



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 920**

51 Int. Cl.:  
**C07F 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778006 .4**

96 Fecha de presentación : **26.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1913007**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54 Título: **Método para la preparación de difosfanos ópticamente activos.**

30 Prioridad: **29.07.2005 DE 10 2005 036 340**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.10.2011**

73 Titular/es: **BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Jäkel, Christoph y**  
**Paciello, Rocco**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 366 920 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

Método para la preparación de difosfanos ópticamente activos

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un método para la preparación de bis-fosfinilalcanos ópticamente activos a partir de los 1,2-dioles racémicos, sustituidos de manera correspondiente. Los bis-fosfinilalcanos ópticamente activos accesibles de esta manera son adecuados como ligandos para la preparación de catalizadores quirales de metal de transición.

10 El uso de bis-fosfinilalcanos quirales para la preparación de catalizadores quirales de transición es bien conocido. La combinación de un complejo de Rh con un bis-fosfano quiral como, por ejemplo (R,R)-2,3-bisdifenilfosfinobutano ("(R,R)-quirafos"), ha demostrado ser un catalizador particularmente eficiente para muchas aplicaciones. Este ligando y un método para su preparación ya se habían descrito previamente en 1977 (Bosnich et al. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 6262-6267). Durante años se han descrito otros métodos para la preparación de este ligando (Jansen et al. Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 719-720; Matteoli et al. Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8, 1403-1410).  
15 También se han descrito métodos de preparación de ligandos (Chem. Ber. 1986, 119, 3326; Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 895-912; Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 818; Synthesis 1992, 951; J. Organomet. Chem. 1998, 560, 257; EP1182205).

Los métodos/procesos descritos hasta ahora para la preparación de (R,R)-quirafos y de sus análogos no son adecuados para una aplicación económica ventajosa a escala industrial.

Estado de la técnica

20 La DE-A 100 33 956 divulga un proceso para la preparación de compuestos de bis-fosfina, simétricos y asimétricos mediante reacción de un sulfato de alquileo cíclico con un compuesto alcalino de fósforo (III).

R.L. Wife et al describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1983, 805 - 805 la síntesis de 1,2-etilenbis(óxidos de diarilfosfina) mediante reacción de aniones de óxido de diarilfosfina con oxiranos adecuados. En tal caso tiene lugar una apertura de anillo y una sustitución secuencial.

25 El método correspondiente que se caracteriza porque se lleva a cabo en un solvente polar aprótico y en presencia de un compuesto básico que es capaz de formar un anión de fosfina, se divulga en la EP-A 0 111 950.

30 La EP-A 0 807 636 divulga difosfinas especiales que se presentan como carboxilatos, sulfonatos o fosfonatos de amonio con anión de difosfina cargado una o más veces y la cantidad correspondiente de cationes de amonio en calidad de contraiones. Además, también se divulga un proceso para la preparación de estos compuestos en el que se hace reaccionar óxido de difenilfosfina en presencia de una base con un dihaluro correspondiente.

La DE 196 09 336 se refiere a bis(diarilfosfinas) especiales que presentan residuos de arilo amino-sustituidos y pueden presentarse en forma catiónica con un contraión, así como a un proceso para su preparación en el que los ligandos individuales de fosfano se conectan sucesivamente mediante sustitución con un dihaluro adecuado.

35 Synthesis 1983, 71-73, describe un proceso de preparación para difosfanoetanos 1,2-di-sustituidos a partir de óxidos de diarilfosfina mediante reacción con ditosilato y reducción subsiguiente. En tal caso no se logra una resolución racémica. Tampoco se divulgan catalizadores de complejo de metal de transición que contengan quirafos o un proceso de preparación de citronelal.

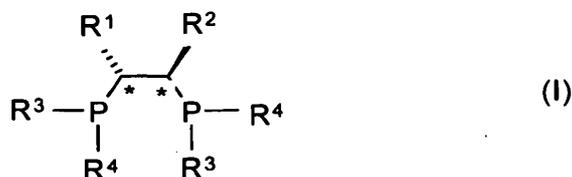
40 Helvetica Chimica Acta 2001, vol 84, 230-242 divulga un proceso de preparación de citronelal mediante hidrogenación de geranial o neral por medio de (R,R)-quirafos y  $[Rh_4(CO)_{12}]$ . Quirafos se preparó en tal caso mediante un proceso que se diferencia de la presente invención. Tampoco se empleó una mezcla de geranial y neral.

Objetivo de la invención

45 El problema que sirvió de fundamento para la presente invención fue proporcionar un método para la preparación de bis-fosfinilalcanos vecinales, ópticamente activos, el cual puede realizarse con altos rendimientos mediante una baja cantidad total de etapas a partir de productos reactantes económicos, bien accesibles, y el cual es adecuado para reacciones a escala industrial.

Descripción de la invención, así como de las formas preferidas de realización

El problema se resolvió de acuerdo con la invención proporcionando un método para la preparación de bis-fosfinilalcanos ópticamente activos de la fórmula (I)



En cuyo caso los residuos

- 5  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes y cada uno significa un residuo de alquilo de cadena recta, ramificado o cíclico con 1 a 12 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes iguales o distintos, seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ ,  $NR^5R^6$ ,  $NHR^7$  y  $OR^8$ , o significa un residuo arilo con 6 a 12 átomos de carbono, que puede tener uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$ , halógeno, arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ ,  $NR^5R^6$ ,  $NHR^7$  y  $OR^8$ , o pueden formar en conjunto un ciclo alifático o biciclo alifático con 4 a 12 miembros de anillo, el cual puede tener uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, oxo, arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ , acilo de  $C_1$  a  $C_{10}$  y sulfonilo de  $C_1$  a  $C_{10}$  el cual puede comprender uno o varios heteroátomos O o  $NR^9$ , y
- 10
- 15  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes y cada uno significan un residuo de alquilo, de cadena recta, ramificado o cíclico, con 1 a 12 átomos de carbono o un residuo arilo con 6 a 12 átomos de carbono, los cuales pueden tener respectivamente uno o varios sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$ , halógeno,  $NR^5R^6$ ,  $NHR^7$ ,  $OR^8$ , sulfonilo y  $NR^{10}R^{11}R^{12}R^{13}$ ,  $C(O)OR^{14}$ ,  $C(O)NR^{14}R^{14'}$  y en cuyo caso los residuos
- 20  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^5$ ,  $R^6$ , cada uno independientemente uno de otro, pueden significar alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$  o arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ ,
- $R^7$  a  $R^7$  pueden significar acilo de  $C_1$  a  $C_{10}$  o sulfonilo de  $C_1$ - $C_{10}$ ,
- $R^8$  a  $R^8$  pueden significar alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$  o arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ ,
- $R^9$  puede significar alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$ , arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ , acilo de  $C_1$  a  $C_{10}$  o sulfonilo de  $C_1$  a  $C_{10}$ ,
- 25  $R^{10}$  a  $R^{13}$ , independientemente uno de otro, pueden significar alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$ , arilo de  $C_6$ - $C_{12}$  o aralquilo de  $C_7$ - $C_{17}$ ,
- $R^{14}$ ,  $R^{14'}$  pueden significar hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$ , arilo de  $C_6$ - $C_{12}$  o aralquilo de  $C_7$ - $C_{17}$ ,
- $R^{14''}$  pueden significar alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$ , arilo de  $C_6$ - $C_{12}$  o aralquilo de  $C_7$ - $C_{17}$ , y en cuyo caso

\* designa un átomos de carbono sustituido asimétricamente,

que comprende los siguientes pasos de reacción a) a d):

- 30 a) reacción de un diol de la fórmula (II)



en cuyo caso los residuos  $R^1$  y  $R^2$  poseen el mismo significado que en la fórmula (I), para formar un compuesto de la fórmula (III)



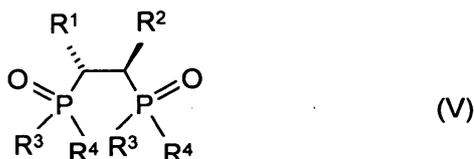
en cuyo caso los residuos  $R^1$  y  $R^2$  poseen el mismo significado que en la fórmula (I), y los residuos

Z pueden representar un grupo de salida o conjuntamente pueden representar un fragmento de estructura seleccionado del grupo de los fragmentos de estructura  $-O-S(O)_2-O-$ ,  $-O-P(O)(OR^{15})_2-O-$ ,  $-O-C(O)-O-$  y  $-O-C(O)-C(O)-O-$ , en cuyo caso  $R^{15}$  representa alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$ , aralquilo de  $C_7$  a  $C_{17}$  o arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ ,

b) Reacción del compuesto obtenido en el paso a) de la fórmula (III) con un fosfito de la fórmula (IV)

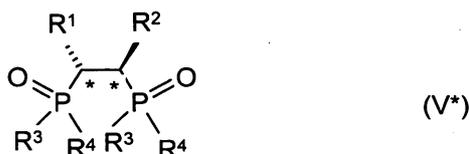


en cuyo caso los residuos  $R^3$  y  $R^4$  poseen el mismo significado que en la fórmula (I), en presencia de una base que es capaz de desprotonizar el fosfito empleado de la fórmula (IV), hasta un difosfito 1,2-trans-configurado, racémico, de la fórmula (V)



en cuyo caso los residuos  $R^1$  a  $R^4$  poseen el mismo significado que en la fórmula (I),

c) disociación de racemato del difosfito racémico obtenido en el paso b) de la fórmula (V) y se obtiene un difosfito activo ópticamente activo de la fórmula (V\*)



en cuyo caso los residuos  $R^1$  a  $R^4$  poseen el significado indicado para la fórmula (I), y

\* designa un átomo de carbono sustituido asimétricamente, y

d) reducción del compuesto obtenido en el paso c) de la fórmula (V\*) hasta el compuesto de la fórmula (I).

