



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 060**

51 Int. Cl.:
C07F 17/02 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07B 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06700701 .3**
96 Fecha de presentación : **13.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1844061**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **Fosfinas quirales de fósforo, basadas en metallocenos.**

30 Prioridad: **14.01.2005 GB 0500702**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2010

73 Titular/es: **Solvias AG.**
Klybeckstrasse 191
4057 Basel, CH

72 Inventor/es: **Chen, Weiping;**
Whittall, John y
Mccormack, Peter

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

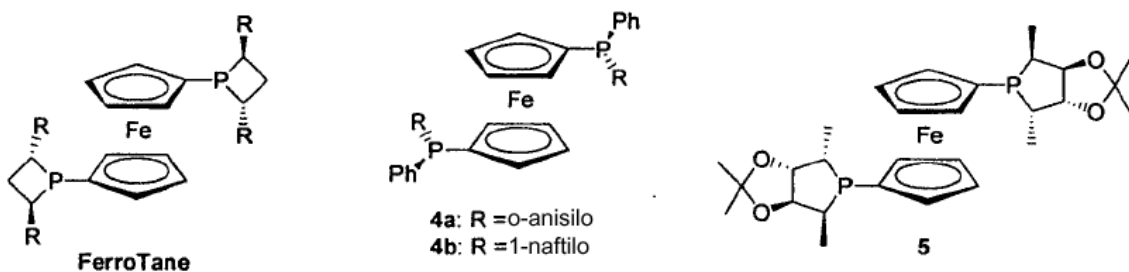
Fosfinas quirales de fósforo, basadas en metallocenos

Descripción

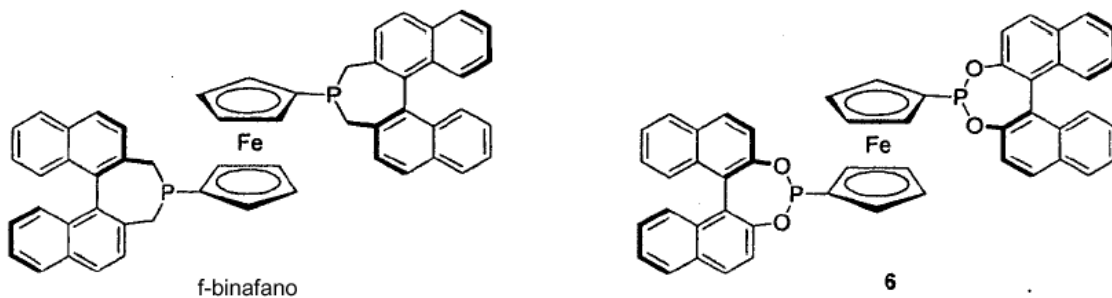
5 Esta invención se refiere a nuevos ligandos fosfina o arsina quirales basados en metallocenos y a métodos para su obtención. Además, esta invención se refiere a complejos de metal-ligando, que pueden utilizarse como catalizadores o precatalizadores para reacciones de transformación asimétrica
10 destinadas a generar productos de un exceso enantiomérico (e.e.) elevado. Dentro del alcance de esta invención están comprendidas también las arsinas de estructuras similares.

Ciertos ligandos difosfina ya conocidos presentan quiralidad solamente en los átomos de fósforo:

15



20



Marinetti¹⁵ y Burk¹⁶ han publicado de manera independiente la síntesis de 1,1'-bis(fosfetano)ferrocenos quirales
25 (FerroTANE). El FerroTANE¹⁷ se ha aplicado con éxito en la

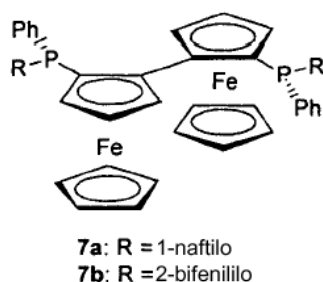
hidrogenación catalizada con Rh de itaconatos y de (E)- β -(acilamino)-acrilatos¹⁷.

Mezzetti¹⁸ y van Leeuwen¹⁹ han publicado de manera independiente las ferrocenil-bisfosfinas P-quirales 4a y 4b. Estos dos ligandos poseen excelentes enantioselectividades (e.e. de hasta el 99 %) para la hidrogenación asimétrica de los derivados de α -deshidroaminoácidos.

Zhang²⁰ ha descrito un ligando 1,1'-bis(fosfolanil)-ferroceno 5 con sustituyentes cetales en las posiciones 3 y 4. Este ligando posee excelentes enantioselectividades en la hidrogenación de derivados β -deshidroaminoácidos. Los grupos cetal del ligando son importantes para lograr una enantioselectividad elevada, ya que el ligando correspondiente sin grupos cetal proporciona solamente e.e. moderados. Zhang²¹ ha desarrollado también un ligando 1,1'-bis(dinaftofosfepinil)-ferroceno, el f-binafano, que se ha aplicado con éxito en la hidrogenación catalizada con Ir de aril-iminas acíclicas.

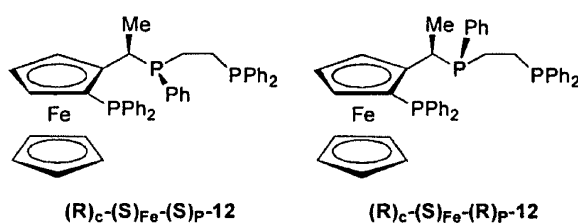
Reetz²² ha desarrollado un ligando bisfosfonito 6 basado en ferroceno, derivado de binaftol, que posee excelentes reactividades y enantioselectividades en la hidrogenación catalizada con Rh de itaconatos y de derivados α -deshidroaminoácidos.

