

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 542**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/50** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04733647 .4**

96 Fecha de presentación: **18.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1626052**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Procedimiento para la producción de complejos de fosfina-borano**

30 Prioridad:  
**19.05.2003 JP 2003140671**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.04.2012**

73 Titular/es:  
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU  
OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:  
**YAMANO, Mitsuhsa;  
GOTO, Mitsutaka y  
YAMADA, Masatoshi**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 378 542 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

Procedimiento para la producción de complejos fosfina-borano.

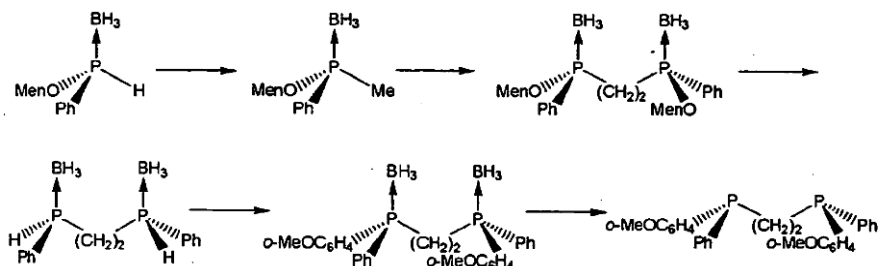
## Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de complejos fosfina-borano.

## 5 Antecedentes de la invención

Los complejos fosfina-borano son compuestos que no se descomponen generalmente en aire o agua, pero se convierten fácilmente en fosfinas mediante la liberación de borano con una amina y, por tanto, se han usado para la síntesis de muchos compuestos de fósforo orgánico como el equivalente a las fosfinas. Por ejemplo, en Heteroatom Chemistry, N° 3, págs. 563-575, 1992, se describe el siguiente esquema de reacción de un método de síntesis de 1,2-bis[(o-ansil)fenilfosfino]etano (DIPAMP) como ligando útil para una reducción asimétrica.

10



Así mismo, Tetrahedron Letters, N° 40, págs. 201-204, 1999, describe que las triarilfosfinas se sintetizan mediante reacción con aril-triflato, en presencia de un catalizador de paladio.



15 [X=OTf, ONf]

Como procedimientos para producir complejos fosfina-borano, se describen los siguientes:

- 1) un método para obtener un complejo fosfina-borano mediante reacción de un óxido de fosfina en presencia de cloruro de cerio, borohidruro sódico e hidruro de litio y aluminio ((Journal of the American Chemical Society, N° 107, págs. 5301-5303, 1985);
- 2) un método para obtener un complejo fosfina-borano mediante reacción de un óxido de fosfina en presencia de metiltriflato, hidruro de litio y aluminio y un complejo borano-tetrahidrofurano (Organic Letters, N° 3, págs. 87-90, 2001);
- 3) un método para obtener un complejo fosfina-borano mediante reacción de una fosfina como materia prima con un complejo borano-tetrahidrofurano (Angewandte Chemie International Edition, N° 18, p. 781-782, 1979);
- 4) un método para obtener un complejo fosfina-borano mediante reacción de una clorofosfina como materia prima con hidruro de litio y un complejo borano-tetrahidrofurano (Journal of the American Chemical Society, N° 112, págs. 5244-5252, 1990);
- 5) un método para obtener un complejo fosfina-borano mediante reacción de un óxido de fosfina en presencia de dietil-borano (Chemische Berichte, No. 120, p. 1117-1123, 1987); y
- 6) un método para obtener un complejo fosfina-borano mediante reacción de un óxido de fosfina cíclico en presencia de un complejo borano-dimetilsulfuro (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, págs. 4451-4455, 2000).

## Descripción de la invención

Debido a que los compuestos de fósforo orgánico trivalente fiables para oxidarse e inestables se usan como reactivos de reacción en los métodos 3) y 4) mencionados anteriormente, y el hidruro de litio y aluminio se usa como agente reductor en los métodos 1), 2) y 4), respectivamente, la purificación se vuelve complicada y existe un problema de seguridad. En el método de síntesis de 5), es difícil obtener selectivamente sólo el complejo fosfina-borano y, en el caso del método 6), sólo se describe un ejemplo de síntesis del complejo fosfina-borano cíclico.