El método de la invención es adecuado para preparar bis-fosfinilalcanos ópticamente activos de la fórmula (I), en cuyo caso los residuos  $R^1$  a  $R^4$  y los sustituyentes  $R^5$  a  $R^{15}$  corresponden los significados previamente nombrados. La cantidad de átomos de carbono nombrada respectivamente para los residuos  $R^1$  a  $R^4$  no comprende en tal caso los sustituyentes conectados respectivamente con los residuos. Para los sustituyentes nombrados pueden indicarse, a manera de ejemplo los siguientes significados:

Alquilo de  $C_1$  a  $C_6$  representa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-di-metilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo.

Alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> significa, por ejemplo, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, tal como se nombró previamente y, además, heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 3-etilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentil, 2,2,3-trimetilbutilo, octilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 3,4-dimetilhexilo, 3,5-dimetilhexilo, 2,3,4-trimetilpentilo, 2,2,3-trimetilpentilo, 2,2,4-trimetilpentilo, 2,3,3-trimetilpentilo, 3-etil-2-metilpentilo, 3-etil-3-metilpentilo, 2,2,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, 2-metiloctilo, 3-metiloctilo, 4-metiloctilo, 3-etilheptilo, 4-etilheptilo, 2,2-dimetilheptilo, 3,3-dimetilheptilo, 4,4-dimetilheptilo, 2,3-dimetilheptilo, 2,4-dimetilheptilo, 2,5-dimetilheptilo, 2,6-dimetilheptilo, 3,4-dimetilheptilo, 3,5-dimetilheptilo, 3,6-dimetilheptilo, 2,3,4-trimetilhexilo, 2,2,3-trimetilhexilo, 2,2,4-trimetilhexilo, 2,2,5-trimetilhexilo, 2,3,3-trimetilhexilo, 3,3,4-trimetilhexilo, 3,3,5-trimetilhexilo, 3-etil-2-metilhexilo, 3-etil-3-metilhexilo, 3-etil-4-metilhexilo, 3-etil-5-metilhexilo, 2,2,3,3-tetrametilpentilo, 2,2,4,4-tetrametilpentilo, 2,2,3,4-tetrametilpentilo, 2,3,3,4-tetrametilpentilo, 3,3-tetraetilpentilo, decilo, 2-metilnonilo, 3-metilnonilo, 4-metilnonilo, 5-metilnonilo, 3-etiloctilo, 4-etiloctilo, 5-etiloctilo, 2,2-dimetiloctilo, 3,3-dimetiloctilo, 4,4-dimetiloctilo, 5,5-dimetiloctilo, 2,3-dimetiloctilo, 2,4-dimetiloctilo, 2,5-dimetiloctilo, 2,6-dimetiloctilo, 2,7-dimetiloctilo, 3,4-dimetiloctilo, 3,5-dimetiloctilo, 3,6-dimetiloctilo, 4,5-dimetiloctilo, 2,3,4-trimetilheptilo, 2,2,3-trimetilheptilo, 2,2,4-trimetilheptilo, 2,2,5-trimetilheptilo, 2,3,3-trimetilheptilo, 3,3,4-trimetilheptilo, 3,3,5-trimetilheptilo, 3-etil-2-metilheptilo, 3-etil-3-metilheptilo, 3-etil-4-metilheptilo, 3-etil-5-metilheptilo, 2,2,3,3-tetrametilhexilo, 2,2,4,4-tetrametilhexilo, 2,2,3,4-tetrametilhexilo, 2,3,3,4-tetrametilhexilo, 3,3-tetraetilhexilo, undecilo, 2-metildecilo, 3-metildecilo, 4-metildecilo, 5-metildecilo, 3-etilnonilo, 4-etilnonilo, 5-etilnonilo, 2,2-dimetilnonilo, 3,3-dimetilnonilo, 4,4-dimetilnonilo, 5,5-dimetilnonilo, 2,3-dimetilnonilo, 2,4-dimetilnonilo, 2,5-dimetilnonilo, 2,6-dimetilnonilo, 2,7-dimetilnonilo, 3,4-dimetilnonilo, 3,5-dimetilnonilo, 3,6-dimetilnonilo, 4,5-dimetilnonilo, 2,3,4-trimetiloctilo, 2,2,3-trimetiloctilo, 2,2,4-trimetiloctilo, 2,2,5-trimetiloctilo, 2,3,3-trimetiloctilo, 3,3,4-trimetiloctilo, 3,3,5-trimetiloctilo, 3-etil-2-metiloctilo, 3-etil-3-metiloctilo, 3-etil-4-metiloctilo, 3-etil-5-metiloctilo, 2,2,3,3-tetrametilheptilo, 2,2,4,4-tetrametilheptilo, 2,2,3,4-tetrametilheptilo, 2,3,3,4-tetrametilheptilo, 3,3-tetraetilheptilo, dodecilo, 2-metilundecilo, 3-metilundecilo, 4-metilundecilo, 5-metilundecilo, 3-etildecilo, 4-etildecilo, 5-etildecilo, 2,2-dimetildecilo, 3,3-dimetildecilo, 4,4-dimetildecilo, 5,5-dimetildecilo, 2,3-dimetildecilo, 2,4-dimetildecilo, 2,5-dimetildecilo, 2,6-dimetildecilo, 2,7-dimetildecilo, 3,4-dimetildecilo, 3,5-dimetildecilo, 3,6-dimetildecilo, 4,5-dimetildecilo, 2,3,4-trimetilnonilo, 2,2,3-trimetilnonilo, 2,2,4-trimetilnonilo, 2,2,5-trimetilnonilo, 2,3,3-trimetilnonilo, 3,3,4-trimetilnonilo, 3,3,5-trimetilnonilo, 3-etil-2-metilnonilo, 3-etil-3-metilnonilo, 3-etil-4-metilnonilo, 3-etil-5-metilnonilo, 2,2,3,3-tetrametiloctilo, 2,2,4,4-tetrametiloctilo, 2,2,3,4-tetrametiloctilo, 2,3,3,4-tetrametiloctilo, 3,3-tetraetiloctilo.

Además, en el contexto de la presente invención, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferible cloro, bromo o yodo.

Arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> representa, por ejemplo, fenilo, 1-metilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 1-etilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 1-propilfenilo, 2-propilfenilo, 3-propilfenilo, 1-iso-propilfenilo, 2-iso-propilfenilo, 3-iso-propilfenilo, 1-butilfenilo, 2-butilfenilo, 3-butilfenilo, 1-iso-butilfenilo, 2-iso-butilfenilo, 3-iso-butilfenilo, 1-sec-butilfenilo, 2-sec-butilfenilo, 3-sec-butilfenilo, 1-ter-butilfenilo, 2-ter-butilfenilo, 3-ter-butilfenilo, 1-(1-pentenil)fenilo, 2-(1-pentenil)fenilo, 3-(1-pentenil)fenilo, 1-(2-pentenil)fenilo, 2-(2-pentenil)fenilo, 3-(2-pentenil)fenilo, 1-(3-pentenil)fenilo, 2-(3-pentenil)fenilo, 3-(3-pentenil)fenilo, 1-(1-(2-metilbutil))fenilo, 2-(1-(2-metilbutil))fenilo, 3-(1-(2-metilbutil))fenilo, 1-(2-(2-metilbutil))fenilo, 2-(2-(2-metilbutil))fenilo, 3-(2-(2-metilbutil))fenilo, 1-(3-(2-metilbutil))fenilo, 2-(3-(2-metilbutil))fenilo, 3-(3-(2-metilbutil))fenilo, 1-(4-(2-metilbutil))fenilo, 2-(4-(2-metilbutil))fenilo, 3-(4-(2-metilbutil))fenilo, 1-(1-(2,2-dimetilpropil))fenilo, 2-(1-(2,2-dimetilpropil))fenilo, 3-(1-(2,2-dimetilpropil))fenilo, 1-(1-hexenil)fenilo, 2-(1-hexenil)fenilo, 3-(1-hexenil)fenilo, 1-(2-hexenil)fenilo, 2-(2-hexenil)fenilo, 3-(2-hexenil)fenilo, 1-(3-hexenil)fenilo, 2-(3-hexenil)fenilo, 3-(3-hexenil)fenilo, 1-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(1-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(2-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(3-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(4-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 2-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 3-(5-(2-metilpentenil))fenilo, 1-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 2-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(1-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 1-(3-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 2-(3-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(3-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 1-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 2-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenilo, 3-(4-(2,2-dimetilbutenil))fenilo o naftilo.

Acilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> representa un residuo acilo de cadena recta, ramificado o cíclico con 1 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonailo, decanoilo, pivaloilo, 1-ciclohexilformilo, ftaloilo, alquiloxicarbonilo como, por ejemplo metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, heptiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, ter.-butiloxicarbonilo, benziloxicarbonilo o alquilamidocarbonilo como, por ejemplo, N,N-dimetilamidocarbonilo.

Sulfonilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> representa en el contexto de la presente invención un residuo sulfonilo con 1 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo, octilsulfonilo, nonilsulfonilo, decilsulfonilo, fenilsulfonilo, (3-bromo)fenilsulfonilo, (3-metil)fenilsulfonilo o trifluormetilsulfonilo.

Aralquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub> representa, en el contexto de la presente invención, por ejemplo, fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1-fenilpentilo,

5 2-fenilpentilo, 3-fenilpentilo, 4-fenilpentilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 7-fenilheptilo, 8-feniloctilo, 9-fenilnonilo, 10-fenildecilo, 11-fenilundecilo, metil(1-naftilo), metil(2-naftilo), 2-etil(1-naftilo), 2-etil(2-naftilo), 3-propil(1-naftilo), 3-propil(2-naftilo), 4-butil(1-naftilo), 4-butil(2-naftilo), 5-pentil(1-naftilo), 5-pentil(2-naftilo), 6-hexil(1-naftilo), 6-hexil(2-naftilo), 7-heptil(1-naftilo), 7-heptil(2-naftilo), metil(1-bifenilo), metil(2-bifenilo), metil(3-bifenilo), 2-etil(1-bifenilo), 2-etil(2-bifenilo), 2-etil(3-bifenilo), 3-propil(1-bifenilo), 3-propil(2-bifenilo), 3-propil(3-bifenilo), 4-butil(1-bifenilo), 4-butil(2-bifenilo), 4-butil(3-bifenilo), 5-pentil(1-bifenilo), 5-pentil(2-bifenilo), 5-pentil(3-bifenilo), 6-hexil(1-bifenilo), 6-hexil(2-bifenilo), 6-hexil(3-bifenilo), 7-heptil(1-bifenilo), 7-heptil(2-bifenilo), 7-heptil(3-bifenilo) o metilantracenilo.

Para los sustituyentes nombradas pueden indicarse a manera de ejemplo los siguientes significados preferidos:

10 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> como, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, difenilamino, di(3-metoxifenil)amino, di(3-bromfenil)amino, dibencilamino, di(3-metoxifenil)amino, di(3'-bromfenilmetil)amino o ftaloilamino,

NHR<sup>7</sup> como, por ejemplo acetilamino, propanoilamino, butanoilamino, pivaloilamino, tosilo o metansulfonilamino,

OR<sup>8</sup> como, por ejemplo, metoxi, etoxi, iso-propoxi, ter-butoxi o benciloxi,

NR<sup>9</sup> como, por ejemplo, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, y toluensulfonilamino y

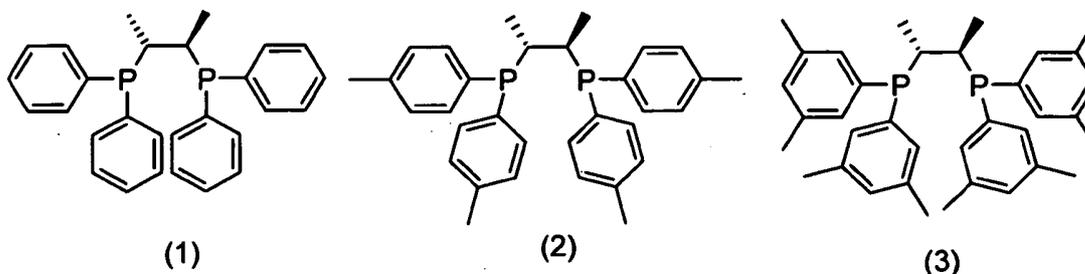
NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>R<sup>13</sup> como, por ejemplo, tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio o benciltrietilamonio.

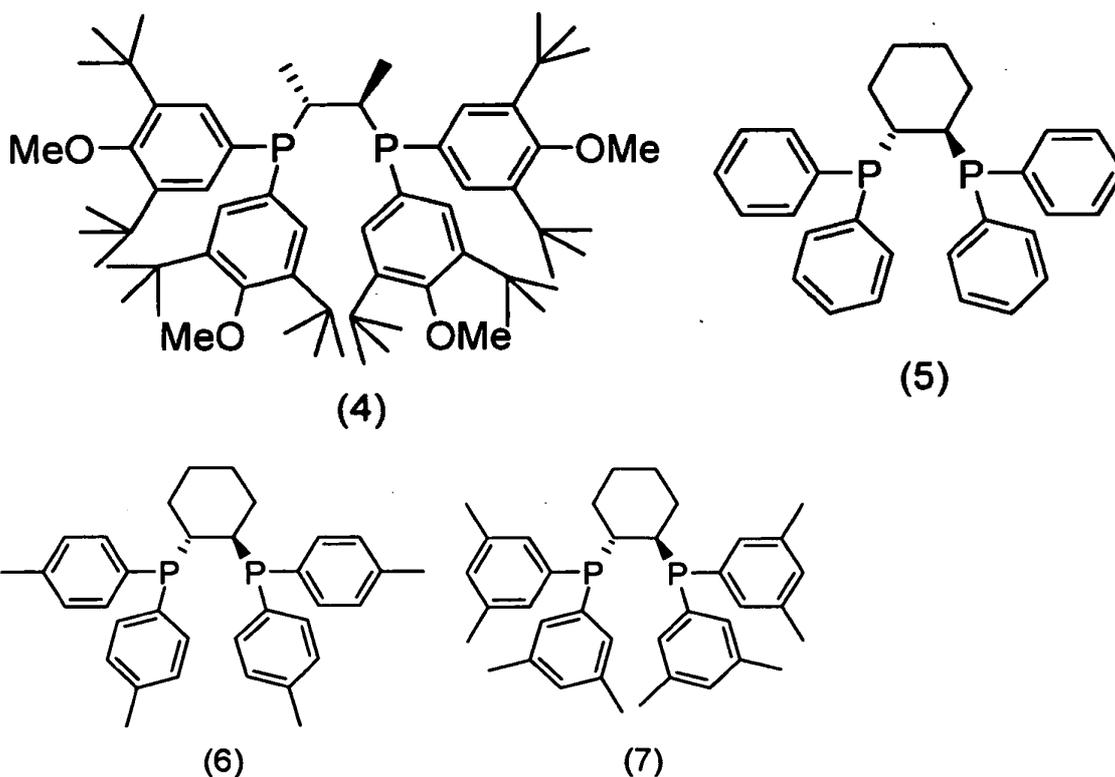
15 El símbolo (\*) designa un átomo de carbono sustituido asimétricamente, es decir un átomo tetraédrico con cuatro residuos distintos, el cual se presenta, en su mayor parte, en una de sus ambas formas posibles de reflejo especular.

20 El método de la invención es adecuado para la preparación de bis-fosfinilalcanos ópticamente activos de la fórmula (I), en los cuales los residuos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes, preferiblemente iguales y significan respectivamente un residuo de alquilo de cadena recta, ramificado o cíclica con 1 a 12, preferible 1 a 6 átomos de carbono y pueden formar conjuntamente un ciclo o biciclo alifático con 4 a 12 miembros de anillo, el cual puede tener uno o varios, regularmente 1 a aproximadamente 3, sustituyentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>10</sub>, acilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> y sulfonilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> y el cual puede comprender uno o varios heteroátomos O o NR<sup>9</sup>. Los residuos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son preferiblemente iguales o diferentes y significan respectivamente un residuo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, el cual puede tener respectivamente uno o varios, regularmente 1 a aproximadamente 3, sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, halógeno, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NHR<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, sulfonilo y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(O)OR<sup>14</sup>, C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>.