Otro grupo de ligandos conocidos presenta tanto quiralidad planar como quiralidad de fósforo:



5 Van Leeuwen²³ ha descrito bisfosfinas basadas en ferrocenos que combinan la quiralidad planar y la quiralidad de fósforo 7a y 7b. Estos dos ligandos presentan excelentes enantioselectividades (e.e. de hasta el 99%) para las alquilaciones alílicas asimétricas.

10 Más recientemente, Togni²⁴ ha descrito el primer ligando de fosfina 12 basado en ferroceno tridentado, que combina la quiralidad planar, de fósforo y de carbono:



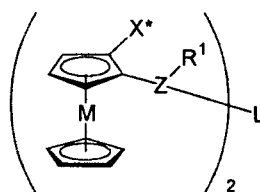
15 Hemos publicado previamente nuevos grupos de ligandos de fosfina y de arsina quirales y procesos para su obtención y estos se han descrito en las solicitudes pendientes afines, publicadas con los números WO-A-2005/068477 y WO-A-2005/068478.

20 Oohara y col. (Tetrahedron: Asymmetry 14, 2171-2175, 2003, han descrito el (S,S)-1,2-bis[(ferrocenil)metilfosfino]etano que se obtiene a través de compuestos intermedios fosfina-borano y el uso de este ligando para la hidrogenación asimétrica catalizada con rodio de derivados deshidro-

aminoácidos y para la alquilación alílica asimétrica catalizada con paladio del acetato de 1,3-difenil-2-propenilo.

Sería ventajoso diseñar ligandos de bisfosfina quirales mejorados para el uso en la catálisis enantioselectiva.

5 Según la presente invención se proporciona un ligando fosfina o arsina basado en un metalloceno para el uso en la catálisis enantioselectiva, dicho ligando tiene la fórmula:



en la que:

10 M es un metal;

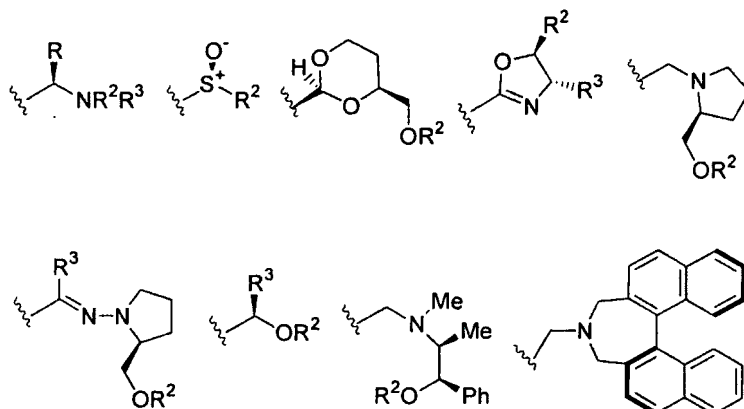
Z es P o As;

L es un engarce apropiado;

R¹ se elige entre alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin sustituir, alcoxi, alquilamino, cicloalquilo
 15 sustituido o sin sustituir, cicloalcoxi sustituido o sin sustituir, cicloalquilamino sustituido o sin sustituir, arilo carbocíclico sustituido o sin sustituir, ariloxi carbocíclico sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, arilamino
 20 carbocíclico sustituido o sin sustituir y heteroarilamino sustituido o sin sustituir, en los que el o cada heteroátomo se elige con independencia entre azufre, nitrógeno y oxígeno;

y

X* se elige entre:



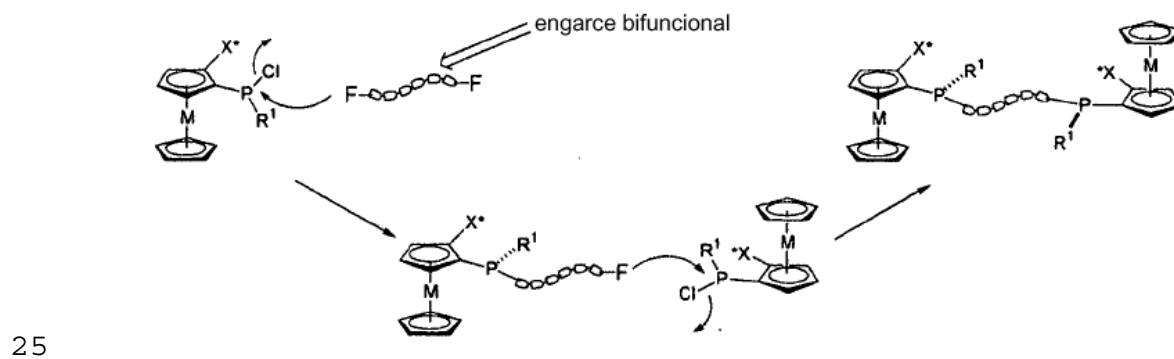
en las que R , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre al-
 quilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin susti-
 5 tuir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo carbocí-
 clico sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o
 sin sustituir, en los que el o cada heteroátomo se elige con
 independencia entre azufre, nitrógeno y oxígeno.

Los grupos R^2 y R^3 pueden estar sustituidos el uno por
 10 el otro, formando juntos un sistema heterocíclico opcional-
 mente sustituido.

M es con preferencia Fe , aunque el Ru puede ser otro M
 preferido.