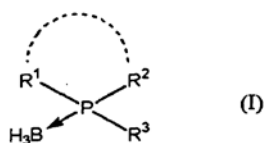
40

Los presentes inventores han estudiado procedimientos para producir complejos fosfina-borano para usarlos en la síntesis de compuestos de fósforo orgánico, intensivamente, y han descubierto que, cuando la reacción de un

compuesto representado por la fórmula (II):



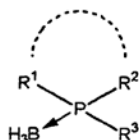
- 5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de fósforo adyacente, pueden formar un anillo de 4 a 6 miembros (a partir de aquí abreviado como compuesto (II) en algunos casos), o una de sus sales, se realiza por primera vez en un disolvente en presencia de un reactivo de borano, se obtiene un complejo fosfina-borano representado por la fórmula (I):



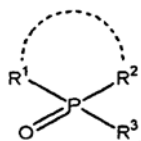
- 10 en la que cada símbolo es tal y como se definió anteriormente (a partir de aquí abreviado como compuesto (I) en algunos casos), o una de sus sales, con un rendimiento elevado en condiciones suaves. La presente invención se ha completado basándose en este hallazgo.

Es decir, la presente invención se refiere a:

- 15 (1) Un procedimiento de producción de un complejo fosfina-borano representado mediante la fórmula:



- 20 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de fósforo adyacente, pueden formar un anillo de 4 a 6 miembros, o una de sus sales, que comprende convertir un compuesto representado por la fórmula:



en la que cada símbolo es tal y como se definió anteriormente, o una de sus sales, en un disolvente en presencia de un reactivo de borano;

- 25 (2) El procedimiento según el (1) anterior, en el que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno;
- (3) El procedimiento según el (2) anterior, en el que  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de fósforo adyacente forman un anillo de 5 miembros;
- 30 (4) El procedimiento según el punto (1) anterior, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo

de fósforo adyacente, pueden formar un anillo de 4 a 6 miembros, o una de sus sales, y  $R^3$  representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

5 (5) El procedimiento según (4) anterior, en el que  $R^1$  y  $R^2$  conjuntamente con el átomo de fósforo adyacente forman un anillo de 4 o 6 miembros;

(6) El procedimiento según los puntos (2) o (4) anteriores, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan independientemente un grupo arilo opcionalmente sustituido;

10 (7) El procedimiento según el punto (6) anterior, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan independientemente un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos alquilo inferiores, grupos alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupos mono-alquilamino inferiores o di-alquilamino inferiores;

15 (8) El procedimiento según los puntos (2) o (4) anteriores, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan independientemente un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo inferior;

(9) El procedimiento según el punto (1) anterior, en el que el reactivo de borano es un complejo borano-tetrahidrofurano; y similares.

20 Modo preferido de realización de la invención

En la fórmula anterior,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

25 El "átomo de halógeno" representado por  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El grupo alquilo del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" representado por  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  incluye grupos alquilo inferiores (p.ej. grupos alquilo  $C_{1-6}$  como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares).

30 Ejemplos del sustituyente del alquilo incluyen (1) nitro, (2) nitroso, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) grupos alcoxi inferiores (p.ej. grupos alcoxi  $C_{1-6}$  como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, y similares), (6) formilo, (7) grupos alquilcarbonilo inferiores (p.ej. grupos alquil-carbonilo  $C_{1-6}$  como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, y similares), (8) grupos alcoxycarbonilo inferiores (p.ej. grupos alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$  como metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxi-carbonilo, terc-butoxi-carbonilo, pentoxi-carbonilo, hexiloxi-carbonilo, y similares), (9) carboxilo, (10) N-mono-alquilo inferior-carbamoilo (p.ej., grupos N-monoalquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo como N-metil-carbamoilo, N-etil-carbamoilo, N-propil-carbamoilo, N-isopropil-carbamoilo, N-butil-carbamoilo, N-isobutil-carbamoilo, N-terc-butil-carbamoilo, y similares), (11) grupos N-N-dialquilinferior-carbamoilo (p.ej. grupos N-N-dialquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo, como N,N-dimetil-carbamoilo, N,N-dietil-carbamoilo, N,N-dipropil-carbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metil-carbamoilo, y similares), (12) átomos de halógeno (p.ej. flúor, cloro, bromo y yodo), (13) grupos mono-alquilamino inferiores (p.ej., mono-grupos alquilamino  $C_{1-6}$  como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, y similares), y (14) grupos di-alquilamino inferiores (p.ej. grupos di-alquilamino  $C_{1-6}$  como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino, y similares). Pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre estos grupos en cualquier posición posible.