30 Productos del proceso particularmente preferidos de acuerdo con la invención, de la fórmula general (I) son aquellos en los que los residuos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman conjuntamente un anillo de ciclohexilo y los residuos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan respectivamente fenilo sustituido como se ha descrito previamente o sin sustituir. También se prefieren de acuerdo con la invención productos de proceso de la fórmula (I), en los que los residuos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan respectivamente metilo y los residuos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan respectivamente fenilo sustituido, como previamente se describió, o sin sustituir.

35 Los siguientes compuestos de las fórmulas (1) a (7) pueden indicarse a manera de ejemplo como productos de proceso preferidos de acuerdo con la invención:





Los productos nombrados de la fórmula general (I) pueden prepararse opcionalmente según la invención en forma de sus dos enantiómeros en dependencia del acondicionamiento del paso c) del método de la invención,

- 5 El método de la invención comprende los pasos de reacción a) hasta d), los cuales se explican con mayor detalle a continuación:

Según el paso a) del método según la invención se hace reaccionar un diol de la fórmula general (II) como compuesto de partida



- 10 en cuyo caso los residuos  $R^1$  y  $R^2$  poseen el significado indicado para el producto deseado de proceso respectivo de la fórmula general (I), hacia un compuesto de la fórmula (III)



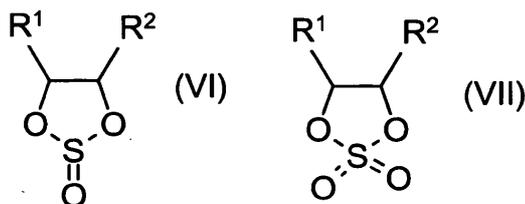
- 15 en cuyo caso los residuos  $R^1$  y  $R^2$  en la fórmula (III) poseen el mismo significado que en la fórmula (II), y los residuos Z representan respectivamente un grupo de salida o conjuntamente un fragmento de estructura seleccionado del grupo de los fragmentos estructurales que se tienden como puentes  $-O-S(O)_2-O-$ ,  $-O-P(O)(OR^{15})_2-O-$ ,  $-O-C(O)-O-$  y  $-O-C(O)-C(O)-O-$ , en cuyo caso  $R^{15}$  representa alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$ , aralquilo de  $C_7$  a  $C_{17}$  o arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ .

Por el término grupo de salida han de entenderse en el contexto de la presente invención aquellos elementos estructurales que pueden sustituirse mediante ataque de o la reacción con nucleófilos.

Como compuestos de salida para la preparación de los compuestos de la fórmula (III) son adecuados los 1,2-dioles de la fórmula (II), que pueden emplearse en forma de mezclas de posibles diastereómeros, pero si se desea también pueden emplearse en forma de compuestos estereoquímicamente uniformes. Como compuestos de partida preferidos de la fórmula (11) pueden nombrarse a manera de ejemplo: 2,3-butandiol, 1,2-ciclohexandiol, 2,3-dihidroxicicalina, 3,4-dihidroxipirano, 3,4-dihidroxitetrahidrofurano, N-metil-3,4-dihidroxipirrolidina, N-bencil-3,4-dihidroxipirrolidina, N-acetil-3,4-dihidroxipirrolidina, N-pivaloil-3,4-dihidroxipirrolidina o 3,4-dihidroxitiofeno.

Los dos grupos hidroxilo del compuesto de partida seleccionado respectivamente de la fórmula (II) se transforma según el paso a). Como grupos de salida adecuados pueden nombrarse a manera de ejemplo: haluro, preferible cloruro, bromuro o yoduro, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato, acetato, trifluoracetato y benzoato. Grupos de partida principalmente preferidos según el paso a) son cloro, bromo, yodo, tosilato, mesilato o trifluoracetato. Para la persona experta en la materia son conocidos de por sí métodos para transferir los compuestos de partida seleccionados de la fórmula (II) en los compuestos de la fórmula (III) y se describen por ejemplo en J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 6262-6267 o Synthesis 1992, 951. Además, también puede efectuarse una activación de los grupos hidroxilo para la sustitución in situ, por ejemplo, mediante acomplejamiento con un ácido de Lewis o aplicación de condiciones como se describen por parte de Mitsunobu, O. en Synthesis 1981, 1.

Los dos elementos estructurales Z en la fórmula (III) pueden representar conjuntamente en el contexto de otra forma de realización un fragmento estructural seleccionado del grupo de los fragmentos estructurales -O-S(O)<sub>2</sub>-O-, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>-O-, -O-C(O)-O y -O-C(O)-C(O)-O, en cuyo caso R<sup>15</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, aralquilo de C<sub>7</sub> a C<sub>17</sub> o arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>. Los compuestos de la fórmula (III) representan entonces sulfatos cíclicos, fosfatos, carbonatos u oxalatos, en cuyo caso los fosfatos nombrados se esterifican con grupos adecuados, como ya se designaron, preferiblemente con metilo, fenilo o bencilo. En el contexto de una forma preferida de realización del método según la invención, un diol de la fórmula (II) se transforma en un sulfato cíclico de la fórmula (VII).



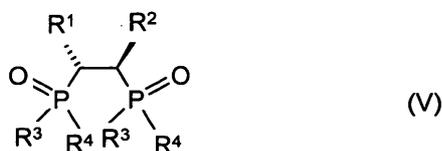
Esto se efectúa de manera conveniente mediante sulfonación del diol empleado de la fórmula (II), por ejemplo por efecto de cloruro de tionilo hasta el sulfito cíclico de la fórmula (VI) y oxidación subsiguiente por efecto de agentes de oxidación adecuados como, por ejemplo, KMnO<sub>4</sub> o TPAP (tetrapropilamonioper-rutenato).

Los productos intermedios accesibles según el paso a) de la fórmula general (III) pueden aislarse de manera usual y seguir purificándose según la necesidad. Sirven como compuestos de partida para el paso b) del proceso de la invención.

Según el paso b) del método según la invención, el compuesto de la fórmula (III) obtenido en el paso a) se hace reaccionar con un fosfito de la fórmula (IV)



en cuyo caso los residuos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> poseen los significados deseados para el producto de proceso de la fórmula (I). La reacción se realiza en presencia de una base que es capaz de desprotonizar el fosfito empleado de la fórmula (IV). Se obtiene de esta manera según el paso b) del método un difosfito 1,2-trans-configurado, racémico, de la fórmula (V)

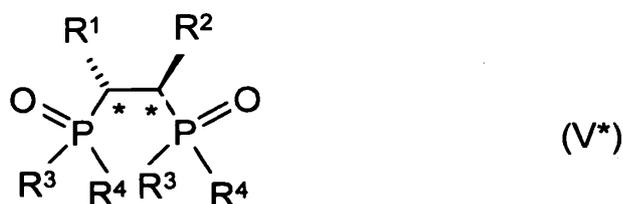


en cuyo caso los residuos R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> poseen los significados deseados para el producto de proceso de la fórmula (I) y correspondientes a los compuestos hechos según el paso a) de las fórmulas (II) o (III).

Según el paso b), los grupos de partida o los grupos de partida cíclicos Z se sustituyen por el nucleófilo formado por desprotonización del fosfito empleado de la fórmula (IV) y de la base empleada. La reacción se efectúa preferentemente en un solvente dipolar-aprótico como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirolidinona, sulfolano u otros solventes que le parezcan adecuados a la persona experta en la materia, en presencia de agua. Como bases adecuadas pueden nombrarse principalmente al menos parcialmente bases solubles en agua, como hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio), hidróxidos de metal alcalino-térreo (por ejemplo hidróxido de calcio o de magnesio), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido o etóxido de sodio o de potasio) y alcóxidos de metal alcalino-térreo (por ejemplo, metóxido de calcio o de magnesio). Las bases nombradas se emplean usualmente en cantidades molares de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 equivalentes respecto del fosfito a desprotonizar de la fórmula (IV), preferible en forma de soluciones acuosas. La reacción se realiza de manera conveniente a temperaturas por encima de aproximadamente 0°C. Otras condiciones de reacción específicas del sustrato o de los reactivos pueden determinarse mediante ensayos rutinarios.

De esta manera se obtiene en altos rendimientos y selectividades los difosfitos 1,2-trans-configurados deseados de la fórmula (V) los cuales pueden aislarse mediante métodos conocidos de por sí y seguir purificándose, por ejemplo, mediante cristalización. Se ha mostrado que los difosfitos de la fórmula general (V) preparados según el paso b) de la presente invención tienen con frecuencia una pureza superior de diaestereómeros que los compuestos predecesores de la fórmula (III) o (II), empleados de manera correspondiente, lo cual permite inferir una isomerización que ocurre después de la doble reacción de sustitución, posiblemente por efecto de la base empleada. Los difosfitos de la fórmula (V) preparados según el paso b) se obtienen por lo tanto en forma de mezclas racémicas con gran pureza diastereomérica. Y según la invención se siguen procesando tal como se describe bajo el paso c).