L contiene con preferencia un resto difuncional que
 15 tiene la capacidad de cada grupo funcional de unirse al fós-
 foro o al arsénico, según el caso. En general, el engarce (L ,
 "linker") se derivará de un compuesto funcional, en particu-
 lar un compuesto que tenga por lo menos dos grupos funciona-
 les capaces de unirse al fósforo o al arsénico, según el ca-
 20 so. El compuesto difuncional puede contener de modo conve-
 niente un compuesto que puede di-litiarse o hacerse reaccio-
 nar para formar un di-reactivo de Grignard o tratarse de otra
 manera para formar un reactivo dianiónico, que después se

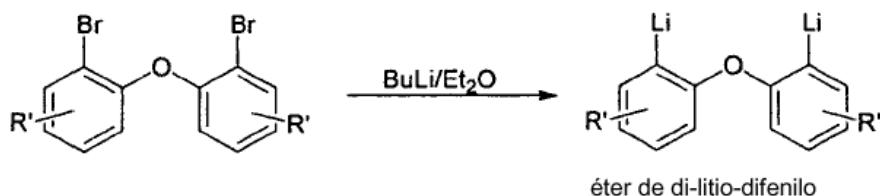
combina directamente con fósforo o arsénico, de manera diastereoselectiva para formar un centro de fósforo o arsénico quiral, según el caso. En este caso, un primer componente aniónico del reactivo dianiónico puede combinarse con un sustituyente de fósforo (o arsénico) existente en un compuesto previo del primer ligando según la invención y un segundo componente aniónico del reactivo dianiónico puede combinarse de nuevo de manera diastereoselectiva con un sustituyente de fósforo (o arsénico) existente en un compuesto previo del segundo ligando para formar de nuevo un centro quiral de fósforo (o de arsénico) según la invención (los compuestos previos del primer y del segundo ligando son iguales entre sí) para conectar y unir entre sí los compuestos previos del primero y del segundo ligando mediante un engarce. En general se aportará un grupo saliente, por ejemplo un haluro, a los sustituyentes de fósforo (o arsénico) de los compuestos previos de los ligandos primero y segundo, dicho grupo saliente saldrá en el momento de la combinación del componente aniónico con el sustituyente de fósforo (o arsénico). El siguiente esquema es ilustrativo de este proceso:



Por ejemplo, L puede elegirse entre ferroceno y otros metallocenos, éteres de difenilo, xantenos, 2,3-benzotiofeno,

1,2-benceno, succinimidas, anhídridos cíclicos y muchos compuestos más. De modo conveniente, aunque no forzoso, tales engarces dianiónicos pueden estar formados por un compuesto previo di-halógeno, p.ej.

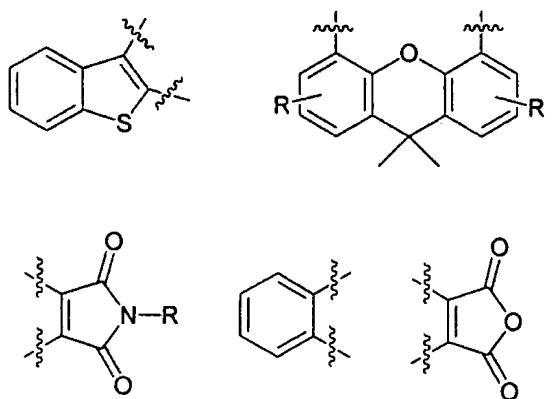
5



en los que R' significa cualquier número apropiado de uno o más sustituyentes apropiados.

10

Otros engarces dianiónicos apropiados pueden representarse del modo siguiente:



Sin embargo, el ferroceno y otros metallocenos pueden elegirse también para el uso como engarces según la invención y existen muchos otros restos apropiados, que también podrían elegirse.

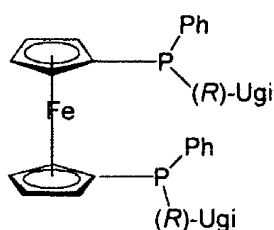
Los R¹ preferidos incluyen a los grupos fenilo, metilo, ciclohexilo y t-butilo.

20

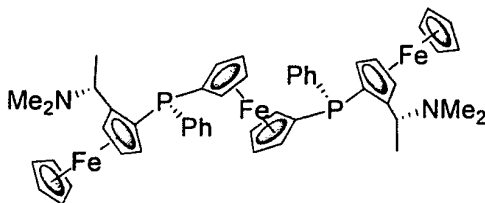
Los R² y R³ preferidos incluyen, con independencia, los grupos metilo, etilo, isopropilo y t-butilo. Además, el R² y el R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo una morfolina, pirrolidina, piperidina o derivados de las mismas.

Ciertos ligandos de la invención se derivan de una amina de Ugi y un ligando preferido según la invención (en el que el engarce dianiónico es el ferroceno) puede representarse del modo siguiente:

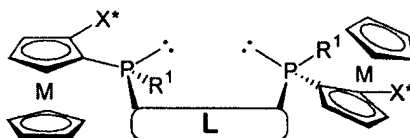


El mismo ligando preferido, con los grupos amina de Ugi puede representarse de forma completa del modo siguiente:



La invención se refiere también a los enantiómeros y diastereómeros de los ligandos recién descritos.

Los ligandos según la invención pueden representarse también del modo siguiente:

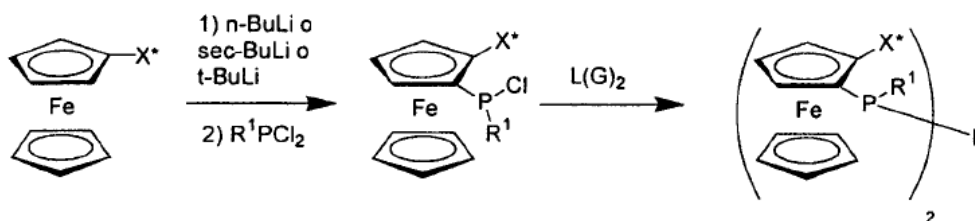


en la que M, L, R^1 y X^* tienen los significados definidos anteriormente, y en la que el fósforo puede haberse sustituido, si se desea, por lo menos parcialmente por arsénico.