45 El grupo cicloalquilo del "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido" representado por  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  incluye grupos cicloalquilo inferiores (p.ej., grupos cicloalquilo  $C_{3-6}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y similares).

El sustituyente del "cicloalquilo" incluye los mismos sustituyentes y el mismo número que los ejemplificados con respecto al sustituyente anterior del "grupo alquilo opcionalmente sustituido".

50 El grupo arilo del "grupo arilo opcionalmente sustituido" representado por  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  incluye grupos arilo  $C_{6-10}$  como fenilo, 1-naftilo, y 2-naftilo y similares, e hidrocarburos aromáticos unidos por el anillo como bifenilo, naftil-fenilo y similares.

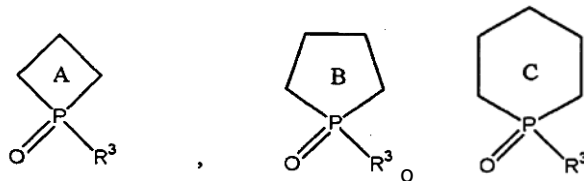
Ejemplos del sustituyente del "grupo arilo" incluyen (1) nitro, (2) nitroso, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) grupos alquilo inferiores (p.ej. grupos alquilo  $C_{1-6}$  como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares), (6) grupos alcoxi inferiores (p.ej. grupos alcoxi  $C_{1-6}$  como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, y similares), (7) formilo, (8) grupos

alquilcarbonilo inferiores (p.ej., grupos alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, y similares), (9) grupos alcoxicarbonilo inferiores (p.ej., grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, y similares), (10) carbonilo, (11) grupos N-mono-alquilcarbamoilo inferiores (p.ej., grupos N-mono-alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub> como N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo, y similares), (12) grupos N,N-di-alquilcarbamoilo inferiores (p.ej., grupos N,N-dialquil C<sub>1-6</sub> carbamoilo como N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, y similares), (13) átomos de halógeno (p.ej., flúor, cloro, bromo y yodo), (14) grupos mono-alquilamino inferiores (p.ej., mono-grupos alquilamino C<sub>1-6</sub> como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, y similares), y (15) grupos di-alquilamino inferiores (p.ej. grupos di-alquilamino C<sub>1-6</sub> como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino, y similares) y (16) grupos halógeno-alquilo inferior (p.ej., grupos halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, y similares). Pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de estos grupos en cualquier posición posible.

El grupo heterocíclico del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> incluye 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, pirrolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 3-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, imidazolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piradinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-piranilo, 3-piranilo, 4-piranilo, 5-piranilo, 6-piranilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,4-dioxolan-2-ilo, 1,4-dioxolan-3-ilo, y similares.

El sustituyente del "grupo heterocíclico" incluye los mismos sustituyentes y el mismo número que los ejemplificados con respecto al sustituyente anterior del "grupo arilo opcionalmente sustituido".

25 Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de fósforo adyacente forman un anillo de 4- a 6 miembros, el compuesto (II) incluye, por ejemplo, aquél que tiene una estructura representada por la fórmula siguiente:



30 en la que el anillo A, el anillo B, y el anillo C pueden tener un sustituyente; y R<sup>3</sup> se define como anteriormente. El sustituyente del anillo ejemplificado anteriormente incluye los mismos sustituyentes y el mismo número que los ejemplificados con respecto al sustituyente anterior del "grupo arilo opcionalmente sustituido".

Preferiblemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

35 Entre ellos, los grupos alquilo inferiores, los grupos cicloalquilo inferiores, o los grupos arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido son más preferibles. En particular, son preferibles los grupos fenilo opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos alquilo inferiores, grupos alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupos mono-alquilamino inferiores o di-alquilamino inferiores. Específicamente, son más preferibles los grupos fenilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo inferiores, grupos alcoxi inferiores, átomos de halógeno, grupos mono-alquilamino inferiores o grupos di-alquilamino inferiores.