Según el paso c) de la presente invención se efectúa una disociación de racemato del difosfito racémico de la fórmula (V) obtenido en el paso b), y se obtiene un difosfito ópticamente activo de la fórmula (V\*)



en cuyo caso, los residuos R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> poseen los significados deseados para el producto de proceso de la fórmula (I) y los correspondientes a los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV) y (V) hechos según los pasos a) y b), y en cuyo caso el símbolo \* designa un átomo de carbono sustituido de manera asimétrica.

Las disociaciones de racemato de difosfitos quirales son conocidas y se describen, por ejemplo, en J. Org. Chem. 1986, 51, 629-635. La disociación de racemato del difosfito racémico de la fórmula (V), obtenido en el paso b), se realiza preferentemente mediante formación del producto de adición con reactivos auxiliares quirales adecuados como, por ejemplo, ácidos quirales tales como, por ejemplo, ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales en forma ópticamente activa. Para esto, los ácidos quirales adecuados son, por ejemplo, (+)- o (-)-dibenzoiltartrato o ácido (+)- o (-)-alcanforsulfónico. De manera conveniente, según el paso c) del método de la invención se lleva a cabo una cristalización del racemato de la fórmula (V), obtenido en el paso c), en presencia de los reactivos auxiliares puros enantioméricos nombrados, opcionalmente a temperaturas reducidas. Los productos de adición diastereoméricos obtenidos en este caso pueden aislarse luego de una manera conocida por la persona experta en la materia. A partir de los productos de adición diastereoméricos obtenidos así, se obtienen mediante la disociación de los mismos, los difosfitos libres ópticamente activos de la fórmula (V\*) así como el reactivo auxiliar quiral que puede volver a usarse en el contexto de otra reacción.

Los difosfitos ópticamente activos de la fórmula (V\*), obtenidos según el paso c) del método según la invención, se reducen finalmente según el paso d) hasta el bis-fosfinilalcano ópticamente activo deseado de la fórmula (I). Un isómero óptico opcionalmente indeseado puede racemizarse, por ejemplo, en presencia de una base y emplearse de nuevo en el paso c) del método. Son conocidas las reducciones de difosfitos hasta bis-fosfinilalcanos y se describen, por ejemplo, por Matteoli et al. en Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8, 1403-1409 usando triclorosilano en xileno hirviente. Como método de reducción adecuado deben considerarse aquellos en los que no se llega a una racemización, o solo en muy poca medida, del difosfito quiral de la fórmula (V\*) empleado respectivamente o del bis-fosfinilalcano de la fórmula (I) formado en este caso. Como otros agentes de reducción adecuados y que pueden

emplearse favorablemente en el contexto del paso d) del método según la invención pueden nombrarse a manera de ejemplo: hidruro de litio-aluminio, alano, trietoxisilano o fenilsilano.

El método de la invención instaura un acceso económico a los bis-fosfinilalcanos quirales ópticamente activos de la fórmula (I), el cual se realiza de manera sencilla en todas las cuatro etapas y mediante el uso de reactivos y sustancias de partida baratas (estas pueden emplearse en forma de mezclas diaesteroméricas racémicas). Puesto que se impiden condiciones de reacción problemáticas del proceso industrial como, por ejemplo, un alto número de etapas, temperaturas profundas o reactivos agresivos, el método de la invención es adecuado en una medida particular para la aplicación a escala industrial.

Los bisfosfinilalcanos quirales ópticamente activos, de la fórmula (I), accesibles mediante el método de la invención, son adecuados para la aplicación como ligandos para catalizadores organometálicos, especialmente organometálicos de transición, para la síntesis asimétrica. Especialmente son adecuados para la preparación de catalizadores de metales de transición para hidrogenaciones asimétricas, hidroformilaciones, hidroborationes y alquilaciones alílicas, tal como se describen, por ejemplo, en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH 2000, I. Ojima, (Hrsg.).

La presente invención también se refiere, por lo tanto, a un método para la preparación de catalizadores de metal de transición ópticamente activos mediante la preparación de un bis-fosfinilalcano quiral, ópticamente activo, de la fórmula (I) según el método previamente descrito y poniendo en contacto a continuación el bis-fosfinilalcano de la fórmula (I) así preparado con un compuesto de metal de transición adecuado. Para este propósito se ponen en contacto metales de transición adecuados, por ejemplo Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag o Au, de manera ventajosa en forma de compuestos que son solubles en el medio de reacción seleccionado, como por ejemplo sales o compuestos complejos, que tienen ligandos adecuados como, por ejemplo, carbonilo, acetilacetato, hidroxilo, ciclooctadieno, norbornadieno, cicloocteno, metoxi, benceno, timol, haluro, como cloro, bromuro o yoduro, acetilo u otros carboxilatos alifáticos o aromáticos, con los bis-fosfinilalcanos quirales de la fórmula (I) preparados según la invención. Compuestos de metal de transición preferidos en el contexto del método según la invención son, por ejemplo, compuestos de Rh (I), Rh(II) y Rh(III), así como de Rh(O), compuestos de Ir(I), Ir(II), Ir(III), Ir(IV), así como de Ir(O), compuestos de Ru(II), Ru(III), Ru(IV) y de Ru(0), compuestos de Pd(II), Pd(IV) y de Pd(0) y compuestos de Pt(II), Pt(IV) y de Pt(0), compuestos de Cu(I), Cu(II), Cu(III), compuestos de Ag(I) o de Ag(III), compuestos de Au(I) o Au(III), a manera de ejemplo en forma de: Ru(cod)metalilo<sub>2</sub>, Ru(cod)alilo<sub>2</sub>, [Ru(benzol)Cl]<sub>2</sub>, [Ru(timol)Cl]<sub>2</sub>, [Ru(timol)]<sub>2</sub>, RhCl<sub>3</sub>, Rh(OAc)<sub>3</sub>, [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>, Rh(CO)<sub>2</sub>acac, [Rh(cod)OH]<sub>2</sub>, [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub>, [Rh(cod)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], [Rh(cod)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>], [Rh(cod)<sub>2</sub>OTf], [Rh(cod)<sub>2</sub>SbF<sub>6</sub>], [Rh(nbd)Cl]<sub>2</sub>, [Rh(nbd)OH]<sub>2</sub>, [Rh(nbd)OMe]<sub>2</sub>, [Rh(nbd)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], [Rh(nbd)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>], [Rh(nbd)<sub>2</sub>OTf], [Rh(nbd)<sub>2</sub>SbF<sub>6</sub>], Rh<sub>4</sub>(CO)<sub>12</sub>, Rh<sub>6</sub>(CO)<sub>16</sub> o Ir<sub>4</sub>(CO)<sub>12</sub>, [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub>, [Ir(cod)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], [Ir(nbd)Cl]<sub>2</sub>, [Ir(nbd)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OC(O)CF)<sub>3</sub>, [Pd(alilo)Cl]<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PtCl<sub>2</sub>, [Pt(cod)<sub>2</sub>OTf]<sub>2</sub>, [Pt(cod)<sub>2</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>], [Pt(nbd)<sub>2</sub>OTf]<sub>2</sub>, [Pt(nbd)<sub>2</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>], CuOTf, AgOTf, AuCl<sub>3</sub> donde "acac" representa un acetilacetato, "dba" representa dibenzilidenacetona, "cod" representa un ligando 1,5-ciclooctadieno y "nbd" representa un ligando norbornadieno y "Tf" representa triflato.

Los compuestos de metal de transición nombrados pueden ponerse en contacto con el bis-fosfinilalcano quiral, ópticamente activo, de la fórmula (I), preparado de acuerdo con la invención, de una manera conocida para la persona experta en la materia, tal como se describe, por ejemplo, en *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH 1998, M. Beller, C. Bolm, (editor). Los catalizadores de metal de transición quirales, accesibles de esta manera, pueden aislarse y seguir usándose o formarse in situ en el marco de una reacción a catalizarse.

Los compuestos y complejos de metal de transición nombrados y otros adecuados son conocidos y se describen en la bibliografía de manera suficiente o pueden prepararse por el experto en la materia de manera análoga a los compuestos ya conocidos.

En el marco de una forma particularmente preferida, el método de la invención es adecuado para la preparación de catalizadores de metal de transición ópticamente activos para la hidrogenación asimétrica de citral, es decir de mezclas de geranial y neral hacia el citronelal ópticamente activo. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un método para la preparación de citronelal ópticamente activo, preferible D-citronelal mediante hidrogenación asimétrica de citral o de geranial y/o neral en presencia de un catalizador de metal de transición ópticamente activo, preparado como se describió previamente. En este sentido, los catalizadores de metal de transición quirales preferidos son aquellos que pueden prepararse poniendo en contacto un bis-fosfinilalcano quiral ópticamente activo, de las fórmulas (1) a (7), preparado mediante el método de la invención, y uno de los compuestos de metal de transición preferidos, previamente nombrados, principalmente Rh(CO)<sub>2</sub>acac, [Rh(cod)OH]<sub>2</sub>, [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub>, Rh<sub>4</sub>(CO)<sub>12</sub>, Rh<sub>6</sub>(CO)<sub>16</sub> o Ir<sub>4</sub>(CO)<sub>12</sub>. Un catalizador de metal de transición quiral, particularmente preferido en el contexto de este aspecto de la presente invención es R,R-quirafos de la fórmula (1).