El ligando de la invención presenta quiralidad en el átomo de fósforo (o arsénico). Con preferencia, la configuración quiral de los sustituyentes fósforo (o arsénico) de los extremos opuestos de la molécula del engarce es la misma.

Se proporciona también según la invención un complejo de metal de transición que contiene un metal de transición coordinado con el ligando de la invención. El metal es con preferencia un metal del grupo VIb o del grupo VIII, en especial el rodio, rutenio, iridio, paladio, platino o níquel.

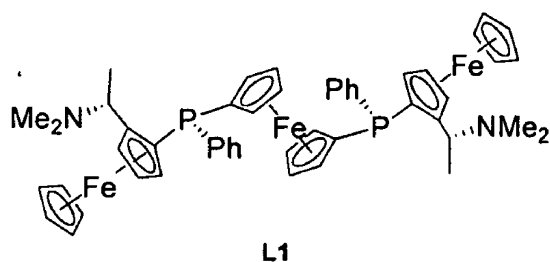
La síntesis de las fosfinas quirales de fósforo basadas en ferroceno según la invención puede efectuarse con arreglo al siguiente esquema:



en el que L es un engarce de un compuesto organolitio o reactivo de Grignard $L(G)_2$ y en el que X^* y R^1 tienen los significados definidos previamente. El mismo esquema de síntesis puede aplicarse en general según la invención a otros ligandos quirales basados en metallocenos.

La invención se ilustrará ahora de modo más concreto con referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1



1,1'-bis-[(S_P, R_C, S_{Fe}) (1-N,N-dimetilamino)etilferrocenil] -
fenilfosfino]ferroceno L1

A una solución de la (R)-N,N-dimetil-1-ferroceniletil-
5 amina [(R)-amina de Ugi] (3,09 g, 12 mmoles) en Et₂O (20 ml)
se le añade a -78°C una solución 1,5 M de t-BuLi en pentano
(8,0 ml, 12,0 mmoles). Una vez finalizada la adición, se ca-
lienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante
1,5 h a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla de nuevo a
10 -78°C y se le añade la diclorofenilfosfina (1,63 ml, 12,0
mmoles) en una porción. Después de agitar a -78°C durante 20
min, se calienta la mezcla lentamente a temperatura ambiente
y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se enfría la
mezcla de nuevo a -78°C y se le añade lentamente a -78°C con
15 una cánula una suspensión del 1,1'-dilitioferroceno [obtenido
a partir del 1,1'-dibromoferroceno (1,72 g, 5,0 mmoles) y una
solución 1,5 M de t-BuLi en pentano (14,0 ml, 21,0 mmoles) en
Et₂O (20 ml)]. Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y
se mantiene en agitación durante 12 h. Se trata la mezcla
20 reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). Se
separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se elimina el
disolvente a presión reducida. Se concentra el líquido fil-
trado. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, hexa-
no-EtOAc-Et₃N = 85:10:5), obteniéndose un sólido anaranjado

(3,88 g, 85%) en forma de mezcla del 95% del compuesto epi-grafiado bis-(S_P,R_C,S_{Fe}) L1 y un 5% del compuesto meso (R_P,R_C,S_{Fe} S_P,R_C,S_{Fe}). El compuesto meso puede separarse por purificación cuidadosa mediante cromatografía (SiO₂, hexano-
 5 EtOAc-Et₃N = 85:10:5). Sólido cristalino anaranjado/amarillo de p.f. = 190-192°C; [α]_D = -427° (c = 0,005 (g/ml), tolueno); RMN-H¹ (CDCl₃, 400,13 MHz): δ = 1,14 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 1,50 (s, 12H); 3,43 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 3,87 (m, 2H); 4,01 (s, 10H), 4,09 (t, 2H, J = 2,4 Hz); 4,11 (m, 2H); 4,20 (m,
 10 2H); 4,28 (m, 2H); 4,61 (m, 2H); 4,42 (d, 2H, J = 5,3 Hz); 7,18 (m, 6H); 7,42 (m, 4H) ppm. RMN-C¹³ (CDCl₃, 100,61 MHz): δ = 38,28, 57,40 (d, J = 5,6 Hz); 67,02, 69,04 (d, J = 4,0 Hz); 69,16 (d, J = 51,6 Hz); 69,66, 71,60 (d, J = 4,8 Hz), 71,91 (d, J = 7,2 Hz), 72,18 (d, J = 5,6 Hz), 75,96 (d, J = 35,7
 15 Hz), 79,96 (d, J = 6,4 Hz), 95,73 (d, J = 19,1 Hz), 127,32 (d, J = 7,9 Hz), 127,62, 133,12 (d, J = 21,4 Hz), 139,73 (d, J = 4,0 Hz). RMN-P³¹ (CDCl₃, 162 MHz): δ = -34,88 (s). Análisis elemental hallado = C, 65,53; H, 5,92; N 3,01; calculado para el C₅₀H₅₄Fe₃N₂P₂ = C, 65,81; H, 5,97; N, 3,07. EM-HR (10
 20 eV, ES+): calculado para el C₅₀H₅₅Fe₃N₂P₂ [M+H]⁺ = 913,1889; hallado = 913,1952.

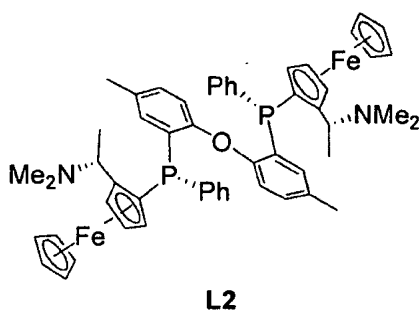
La abreviatura S_P indica la configuración S del fósforo, R_C indica la configuración R del carbono (o de otro auxiliar) y S_{Fe} indica la configuración S del elemento quiral
 25 planar.