40 Para R<sup>3</sup> es preferible un átomo de hidrógeno.

45 Ejemplos de las sales del compuesto (I) y el compuesto (II) incluyen sales con ácidos inorgánicos (p.ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, y similares) y sales con ácidos orgánicos (p.ej., ácido fórmico, acético, trifluoroacético, fumárico, oxálico, tartárico, maleico, cítrico, succínico, málico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, y similares). En el caso de que los compuestos (I) y (II) tengan grupos ácidos como grupos carboxilo y similares, se pueden usar sales con bases inorgánicas (p.ej. metales alcalinos o metales alcalinotérreos como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares, y amoníaco) o con bases orgánicas (p.ej., trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibencil-etilen-diamina, y similares).

50 Ejemplos del "reactivo de borano" a usar en la presente invención incluyen complejo borano-tetrahidrofurano, complejo borano-dimetilsulfuro, complejos borano-amina (p.ej., complejo borano-amonio, complejo borano-terc-

butilamina, complejo borano-dimetilamina, complejo borano-trietilamina, complejo borano-trimetilamina, complejo borano-4-etil-morfolina, complejo borano-2,6-lutidina, complejo borano-morfolina, complejo borano-4-metilmorfolina, complejo borano-4-fenil-morfolina, complejo borano-piperazina, complejo borano-piridina, complejo borano-N,N-dietilanilina, complejo borano-N,N-diisopropilanilina, y similares), y similares. Entre ellos, es preferible el complejo borano-tetrahidrofurano.

El procedimiento de la presente invención es la reacción del compuesto (II) o una de sus sales y un reactivo de borano en un disolvente, para obtener el compuesto (I) o una de sus sales.

La cantidad de reactivo de borano a usar es aproximadamente de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 3 a 5 moles, relativa a 1 mol del compuesto (II).

La reacción anteriormente mencionada se puede realizar en un disolvente orgánico inerte o en un disolvente orgánico inerte que contenga agua. Ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos (p.ej., hexano, pentano, ciclohexano, y similares), hidrocarburos aromáticos (p.ej., tolueno, benceno, clorobenceno, y similares), éteres (p.ej., éter diisopropílico, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares), hidrocarburos halogenados (p.ej., cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, y similares), nitrilos (p.ej., acetonitrilo, propionitrilo, y similares), y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o en forma de un disolvente mixto. Ejemplos preferidos de los disolventes incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres e hidrocarburos halogenados. Ejemplos más preferibles incluyen hidrocarburos aromáticos (tolueno y benceno).

La temperatura de reacción es aproximadamente de 0 a 40°C, preferiblemente aproximadamente de 20 a 30°C. El reactivo de borano se añade a la reacción durante 0 horas o más, preferiblemente aproximadamente durante 0,5 horas o más, más preferentemente aproximadamente 2 horas o más. Normalmente, la adición se completa en aproximadamente 5 horas. El tiempo de reacción es aproximadamente de 0,5 a 24 horas, preferiblemente aproximadamente de 1 a 5 horas.

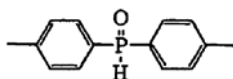
El producto producido se puede aislar desde una mezcla de reacción según un método convencional y purificarse fácilmente mediante medios de separación como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

De aquí en adelante, la presente invención se ilustrará más detalladamente con referencia a los ejemplos y ejemplos de referencia. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos. En los ejemplos, se emplearon los siguientes aparatos para la medición de las propiedades físicas respectivas.

Espectrómetro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  ( $^1\text{H-NMR}$ ): DPX300 (fabricado por Bruker); y una sustancia patrón interna: tetrametilsilano. Espectrómetro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C-NMR}$ ): DPX300 (fabricado por Bruker); y una sustancia patrón interna:  $\text{CDCl}_3$ . Espectrómetro de resonancia magnética nuclear  $^{31}\text{P}$  ( $^{31}\text{P-NMR}$ ): DPX300 (fabricado por Bruker), una sustancia patrón externa: una solución acuosa de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 85%.

Ejemplo de referencia 1

Óxido de di(p-tolil)fosfina



Se agitó una solución de magnesio (58,41 g, 3,48 equivalentes), una pequeña cantidad de yodo y 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano (400 ml), en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la adición de una solución de p-bromotolueno (411,11 g, 3,48 equivalentes) en tetrahidrofurano (2000 ml) a 22°C, la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Luego, tras la adición de una solución de dietil-fosfito (94,76 g, 0,69 moles) en tetrahidrofurano (160 ml) a 20°C, la mezcla se agitó a 24°C durante 30 minutos. A esto se añadió 6M-HCl (320 ml) a 4°C, seguido de la adición de agua (320 ml) y tolueno (1000 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se separó en capas, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (320 ml), una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (320 ml) y una solución acuosa de  $\text{NaCl}$  al 5% (320 ml). La capa orgánica se filtró a presión reducida y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de n-hexano y se secó (a presión reducida a 40°C) para obtener el compuesto del epígrafe (87,12 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 54,8%.