El citronelal ópticamente activo, accesible de esta manera, representa una sustancia aromática valiosa y un intermediario valioso para la preparación de productos altamente refinados. Citronelal ópticamente activo es principalmente adecuado para la preparación de isopulegol ópticamente activo mediante la ciclización

intramolecular. Mediante la hidrogenación de isopulegol ópticamente activo es posible la preparación de mentol ópticamente activo.

### Ejemplos:

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin restringirla de ninguna manera:

- 5 La pureza diastereomérica de los productos de reacción descritos se determinó mediante el análisis cromatográfico en las siguientes condiciones: cromatografía analítica; columnas: OV-1 Macherey&Nagel, 25 m (Ejemplos 1 y 2) o 10 m; programa de temperatura: 50°C, 5 min (Ejemplo 1) o 2 min; 20°C/min, 300°C).

#### Ejemplo 1: Preparación de 4,5-dimetil-[1,3,2]dioxatolan-2,2-dióxido

- 10 A una solución de 0,44 mol (40 g) de 2,3-dihidroxitbutano (mezcla cis/trans) en 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionaron a gotas 0,88 mol (105 g) de cloruro de tionilo enfriando y revolviendo vigorosamente durante un lapso de tiempo de 3 h a temperatura ambiente. El gas de HCl generado se llevó a la neutralización mediante una botella de lavado llena de una solución de NaOH. Después de finalizar la adición se revolvió la mezcla de reacción por 1 h bajo reflujo. El solvente se retiró al vacío y el residuo se usó inmediatamente para seguir reaccionando.

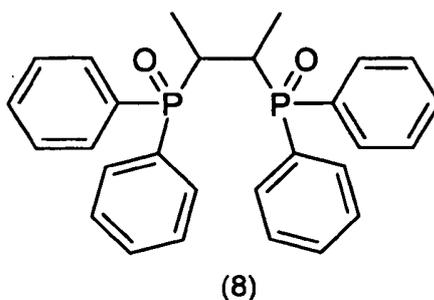
- 15 A una solución de 0,37 mol (50,7 g) de 4,5-dimetil-[1,3,2]dioxatolan-2-óxido en 400 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionaron 1300 ml de ácido sulfúrico (10%) a 0°C. Revolviendo vigorosamente se adicionaron 0,42 mol (66 g) de KMnO<sub>4</sub> en porciones pequeñas de tal manera que la temperatura interna se mantuvo bajo 10°C. La adición se completó cuando el color violeta se mantuvo al menos por 5 minutos. Después de calentar por 1 h bajo reflujo se enfrió hasta temperatura ambiente y se suspendió la reacción adicionando bisulfito de sodio. La fase orgánica se separó, se extrajo la fase acuosa 5 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas unidas se lavaron neutralmente, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. Se obtuvo 4,5-dimetil-[1,3,2]dioxatolan-2,2-dióxido en forma de un líquido de color cercano al marrón (193 mmol, 33 g, 44%) como mezcla cis/trans (aproximadamente 2:1) de la cual después de cierto tiempo se separó un sólido blanco.

#### Ejemplo 2: Preparación de hexahidro-benzo[1,3,2]dioxatol-2,2-dióxido

- 25 A una solución de 0,16 mol (19 g) de 1,2-dihidrociclohexano (mezcla cis/trans) en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionaron a gotas 0,32 mol (38 g) de cloruro de tionilo enfriando y revolviendo vigorosamente durante un lapso de tiempo de 3 h a temperatura ambiente. El gas de HCl generado se llevó a la neutralización mediante una botella de lavado llena de una solución de NaOH. Después de finalizar la adición se revolvió la mezcla de reacción por 1 h bajo reflujo. El solvente se retiró al vacío y el residuo (0,15 mol, 24,4 g, 92%) se usó inmediatamente para la otra reacción.

- 30 A una solución de 0,12 mol (19,6 g) del sulfito, obtenido de esta manera, en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionaron 400 ml ácido sulfúrico (10%) a 0°C. Revolviendo vigorosamente se adicionaron 0,25 mol (40 g) de KMnO<sub>4</sub> en pequeñas porciones de tal manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10°C. La adición se completó cuando el color violeta se mantuvo por lo menos durante 5 minutos. Después de calentar por 1 h bajo reflujo se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se suspendió adicionando bisulfito de sodio. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo 5 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavaron neutralmente las fases orgánicas unidas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. Se obtuvo hexahidro-benzo[1,3,2]dioxatol-2,2-dióxido en forma de un líquido incoloro (39 mmol, 6,9 g, 32%) como mezcla cis/trans -2:1.

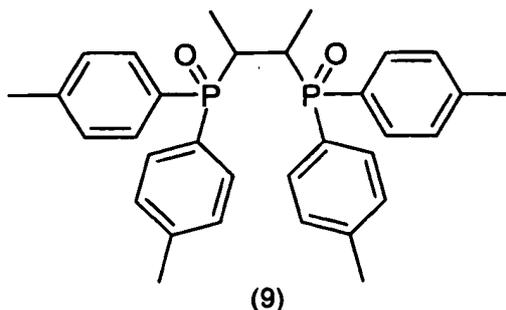
#### Ejemplo 3: Preparación de compuesto (8)



- 40 A una solución de 121 mmol (24,4 g) de difenilfosfinóxido en 125 ml de DMSO se adicionaron sucesivamente, revolviendo y enfriando con hielo, 30 ml de una solución al 50% de hidróxido de potasio en agua así como 41 mmol (6,25 g) del producto de reacción del ejemplo 1 (cis/trans -2:1) y se revolvió por 72 h a temperatura ambiente. La

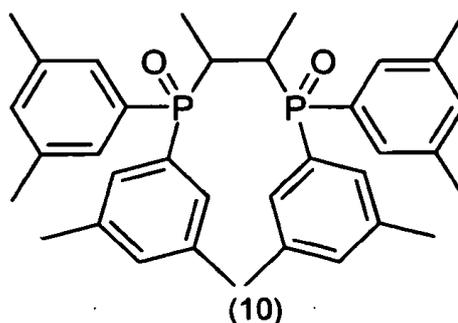
mezcla formada primero de dióxido de quirafos cis y trans se isomerizó durante el tiempo de reacción casi completamente hasta el compuesto trans deseado. Después de finalizar la reacción se neutralizó adicionando 1000 ml de una solución saturada de  $\text{KHSO}_4$ , se diluyó con 300 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se retiró filtrando el sólido resultante insoluble. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 5 veces con un total de 1000 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas unidas se concentraron al vacío a  $50^\circ\text{C}$ , se lavaron 3 veces con un poco de pentano y se secaron al vacío. Se obtuvieron 40,6 mmol (18,6 g) de un producto crudo ligeramente coloreado de amarillo (cis/trans > 95:5). Después de la cristalización a partir de  $\text{Et}_2\text{O}$  se obtuvieron 28,1 mmol (12,9 g, 68%) del compuesto (8) en forma de un sólido blanco cristalino con un contenido trans >98%.

Ejemplo 4: Preparación de compuesto (9)



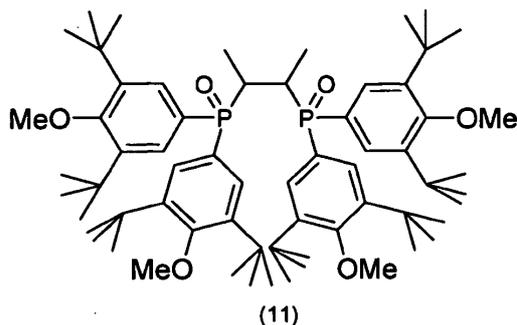
A una solución de 19,5 mmol (4,5 g) de óxido de di-paratolilfosfina (J. Gen. Chem. USSR 1992, 62, 1833-1839) en 25 ml de DMSO se adicionaron 5 ml de una solución al 50% de KOH en agua a  $0^\circ\text{C}$ . A la solución ahora anaranjada se adicionaron 7,2 mmol (1,1 g) del producto de reacción del ejemplo 1 (cis/trans ~2:1). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se revolvió por 72 h. La reacción se terminó adicionando 1000 ml de una solución saturada de  $\text{KHSO}_4$  y 400 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y retirando por filtrado el material insoluble. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 5 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas unidas se lavaron neutralmente, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró hasta quedar secas. El compuesto (9) se obtuvo en forma de una espuma amarilla (5,9 mmol, 3,0 g, 82%, contenido trans >98%).