Nota: para mantener la consistencia en todo este trabajo para la asignación de la configuración del fósforo hemos dado una prioridad de 1 a la amina de Ugi, el fragmento (1-

N,N-dimetilamino)etilferrocenilo), la prioridad de 2 al nucleófilo entrante de litio o de Grignard (en el ejemplo anterior: el litioferroceno) y una prioridad de 2 al grupo restante. Este método no siempre será consistente con el enfoque
 5 riguroso. Estas asignaciones y las configuraciones propuestas del fósforo se han verificado mediante la cristalografía de rayos X de un cristal único.

Ejemplo 2

2,2'-bis-[(S_P, R_C, S_{Fe}) (1-N,N-dimetilamino)etilferrocenil)-
 10 fenilfosfino]-4-toliléter L2



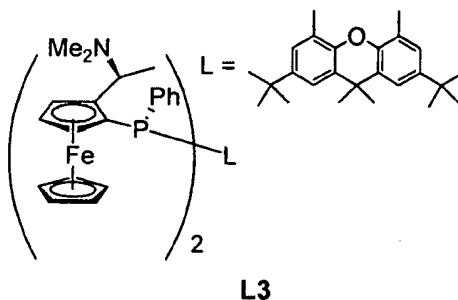
Aplicando un procedimiento similar al descrito anteriormente excepto que, en lugar del 1,1'-dilitioferroceno, ahora se emplea como reactivo engarce una suspensión del
 15 2,2'-dilitio-4-toliléter [obtenido por procedimientos ya conocidos a -78°C a partir del 2,2'-dibromo-4-toliléter (1,78 g, 5,0 mmoles) y una solución 1,5 M de t-BuLi en pentano (14,0 ml, 21,0 mmoles) en Et_2O (20 ml)].

Sólido cristalino amarillo $[\alpha]_D = -105^{\circ}$ ($c = 0,005$
 20 (g/ml), tolueno); RMN- ^1H (CDCl_3 , 400,13 MHz): $\delta = 1,23$ (d, 6H), 1,72 (s, 12H); 2,28 (s, 6H); 4,11 (s, 10H); 4,12 (m, 2H solapamiento); 4,28 (m, 2H); 4,31 (m, 4H); 4,35 (m, 2H, sola-

pamiento); 7,00-7,30 (m, 14H) ppm. RMN- P^{31} ($CDCl_3$, 162 MHz): δ = -40,69 (ancha s) ppm.

Ejemplo 3

2,7-di-tert-butil-4,5-bis-((S_P, R_C, S_{Fe}) (1-N,N-dimetil-
5 amino)etilferrocenil)fenilfosfino]-9,9-dimetil-9H-xanteno



Aplicando un procedimiento similar al descrito anteriormente excepto que, en lugar del 1,1'-dilitioferroceno, ahora se emplea como reactivo engarce una suspensión de 2,7-
10 di-tert-butil-4,5-dilitio-9,9-dimetil-9H-xanteno [obtenido por procedimientos ya conocidos a $-78^\circ C$ a partir del 2,7-di-tert-butil-4,5-dibromo-9,9-dimetil-9H-xanteno y una solución 1,5 M de t-BuLi en pentano en Et_2O].

Sólido cristalino amarillo-anaranjado; RMN- H^1 ($CDCl_3$,
15 400,13 MHz): δ = 1,12 (s, 18H); 1,13 (m, 6 H solapamiento); 1,78 (s, 6H); 1,98 (s, 12H); 3,99 (m, 2H); 4,15 (s, 10H solapamiento); 4,32 (m, 2H); 4,41 (m, 4H); 7,00-7,40 (m, 14H) ppm. RMN- P^{31} ($CDCl_3$, 162 MHz): δ = -41,78 (ancha s) ppm. EM-HR (10 eV, ES+): calculado para el $C_{63}H_{75}Fe_2N_2OP_2$ $[M+H]^+ =$
20 1049,4053; hallado = 1049,4222

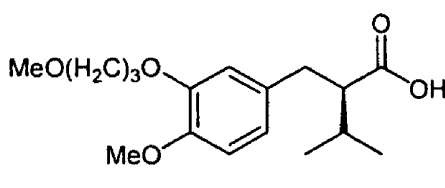
Ejemplo 4

Método general de exploración de hidrogenación

En un autoclave de 45 ml se introduce un ligando ($3,25 \times 10^{-3}$ mM) y se somete el reactor a ciclos de vacío/rellenado con Ar. Después se purga el reactor con argón. Con una jeringuilla/aguja se añade una solución desgasificada de [(COD)₂Rh]BF₄ en MeOH (5 ml de una solución 0,64 mM) y se coloca un tapón de caucho en sobre el reactor para mantenerlo en atmósfera inerte. Se agita esta mezcla durante 10 min formándose una solución transparente amarilla. Después se añade con una jeringuilla/aguja una solución desgasificada del material de partida en MeOH intentando mantener la atmósfera inerte. Después se conecta el autoclave a un sistema de multitirreactor Parr 3000, se coloca en atmósfera de Ar (5 bares) y ventila con agitación, este proceso se repite 3 veces. Después de la ventilación final se coloca la mezcla bajo presión de H₂ (50 bares) y se ventila de nuevo cuidadosamente. Se somete la mezcla a presión de H₂ (50 bares), se sella el reactor y se calienta a la temperatura deseada durante el tiempo necesario. Pasado este tiempo se enfría la mezcla reaccionante y se ventila el reactor. Se toma una parte alícuota de 0,5-1,0 ml para el análisis.