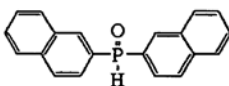
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 2.39 (s, 6H), 7.27-7.30 (m, 4H), 7.54 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.61 (s, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}} = 477.6$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.01, 129.16, 130.53, 130.85, 131.02, 131.99, 132.15, 144.38, 144.41.

$^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$ : 22.67 (dq,  $J_{\text{H-P}} = 477.6$  Hz,  $J_{\text{HCC-P}} = 13.3$  Hz).

Ejemplo de Referencia 2

Óxido de dinaftil-fosfina

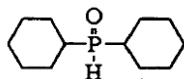


5 Se agitó una solución de magnesio (2,94 g, 2,00 equivalentes), una pequeña cantidad de yodo y 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano (60 ml) en atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la adición de una solución de 2-bromonaftaleno (25,00 g, 2,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (20 ml) a 27°C, la mezcla se agitó a 40°C durante 45 minutos. Tras la adición de una solución de dietil-fosfito (9,77 g, 0,06 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -9°C, la mezcla se agitó a 2°C durante 3 horas. A continuación, a esto se añadió agua (20 ml), seguida de más adición de tolueno (60 ml) y 6M-HCl (20 ml). La mezcla resultante se separó en capas, y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% y una solución de NaCl acuosa al 5%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio deshidratado y luego se filtró espontáneamente, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de éter isopropílico/n-hexano y se secó (a presión reducida a 40°C) para obtener el compuesto del epígrafe (9,621 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 53,0%.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.49-7.64 (m, 6.5H), 7.86-7.95 (m, 6H), 8.40 (d, 2H, J = 15.7 Hz), 9.15 (0.5H).  
<sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub>) δ: 125.07, 125.23, 127.13, 127.76, 127.93, 128.41, 128.81, 128.96, 132.43, 132.62, 132.82, 132.96, 135.05.  
<sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ: 22.99 (dq, J<sub>H-P</sub> = 481.0 Hz, J<sub>HCC-P</sub> = 13.4 Hz).

## Ejemplo de Referencia 3

## Óxido de dicitclohexil-fosfina

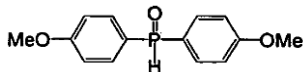


20 Se añadió bromociclohexano (50,00 g, 2,00 equivalentes) a una solución de magnesio (7,05 g, 1,93 equivalentes), en atmósfera de argón, y una pequeña cantidad de yodo en tetrahidrofurano (70 ml) entre 38 y 43°C, y la mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. Luego, tras la adición de dietil-fosfito (20,70 g, 0,15 moles) a 5°C, la mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas. A esto se añadió agua (50 ml), seguido de más adición de 6M-HCl (50 ml) y tolueno (70 ml), y la mezcla resultante se separó en capas. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y una solución acuosa de NaCl al 5%, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró espontáneamente. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de heptano y se secó (a presión reducida a 40°C) para obtener el compuesto del epígrafe (10,5 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 37,6%.

30 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 1.25-1.98 (m, 22H), 6.28 (d, 1 H, J<sub>H-P</sub> = 433.6 Hz).  
<sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ: 50.07 (d, J<sub>H-P</sub> = 433.5 Hz)

## Ejemplo de Referencia 4

## Óxido de di-p-metoxi-fenil-fosfina



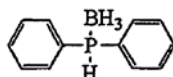
35 Se agitó una solución de magnesio (19,45 g, 4,00 equivalentes), una pequeña cantidad de yodo y 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano (140 ml) en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la adición de una solución de 1-bromo-4-metoxibenceno (151,47 g, 4,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (650 ml) entre 25 y 30°C, la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Luego, a esto se añadió una solución de dietil-fosfito (27,71 g, 0,20 moles) en tetrahidrofurano (60 ml) a una temperatura entre 25 y 30°C. A esto se añadió más 6M-HCl (110 ml) a entre 0 y 5°C, seguido por más adición de agua (110 ml) y tolueno (110 ml). La mezcla de reacción se separó en capas y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua (110 ml), una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (110 ml) y una solución acuosa de NaCl al 5% (110 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (25 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de n-hexano y se secó (a presión reducida a 40°C) para obtener el compuesto del epígrafe (15,71 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 30,0%.