Ejemplo 5: Preparación del compuesto (10)



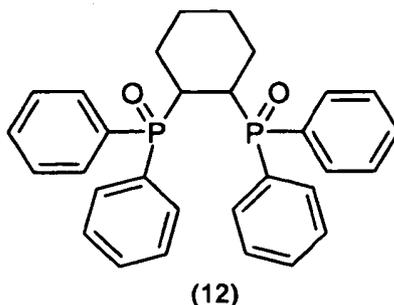
A una solución de 38,7 mmol (10,0 g) de óxido de bis-(3,5-dimetilfenil)-fosfina (org. Lett. 2001, 3, 243 -246) en 75 ml de DMSO se adicionaron 10 ml de una solución de KOH al 50% en agua a  $0^\circ\text{C}$ . A la solución ahora anaranjada se adicionaron 14,5 mmol (2,2 g) del producto de reacción del ejemplo 1 (cis/trans ~2:1). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se revolvió por otras 18 h. Después se revolvió por 14h a  $60^\circ\text{C}$ . La reacción se finalizó adicionando 1000 ml de solución saturada de  $\text{KHSO}_4$  y 300 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  así como retirando por filtrado material insoluble. Se separó la fase orgánica y se extrajo 5 veces la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas unidas se lavaron neutralmente, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron hasta secarse. El compuesto (10) se obtuvo en forma de un sólido amarillo (14,4 mmol, 8,2 g, 99%, contenido trans >98%).

Ejemplo 6: Preparación de compuesto (11)



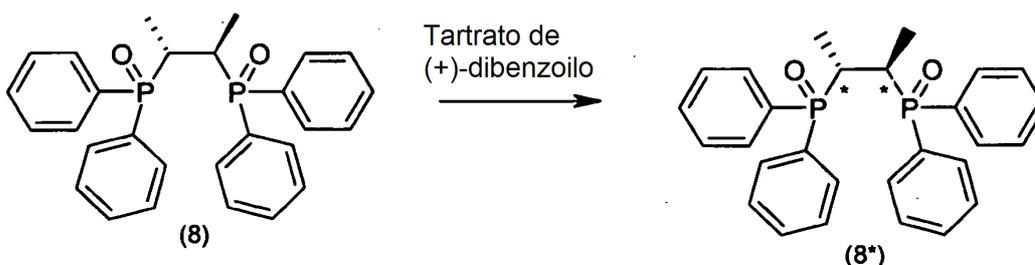
5 A una solución tibia de 18,5 mmol (9,0 g) de óxido de bis-(2,3-di-ter-butil-4-metoxifenil)-fosfina (Synth. Catal. 2003, 345, 180-4) en 450 ml de DMSO se adicionaron a 40°C 5 ml de una solución de KOH al 50% en agua. A la solución ahora anaranjada se adicionaron 7,2 mmol (1,1 g) del producto de reacción del ejemplo 1 (cis/trans ~2:1). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se revolvió por otras 24 h. Después se revolvió por 4h a 60°C y finalmente por 72 h a temperatura ambiente. La reacción se finalizó adicionando 400 ml de solución saturada de KHSO<sub>4</sub> y 400 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y retirando por filtrado material insoluble. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 5 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas unidas se lavaron neutralmente, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta secarse. El residuo se recogió en 80 ml de MeOH, se filtró y se concentró hasta secarse. Se obtuvo el compuesto (11) como sólido blanco. Después de purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc = 1:5) y lavado con pentano se obtuvieron (7,30 mmol, 0,75 g, 11 %, contenido trans >98%).

Ejemplo 7: Preparación de compuesto (12)



15 A una solución de 84,2 mmol (17,0 g) óxido de difenilfosfina en 125 ml de DMSO se adicionan 22 ml de una solución de KOH al 50% en agua. A la solución ahora anaranjada se adicionaron 28,1 mmol (5,0 g) del producto de reacción del ejemplo 2 (cis/trans ~2:1). La mezcla de reacción se revolvió por otras 96 h. La reacción se finalizó adicionando 500 ml de solución saturada de KHSO<sub>4</sub> y 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y retirando por filtrado material insoluble. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 5 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas unidas se lavaron neutralmente, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta secarse. Se obtuvo el compuesto (12) como sólido blanco (20,2 mmol, 9,81 g, 72%, contenido trans >98%).

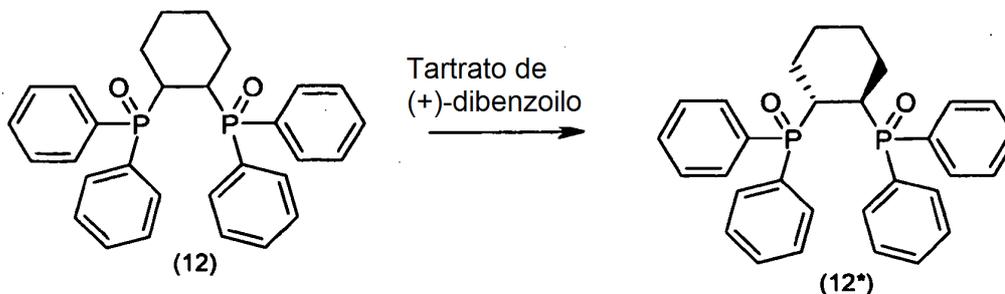
Ejemplo 8: Disociación de racemato



25 35 mmol (16,1 g) del compuesto 8 se disolvieron en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bajo reflujo. De un segundo matraz se adicionó una solución hirviente de 35 mmol (12,54 g) de tartrato de (+)-dibenzoilo ((+)-DBT) en 100 ml de EtOAc a esta solución por medio de una cánula. Después de 2-3 min bajo reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se retira el solvente al vacío y el residuo se recogió 3 veces en pentano y se destiló. El

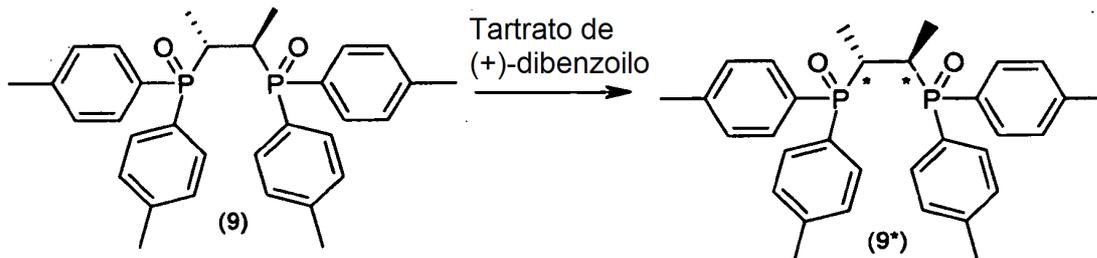
residuo se recogió en 450 ml de EtOAc y se calentó hasta el reflujo. El producto de adición poco soluble de 8 y (+)DBT se retiró mediante filtrado. La solución transparente se concentró a aproximadamente 200 ml y se filtró más producto de adición de 8 y (+)-DBT. En total se obtuvieron 7,6 mmol (6,23 g) del producto de adición. El sólido se disolvió en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó 10 veces con NaOH de 0,1 N. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó hasta secarse. Se obtuvo compuesto (8\*) en forma de un sólido blanco (9,2 mmol, 4,2 g, 52%).

Ejemplo 9: Disociación de racemato



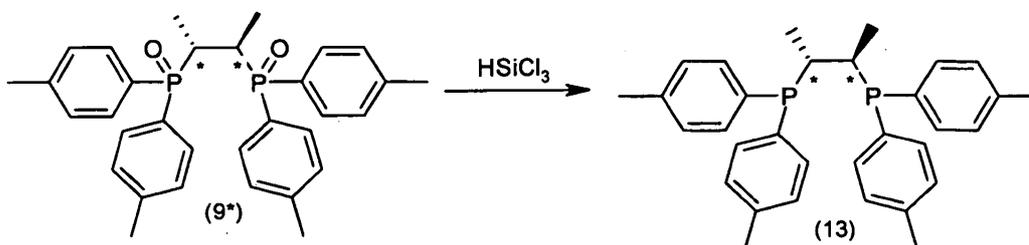
A partir de 10,3 mmol (5,0 g) del compuesto 12, 10,6 mmol (3,8g) de (+)-DBT, 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 20 ml de EtOAc se obtuvieron, procediendo igual que en el ejemplo 8, 1,03 mmol (0,5 g, 20%) del compuesto 12\*.

10 Ejemplo 10: Disociación de racemato



A partir de 56 mmol (28,8 g) del compuesto (9), 56 mmol (20,1g) de (+)-DBT, 160 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 160 ml de EtOAc se obtuvieron, procediendo de manera análoga que en el ejemplo 8, 23,9 mmol (12,3 g, 43%) del compuesto (9\*) después de recrystallizar tres veces.