Ejemplo 5

ácido (S)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencil)-3-metilbutanoico



En un autoclave de 45 ml se introducen el 1,1'-bis-[(R_P,S_C,R_{Fe}) L1 (0,0063 g, 0,0069 mmoles), [(COD)₂Rh]BF₄ (0,0025

g, 0,0061 mmoles) y ácido (E)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencilideno)-3-metilbutanoico (2 g, 6,49 mmoles). Se somete el reactor a ciclos de vacío/rellenado con Ar. Se purga el reactor con argón y se coloca un tapón de caucho en el reactor para mantener la atmósfera inerte. Después se añade el MeOH (10 ml) con una cánula, prestando especial atención en mantener el reactor en atmósfera inerte. Se sella el reactor y se comienza la agitación. Se coloca el reactor en atmósfera de Ar (5 bares) y se ventila, se repite este proceso tres veces. Se coloca el autoclave bajo presión de H₂ (50 bares) y se ventila de nuevo cuidadosamente. Se somete la mezcla a presión de H₂ (50 bares), se sella el reactor y se calienta a 40°C durante 12 h. Pasado este tiempo se enfría la mezcla reaccionante y se ventila el reactor. Se toma una parte alícuota de 0,5-1,0 ml para los análisis. Conversión >98%, e.e. >98,5 % (el enantiómero principal es el segundo pico de la serie).

RMN-H¹ (CDCl₃, 250,13 MHz): δ = 1,01 (m, 6H), 1,95 (m, 1H); 2,05 (m, 2H); 2,45 (m, 1H); 2,78 (m, 2H); 3,35 (s, 3H), 3,55 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,10 (m, 2H); 6,65-6,80 (m, 3H).

Método HPLC para la determinación del e.e. del ácido 2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencil)-3-metilbutanoico

Columna Chiralpak-AD (250 mm x 4,6 mm), 94 % de hexano, 3 % de 2-metil-2-propanol y 3 % de alcohol t-amílico; caudal = 1 ml/min; detección: 230 nm. Ácido S: 13,15 min (pico más ancho con bis-[(R_P,S_C,R_{Fe})] 1), ácido R: 14,01 min, material de partida: 42,73 min.

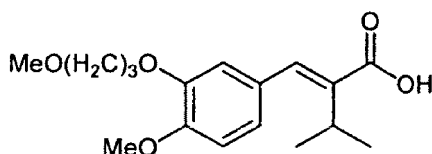
Método HPLC para la determinación del e.e. del 2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencil)-3-metilbutanoato de metilo derivatizado con diazometano

En un vial de 10 ml se introducen una varilla agitadora
5 y una parte alícuota de 1 ml de la mezcla reaccionante de la hidrogenación en bruto. Con agitación vigorosa se añade por goteo a la mezcla reaccionante el trimetilsilil-diazometano en hexano (2 M) y el color amarillo intenso de la solución de diazometano desaparece junto con el intenso desprendimiento
10 de gases. Se continúa este proceso de goteo hasta que la mezcla reaccionante adquiere un color amarillo y cesa el desprendimiento de gases. Se añade ácido acético puro (15-30 μ l; atención: demasiado ácido acético provoca un desprendimiento excesivo de gases), con lo cual la mezcla adquiere un color
15 amarillo muy pálido. Se filtra aproximadamente 1/3 de esta mezcla a través de un pequeño lecho de gel de sílice humedecido, lavando con un poco de hexano/IPA (80:20). Se analiza la solución resultante por HPLC: columna Chiralpak-AD (250 mm x 4,6 mm), 95 % de hexano, 5 % de alcohol i-propílico; caudal
20 = 1 ml/min; detección: 230 nm. Enantiómeros del producto: 9-10 min, material de partida: 14-16 min.

Nota: el orden de elución de los enantiómeros se invierte con respecto al análisis de los ácidos no derivatizados.

25 A partir del 1,1'-bis-[(S_P,R_C,S_{Fe})]L1 se obtiene el ácido (R)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencil)-3-metilbutanoico

A partir del 1,1'-bis-[(R_P, S_C, R_{Fe})]L1 se obtiene el ácido (S)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencil)-3-metilbutanoico



5 ácido (E)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencilideno)-3-metilbutanoico

Ejemplo 6

Tabla 1.0

Resultados de hidrogenaciones enantioselectivas del
10 ácido (E)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencilideno)-3-metilbutanoico con bis-[(S_P, R_C, S_{Fe})]L1 con una presión de H_2 de 50 bares.

entrada	relación s/c	T (°C)	sustrato [M]	conversión (%)	e.e.
1	500:1	40	0,16	>95	99,6 ¹
2	500:1	50	0,16	>95	99,6 ²
3	500:1	65	0,16	>95	99,3 ²
4	1000:1	40	0,55	72	98,5 ³
5	2000:1	40	0,55	72	98,3 ³
1 Reacciones efectuadas en MeOH durante 20 h 2 Reacciones efectuadas en MeOH durante 5 h 3 Reacciones efectuadas en MeOH durante 14 h					

Ejemplo 7

Tabla 2.0

15 Resultados de hidrogenaciones enantioselectivas del ácido (E)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencilideno)-3-

metilbutanoico con bis-[(S_P,R_C,S_{Fe})]L1 con una presión de H₂ de 50 bares

entrada	relación s/c	T (°C)	sustrato [M]	disolvente Me-OH:1-BuOH	e.e.
1	1000:1	40	0,65	8,75:1	98,7
2	1000:1	50	0,65	8,75:1	98,2
3	1000:1	65	0,65	8,75:1	96,6