45 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 3.85 (s, 6H), 6.98 (d, 2H, J = 2.1 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 2.1 Hz), 7.57 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H, J<sub>H-P</sub> = 477 Hz).  
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.31, 114.29, 114.28, 122.27, 123.70, 132.51, 132.68, 162.87.

$^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$ : 21.19 (dq,  $J_{\text{H-P}} = 477$  Hz,  $J_{\text{H-CCP}} = 13$  Hz).

## Ejemplo 1

## 5 Complejo difenilfosfina-borano



10 Se añadieron 2 ml de tolueno y 1 ml de tetrahidrofurano a óxido de difenil-fosfina (0,4078 g, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente (25°C) en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó para obtener una suspensión. Luego, se añadieron a la suspensión 1,02 mol/l de un complejo borano-tetrahidrofurano (6 ml, 3,06 equivalentes). Tras concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en tolueno y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 25 g, tolueno) y la fracción deseada se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de n-hexano y se secó (a presión reducida a 40°C) para obtener el compuesto del epígrafe (0,2982 g, aceite transparente). El rendimiento fue de 70,3%.

15  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 0.51-1.75 (m, 3 H), 6.31 (dq, 1 H,  $J_{\text{H-P}} = 378.7$  Hz,  $J = 7.0$  Hz), 7.42-7.52 (m, 6H),

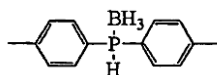
7.64-7.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 125.50, 126.26, 128.66, 128.80, 131.28, 131.31, 132.54, 132.67.

20  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$ : 0.69-1.69 (m), 3.83-4.83 (m).

## Ejemplo 2

## Complejo di-(p-tolil)fosfina-borano



25 Se añadieron 32 ml de tolueno al óxido de bis(p-tolil)fosfina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 (7,11 g, 30,9 mmol) a temperatura ambiente (25°C), en atmósfera de argón y la mezcla se agitó para obtener una suspensión. Luego, se añadieron a la suspensión 1,02 mol/l de un complejo borano-tetrahidrofurano (100 ml, 3,30 equivalentes). Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en tolueno y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 25 g, tolueno) y la fracción deseada se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de n-hexano y se secó a presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del epígrafe (6,44 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 91,4%.

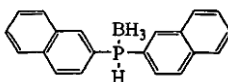
30  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 0.45-1.65 (m, 3 H), 2.37 (s, 6H), 6.24 (dq, 1 H,  $J_{\text{H-P}} = 377.5$  Hz,  $J = 6.6$  Hz), 7.22-7.25

(m, 4H), 7.49-7.56 (m, 4H).

35  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$ : -1.43- -0.18 (m), 1.81-3.00 (m).

## Ejemplo 3

## Complejo dinaftil-fosfina-borano



40 Se añadieron 4 ml de tolueno al óxido de dinaftilfosfina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 (0,6061 g, 2,00 mmoles) en atmósfera de argón, a temperatura ambiente (25°C) y la mezcla se agitó para obtener una suspensión. Luego, a la suspensión se añadieron 1,02 mol/l de un complejo borano-tetrahidrofurano (5 ml, 2,55 equivalentes). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 15 g, tolueno) y la fracción deseada se concentró a presión reducida. El residuo se secó (a presión reducida, a 40°C) para obtener el compuesto del epígrafe (0,4577 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 76,2%.

45



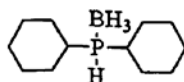
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 0.60-1.85 (m, 3 H), 6.56 (dq, 1 H,  $J_{\text{H,P}} = 378.7$  Hz,  $J = 6.9$  Hz), 7.52-8.31 (m, 14H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 124.40, 125.16, 128.53, 129.22, 129.31, 129.61, 129.96, 130.30, 130.43, 134.20, 134.36, 135.91, 135.94, 135.99, 136.14.

5  $^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$ : 1.10-2.21 (m), 3.92-4.95 (m).

