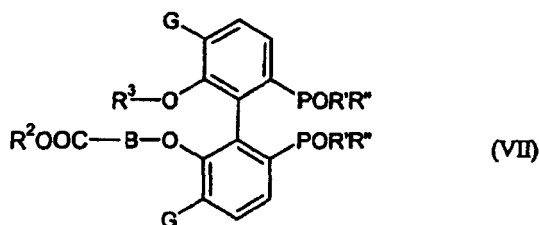
los compuestos de fórmula (V) por reacción con compuestos de fórmula (VI)



en presencia de una base, se transforman en los compuestos de fórmula (VII)

10

15



20

y en un paso c),

25

los compuestos de fórmula (VII) son reducidos a los compuestos de fórmula (I),

en donde en las citadas fórmulas, B, R², R³, G, R' y R'' tienen los mismos significados que los que ya fueron definidos más arriba para la fórmula (I) en la reivindicación 1, y

30

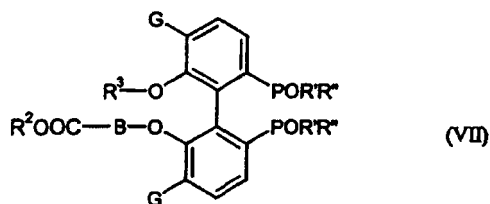
Akt representa halógeno o un sulfonato, y

R⁴ en la fórmula (II), representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

35

4. Compuestos de fórmula (VII)

40



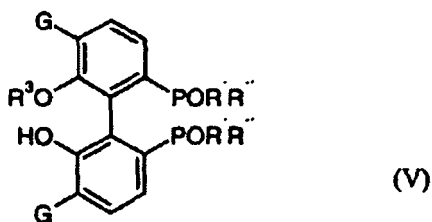
45

en donde B, R², R³, G, R' y R'' tienen los mismos significados que se han definido para la fórmula (I) de la reivindicación 1.

50

5. Compuestos de fórmula (V)

55



60

en donde R³, G, R' y R'', tienen los mismos significados que fueron definidos para la fórmula (I) de la reivindicación 1.

65

6. Complejos de metales de transición que contienen compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1.

ES 2 316 904 T3

7. Catalizadores que contienen complejos de metales de transición según la reivindicación 6.

8. Procedimiento para la obtención catalizada por metales de transición de compuestos enriquecidos con enantiómeros, **caracterizado** porque como catalizadores se emplean los catalizadores según la reivindicación 7.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65