Ejemplo 8

Tabla 3.0

5 Resultados de hidrogenaciones enantioselectivas del ácido (E)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencilideno)-3-metilbutanoico con bis-[(S_P,R_C,S_{Fe})]L1 con una presión de H₂ de 50 bares (aplicando el método de adición de sólido*)

entrada	tiempo (h)	T (°C)	sustrato [M]	relación s/c	e.e.
1	4	50	0,55	1000:1	98,6
2	4	60	0,55	2000:1	98,4
3	4	60 durante 1 h después 50	0,55	1000:1	98,2

Nota: en todos los casos se observa una conversión >98 %

* se introducen en el reactor todos los sólidos (sustrato, ligando y fuente del metal) y después se añade el disolvente

Ejemplo 9

10 Se ha encontrado que los ligandos que contienen un enlace flexible son los más preferidos para la hidrogenación enantioselectiva de los sustratos ácidos descritos.

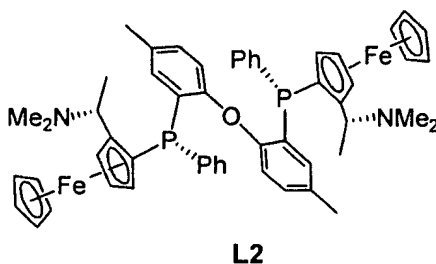


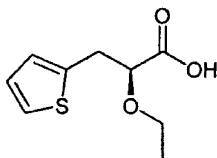
Tabla 4.0

Resultados de las hidrogenaciones enantioselectivas del ácido (E)-2-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencilideno)-3-metilbutanoico con ligandos L1-L2 en MeOH y una presión de H₂ de 50 bares.

entrada	ligando	T (°C)	tiempo (h)	relación s/c	conversión (%)	e.e. (%)
1	L1	40	12	1000:1	83	>99
2	L2	40	12	1000:1	52	90,8

Ejemplo 10

Método HPLC para la determinación del e.e. para el (S)-2-etoxi-3-(tiofen-2-il)propanoato de metilo

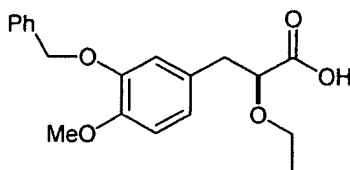


10 Después de la derivatización:

columna Chiralpak-AD (250 mm x 4,6 mm), 95 % de hexano, 2,5 % de 2-metil-2-propanol y 2,5 % de alcohol t-amílico; caudal = 1 ml/min, 236 nm. Enantiómeros: 5,44 y 5,81 min (pico más ancho: con bis-[(S_P,R_C,S_{Fe})] 1).

15 Ejemplo 11

Método HPLC para la determinación del e.e. para el ácido (S)-3-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-2-etoxipropanoico



columna Chiralpak-AD (250 mm x 4,6 mm), 93 % de hexano, 7 % de alcohol i-propílico; caudal = 1,2 ml/min, 235 nm.

Enantiómeros = 11,71 min, 13,33 min (pico más ancho con bis-[(R_P,S_C,R_{Fe})] 1), material de partida = 36,68 min.

5 Ejemplo 12

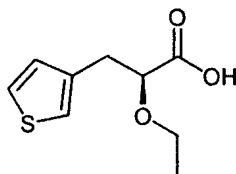
Tabla 5.0

Resultados de hidrogenaciones enantioselectivas del ácido (Z)-[-(3-benciloxi-4-metoxifenil)]-2-etoxiacrílico con bis-[(S_P,R_C,S_{Fe})] 1 con una presión de H₂ de 48 bares durante 10 12 h.

entrada	relación s/c	T (°C)	sustrato [M]	e.e. (%)
1	2000:1	50	0,40	96,2
2	2000:1	50	0,83	93,4
3	250:1	55	0,25	97,1
4	500:1	55	0,5	97,6
5	1000:1	55	1,0	94,0
todas las reacciones se efectúan en MeOH				
todas las reacciones logran una conversión >98%				

Ejemplo 13

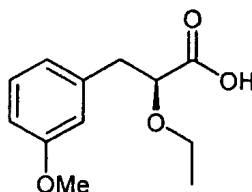
Método HPLC para la determinación del e.e. para el ácido (S)-2-etoxi-3-(tiofen-3-il)propanoico



15 columna Chiralpak-AD (250 mm x 4,6 mm); 99 % de hexano, 1 % de alcohol i-propílico; caudal = 0,7 ml/min; detección integrada: 235-239 nm. Enantiómeros: 9,71 min, 10,88 min (pico más ancho con bis-[(R_P,S_C,R_{Fe})] 1), material de partida: 16,35 min.

Ejemplo 14

Método HPLC para la determinación del e.e. para el (S)-2-etoxi-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo



5 Después de la derivatización: columna Chiralpak-AD (250 mm x 4,6 mm); 95 % de hexano, 2,5 % de 2-metil-2-propanol y 2,5 % de alcohol t-amílico; caudal: 1 m;/min, detección integrada: 280-290 nm. Enantiómeros: 7,49 y 10,00 min (pico más ancho con bis-[(S_P,R_C,S_{Fe})] 1).