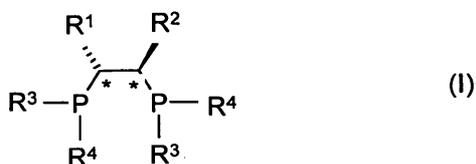
Ejemplo 11: Reducción



A partir de 22,5 mmol (11,6 g) del compuesto (9\*), de manera análoga al procedimiento en Matteoli et al. (Tetrahedron:Asymmetry 1997, 8, 1403-1410), después de recrystallizar desde 100 ml de metanol y recrystallizar a continuación desde 200 ml de etanol, se obtuvieron 17,5 mmol (9,0 g, 79%) de compuesto (13).

## REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de bis-fosfinilalcanos ópticamente activos de la fórmula (I)



en cuyo caso los residuos

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y cada uno significa un residuo de alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, de cadena recta, ramificado o cíclico, el cual puede tener uno o varios sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NHR<sup>7</sup> y OR<sup>8</sup>, o significa un residuo de arilo con 6 a 12 átomos de carbono, el cual puede tener uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, halógeno, arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NHR<sup>7</sup> y OR<sup>8</sup> o pueden formar  
10 conjuntamente un ciclo o biciclo alifático que tienen 4 a 12 miembros de anillo, el cual puede tener uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, oxo, arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, acilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> y sulfonilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> y el cual puede comprender uno o varios heteroátomos O o NR<sup>9</sup>, y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes y respectivamente significan un residuo alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, de cadena recta, ramificado o cíclico o un residuo arilo con 6 a 12 átomos de carbono que pueden tener  
15 respectivamente uno o varios sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, halógeno, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NHR<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, sulfonilo y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(O)OR<sup>14</sup>, C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>14'</sup> y en cuyo caso los residuos

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup> pueden significar, cada uno independientemente uno de otro, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> o arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>,

R<sup>7</sup> a R<sup>7'</sup> pueden significar acilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> o sulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>

20 R<sup>8</sup> a R<sup>8'</sup> pueden significar alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> o arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>,

R<sup>9</sup> significa alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, acilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> o sulfonilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>,

R<sup>10</sup> a R<sup>13</sup> pueden significar independientemente uno de otro alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o aralquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>,

R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> pueden significar hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o aralquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>,

R<sup>14''</sup> puede significar alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o aralquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>, y en cuyo caso

25 \* designa un carbono sustituido asimétricamente,

que comprende los siguientes pasos de reacción a) a d):

a) Reacción de un diol de la fórmula (II)



en cuyo caso los residuos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> poseen el mismo significado que en la fórmula (I),

30 para llegar a un compuesto de la fórmula (III)



en cuyo caso los residuos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> poseen el mismo significado que en la fórmula (I) besitzen,

y los residuos

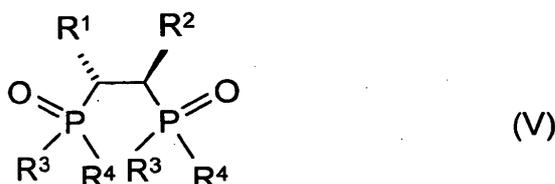
5 Z representan respectivamente un grupo de salida o conjuntamente un fragmento estructural del grupo de los fragmentos estructurales -O-S(O)<sub>2</sub>-O-, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>-O-, -O-C(O)-O- y -O-C(O)-C(O)-O-,

en cuyo caso R<sup>15</sup> puede representar alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, aralquilo de C<sub>7</sub> a C<sub>17</sub> o arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>,

b) Reacción del compuesto de la fórmula (III), obtenido en el paso a) con un fosfito de la fórmula (IV)

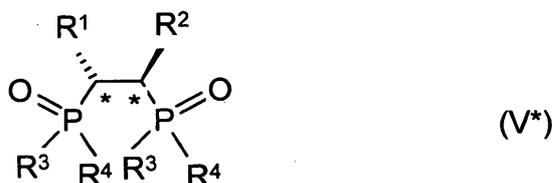


10 en cuyo caso los residuos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> poseen el mismo significado que en la fórmula (I), en presencia de una base que es capaz de desprotonizar el fosfito empleado de la fórmula (IV), para formar un difosfito 1,2- trans-configurado, racémico, de la fórmula (V)



en cuyo caso los residuos R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> poseen el mismo significado que en la fórmula (I),

15 c) Disociación de racemato del difosfito racémico de la fórmula (V), obtenido en el paso b), con la obtención de un difosfito ópticamente activo de la fórmula (V\*)



en cuyo caso los residuos R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> poseen el mismo significado que en la fórmula (I), y

\* designa un átomo de carbono sustituido de manera asimétrica, y

d) Reducción del compuesto de la fórmula (V\*), obtenido en el paso c) hasta el compuesto de la fórmula (I).

20 **2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los residuos**

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan un residuo de alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, de cadena recta, ramificado o cíclico, o pueden formar conjuntamente un ciclo o biciclo alifático con 4 a 12 miembros de anillo, el cual puede tener uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes halógeno, oxo, arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, acilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> y sulfonilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> y el cual puede comprender uno o varios heteroátomos O o NR<sup>9</sup>, y

$R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes y significan respectivamente un residuo arilo con 6 a 12 átomos de carbono, que puede tener respectivamente uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo de  $C_1$  a  $C_6$ , halógeno,  $NR^5R^6$ ,  $NHR^7$ ,  $OR^8$ , carboxi, sulfonilo y  $NR^{10}R^{11}R^{12}R^{13}$ .

**3.** Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los residuos

5  $R^1$  y  $R^2$  son iguales y significan un residuo de alquilo, de cadena recta, ramificado o cíclico, con 1 a 6 átomos de carbono, o pueden formar conjuntamente un ciclo o biciclo alifático con 4 a 12 miembros de anillo, el cual puede tener uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, oxo, arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ , acilo de  $C_1$  a  $C_{10}$  y sulfonilo de  $C_1$  a  $C_{10}$  y el cual puede comprender uno o varios heteroátomos O o  $NR^9$ , y

10  $R^3$  y  $R^4$  son iguales y significan un residuo de arilo con 6 a 12 átomos de carbono, el cual puede tener uno o varios sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del grupo de los sustituyentes alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$ , halógeno,  $NR^5R^6$ ,  $NHR^7$ ,  $OR^8$ , carboxi, sulfonilo y  $NR^{10}R^{11}R^{12}R^{13}$ .

**4.** Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los residuos  $R^1$  y  $R^2$  forman conjuntamente un anillo de ciclohexilo y los residuos  $R^3$  y  $R^4$  significan respectivamente fenilo sustituido o sin sustituir.

15 **5.** Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los residuos  $R^1$  y  $R^2$  significan respectivamente metilo y los residuos

$R^3$  y  $R^4$  significan respectivamente fenilo sustituido o sin sustituir.

**6.** Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los grupos de salida Z en la fórmula (III) se seleccionan del grupo de los grupos de salida haluro, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato, acetato, trifluoracetato y benzoato.

20 **7.** Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque los grupos de salida Z en la fórmula (III) representan en conjunto un fragmento estructural seleccionado del grupo de los fragmentos estructurales  $-O-S(O)_2-O-$ ,  $-O-P(O)(OR^{15})_2-O-$ ,  $-O-C(O)-O-$  y  $-O-C(O)-C(O)-O-$ , en cuyo caso  $R^{15}$  puede representar alquilo de  $C_1$  a  $C_{12}$ , aralquilo de  $C_7$  a  $C_{17}$  o arilo de  $C_6$  a  $C_{12}$ .

25 **8.** Método según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el paso b) se realiza en presencia de un solvente dipolar aprótico.

**9.** Método según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la base a emplear en el paso b) se selecciona del grupo de los hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino térreo, alcóxidos de metal alcalino y alcóxidos de metal alcalino térreo.

30 **10.** Método según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque para la disociación de racemato en el paso c) se realiza una cristalización en presencia de un reactivo auxiliar quiral.

**11.** Método según la reivindicación 10, caracterizado porque como reactivo auxiliar quiral se emplea un ácido carboxílico quiral o un ácido sulfónico quiral en forma ópticamente activa.

35 **12.** Método para la preparación de catalizadores de metal de transición ópticamente activos mediante la preparación de un bis-fosfonilalcano quiral, ópticamente activo, de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11 y poniendo en contacto con un compuesto de metal de transición adecuado.

**13.** Método según la reivindicación 12, caracterizado porque como compuesto de metal de transición se emplea un compuesto de un metal seleccionado del grupo Fe, Ru, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag y Au.

**14.** Método según la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque como bis-fosfinilalcano quiral se emplea (R,R)-quirafos.