#### Ejemplo 4

Complejo dicitclohexilfosfina-borano



10 Se añadió 1 ml de tolueno al óxido de dicitclohexilfosfina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 3 (0,1106 g, 0,50 mmoles), en atmósfera de argón a temperatura ambiente (25°C) para obtener una solución. Luego, se añadió a la solución un complejo de borano-tetrahidrofurano (1,5 ml, 3,06 equivalentes). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 10 g, tolueno), y la fracción deseada se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar a partir de n-hexano y se secó (a presión reducida a 40°C), para obtener el compuesto del epígrafe (0,05 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 4,3%.

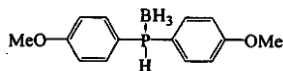
15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 0.25-0.95 (m, 3 H), 1.27-1.90 (m, 22H), 4.13 (dq, 1 H,  $J_{\text{H,P}} = 351.1$  Hz,  $J = 4.7$  Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$ : 16.20-17.54 (m), 18.98-20.31 (m).

#### Ejemplo 5

Complejo di (p-metoxifenil)fosfina-borano



20 Se añadieron 80 ml de tolueno al óxido de di(p-metoxifenil)fosfina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 (13,11g, 0,17 mmoles) en atmósfera de argón a temperatura ambiente (25°C) para obtener una solución. Luego, se añadieron a la solución 1,02 mol/l de un complejo borano-tetrahidrofurano (165 ml, 3,30 equivalentes) durante 2 horas. Tras la adición de gel de sílice (20 g), la mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida. El residuo resultante se volvió a cristalizar desde n-hexano y se secó (a presión reducida a 40°C) para obtener el compuesto del epígrafe (11,1 g, polvo blanco). El rendimiento fue de 85%.

25

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 0.26-1.65 (m, 3 H), 3.83 (s, 6H), 6.26 (dm, 1 H,  $J_{\text{H,P}} = 378$  Hz), 6.94 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.30, 114.59, 114.74, 116.84, 117.67, 134.43, 134.57, 162.23.

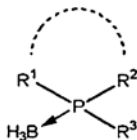
30  $^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$ : -4.5-(-3.2) (m), -1.6-0.4 (m).

#### Aplicabilidad industrial

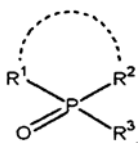
35 Según el procedimiento de la presente invención se pueden producir complejos fosfina-borano útiles como intermediarios de producción de ligandos de fosfina (p.ej. 1,2-bis[(o-anisil)fenilfosfino]etano (DIPAMP); 1,2-bis(difenilfosfino)propano (PROPHOS); 2,3-bis(difenilfosfino)butano (CHIRAPHOS); 2,4-bis(difenilfosfino)pentano (BDPP) y similares) que pueden formar complejos con metales de transición (p.ej. rutenio, iridio, paladio, níquel, rodio y similares), los cuales pueden usarse en reacciones de síntesis asimétricas, con un rendimiento elevado, en condiciones suaves.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de producción de un complejo fosfina-borano representado mediante la fórmula



5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de fósforo adyacente, pueden formar un anillo de 4- a 6-miembros, o una de sus sales, que comprende convertir un compuesto representado por la fórmula:



10 en la que cada símbolo es según se definió anteriormente, o una de sus sales, en un disolvente en presencia de un reactivo de borano.

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno.

15 3.- El procedimiento según la reivindicación 2, en el que  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de fósforo adyacente, forman un anillo de 5 miembros.

20 4.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de fósforo adyacente, pueden formar un anillo de 4 a 6 miembros; y  $R^3$  representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

5.- El procedimiento según la reivindicación 4, en el que  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de fósforo adyacente, forman un anillo de 4 ó 6 miembros.

25 6.- El procedimiento según la reivindicación 2 ó 4, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan independientemente un grupo arilo opcionalmente sustituido.

7.- El procedimiento según la reivindicación 6, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan independientemente un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos alquilo  $C_{1-6}$ , grupos alcoxi  $C_{1-6}$ , átomos de halógeno, grupos mono-alquilamino  $C_{1-6}$ , o grupos di-alquilamino  $C_{1-6}$ .

30 8.- El procedimiento según la reivindicación 2 ó 4, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan independientemente un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo cicloalquilo  $C_{1-6}$ .

9.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el reactivo de borano es un complejo borano-tetrahidrofurano.