10 Ejemplo 15

Tabla 6.0

Resultados de la exploración de las hidrogenaciones enantioselectivas de varios sustratos ácidos 3-aril-2-etoxi-acrílicos (Z)-sustituídos con bis-[(S_P,R_C,S_{Fe})] 1 con una pre-
15 sión de H₂ de 50 bares.

entrada	relación s/c	T (°C)	sustrato [M]	arilo sustituido	e.e.
1	500:1	40	0,41	3-OMe	95,2
2	1000:1	40	0,82	3-OMe	94,6
3	500:1	35	0,50	4-CN	98,0
4	500:1	55	0,50	4-CN	96,5
5	500:1	50	0,41	2-tienilo	95,0
6	1000:1	55	0,41	2-tienilo	96,5
todas las reacciones se efectúan en MeOH					

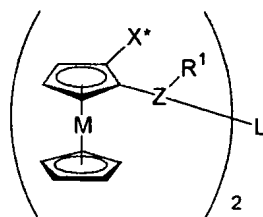
Referencias

15. Marinetti, A.; Labrue, F.: Genêt, J.-P.; Synlett 1975, 1999.

16. Berens, U.; Burk, M.J.; Gerlach, A.; Hems, W.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 39, 1981, 2000.
17. You, J.; Drexler, H.-J.; Zhang, S.; Fischer, C.; Heller D.; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 42, 913, 2003.
- 5 18. Maienza, F.; Wörle, M.; Steffanut, P.; Mezzetti, A.; Organometallics 18, 1041, 1999.
19. (a) Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Tetrahedron: Asymmetry 8, 3185, 1997. (b) Nettekoven, U.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Widhalm, 10 M.; Spek, A.L.; Lutz, M.J.; Org. Chem. 64, 3996, 1999.
20. Liu, D.; Li, W.; Zhang, X.; Org. Lett. 4, 4471, 2002.
21. Xiao, D.; Zhang, X. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 40, 3425, 2001.
22. a) M.T. Reetz, A. Gosberg, R. Goddard, S.-H. Kyung; Chem. 15 Commun. 2077, 1998; b) M.T. Reetz, A. Gosberg, WO 0014096 1998 (a nombre de Studiengesellschaft Kohle mbH);
23. a. Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Mereiter, K.; Lutz, M.; Spek, A.L.; Organometallics 19, 2299, 2000. b. Nettekoven, U.; Kamer, 20 P.C.J.; Widhalm, M.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Organometallics 19, 4596, 2000. c. Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kalchhauser, H.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Lutz, M.; Spek, A.L.; J. Org. Chem. 66, 759-770, 2001.
24. Barbaro, P.; Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Togni, A.; 25 Chem. Commun. 2672, 2002.

Reivindicaciones

1. Un ligando fosfina o arsina basado en un metalloceno para el uso en catálisis enantioselectivas, el ligando tiene la fórmula:



5

en la que:

M es un metal;

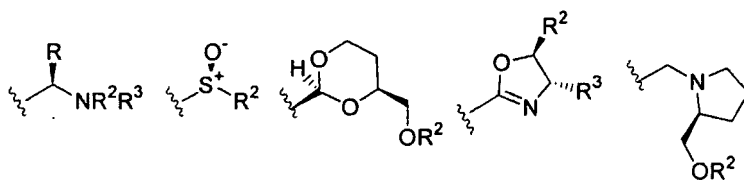
Z es P o As;

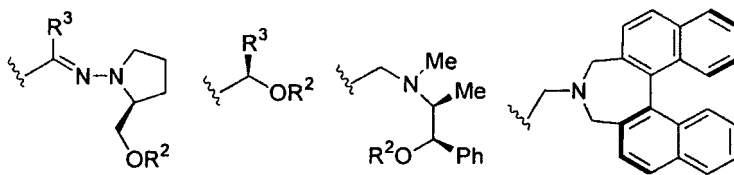
L es un engarce apropiado;

10 R¹ se elige entre alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin sustituir, alcoxi, alquilamino, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalcoxi sustituido o sin sustituir, cicloalquilamino sustituido o sin sustituir, arilo carbocíclico sustituido o sin sustituir, ariloxi carbocíclico

15 sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, arilamino carbocíclico sustituido o sin sustituir y heteroarilamino sustituido o sin sustituir, en los que el o cada heteroátomo se elige con independencia entre azufre, nitrógeno y oxígeno;

20 X* se elige entre:





en las que R , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre al-
quilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin susti-
tuir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo carbocí-
5 clico sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o
sin sustituir, en los que el o cada heteroátomo se elige con
independencia entre azufre, nitrógeno y oxígeno.

2. Un ligando según la reivindicación 1, en el que R^2 y
 R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
10 un heterociclo opcionalmente sustituido.

3. Un ligando según la reivindicación 1 o la reivindi-
cación 2 que posee quiralidad en Z.

4. Un ligando según la reivindicación 3, en el que la
configuración quiral del primer sustituyente Z unido a L es
15 la misma que la configuración quiral del segundo sustituyente
Z unido a L.

5. Un ligando según una cualquiera de las reivindica-
ciones de 1 a 4, en el que L se deriva de un reactivo dianión-
nico.

20 6. Un ligando según la reivindicación 5, en el que L se
elige entre los metallocenos, éteres de difenilo, xantenos,
2,3-benzotiofeno, 1,2-benceno, anhídridos cíclicos o succini-
midas.

7. Un ligando según la reivindicación 6, en el que L es
25 ferroceno.

8. El enantiómero de un ligando según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7.

9. Un diastereómero de un ligando según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8.

5 10. Un complejo de metal de transición que contiene un metal de transición coordinado con un ligando según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9.

11. Un complejo de metal de transición según la reivindicación 10, en el que el metal es un metal del grupo VIb o
10 un metal del grupo VIII.

12. Un complejo de metal de transición según la reivindicación 11, en el que el metal se elige entre rodio, rutenio, iridio, paladio, platino y níquel.

13. Uso de un ligando según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para las catálisis enantioselectivas.
15

14. Uso de un complejo de metal de transición según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 12 para las catálisis enantioselectivas.