

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 109**

51 Int. Cl.:
C07F 9/50 (2006.01)
B01J 31/24 (2006.01)
C07F 9/572 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
C07F 15/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06798353 .6**
96 Fecha de presentación: **20.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1927596**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Ligando difosfina y complejo metálico de transición que lo utiliza**

30 Prioridad:
20.09.2005 JP 2005272599

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI
OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:
YAMANO, MITSUHISA;
GOTO, MITSUTAKA;
KAWAGUCHI, SHINJI;
YAMADA, MASATOSHI y
KAWAKAMI, JUN-ICHI

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 109 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

Ligando difosfina y complejo metálico de transición que lo utiliza.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un ligando, a un complejo de metales de transición que contiene el ligando y a una reacción de síntesis asimétrica que usa el complejo de metales de transición.

Técnica anterior

La reacción de síntesis asimétrica conocida incluye reducciones asimétricas, isomerizaciones asimétricas, hidrosilaciones asimétricas y similares, y se utilizan principalmente complejos de metales de transición con rodio, rutenio, iridio y similares, que tienen un compuesto ópticamente activo como ligando.

10 Convencionalmente, se emplea en general 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo a veces también abreviado como BINAP) como una fosfina ópticamente activa. No obstante, dado que la reactividad, la selectividad estérica, la eficiencia catalítica y similares del BINAP no son suficientes dependiendo de la clase de sustrato, se han producido y publicado muchas otras fosfinas ópticamente activas (p. ej., Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds, publicado por VCH Verlag GmbH, 1993). De las fosfinas ópticamente activas, las fosfinas ópticamente activas que tienen un grupo dialquilamino como sustituyente se describen en los documentos WO 03/048174 y WO 02/040491.

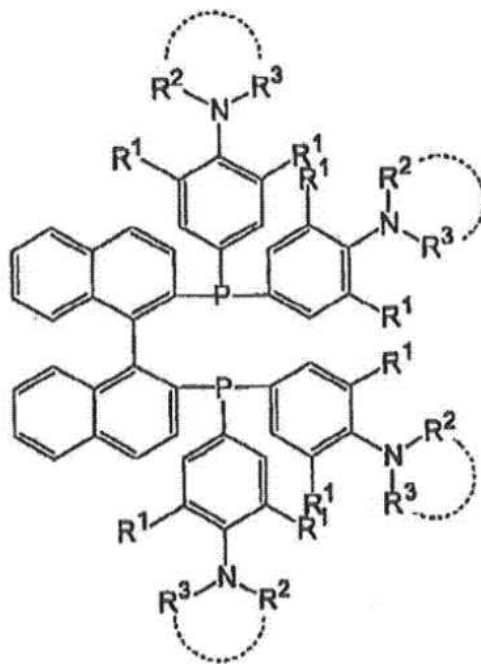
20 De los compuestos que tienen una cadena principal de 1,1'-binaftilo como BINAP, por ejemplo, el documento JP-A-61-63690 describe que un complejo de rutenio que tiene 2,2'-bis(di(p-tolil)fosfino)-1,1'-binaftilo como ligando, es útil para la reducción asimétrica de un doble enlace carbono-carbono. El documento JP-A-3-255090 describe que un complejo de rutenio que tiene 2,2'-bis(bis(3,5-dialquilfenil)fosfino)-1,1'-binaftilo como ligando es útil para la reducción asimétrica de β -cetoéster, y el documento JP-A-2004-196793 describe que un complejo de rutenio que tiene 2,2'-bis(bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino)-1,1'-binaftilo como ligando es útil para ello.

No obstante, la enantioselectividad o la eficiencia catalítica pueden no ser suficientes, dependiendo del sustrato de reacción en las reacciones que utilizan estos catalizadores de metales de transición.

25 Descripción de la invención

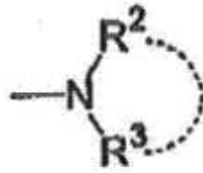
La presente invención provee un ligando y un complejo de metales de transición que contiene el ligando, que demuestra enantioselectividad y eficiencia catalítica superiores, particularmente gran actividad del catalizador, en diversas reacciones de síntesis asimétrica.

Los presentes inventores han descubierto un compuesto representado por la fórmula

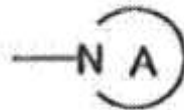


30

en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^2 y R^3 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula

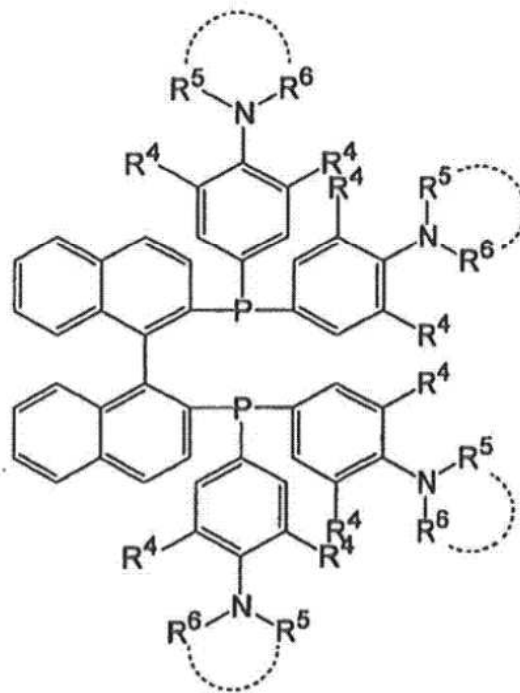


es un grupo representado por la fórmula



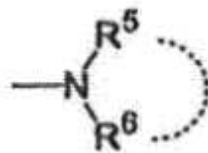
5

en la que el anillo A es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s), siempre que se excluya 2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil) fosfino]-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo abreviado como el compuesto (I)), o su sal, es útil como nuevo ligando, y un complejo de metales de transición que tiene un compuesto que abarca el compuesto (I), se representa en la fórmula

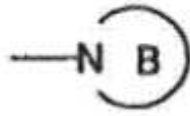


10

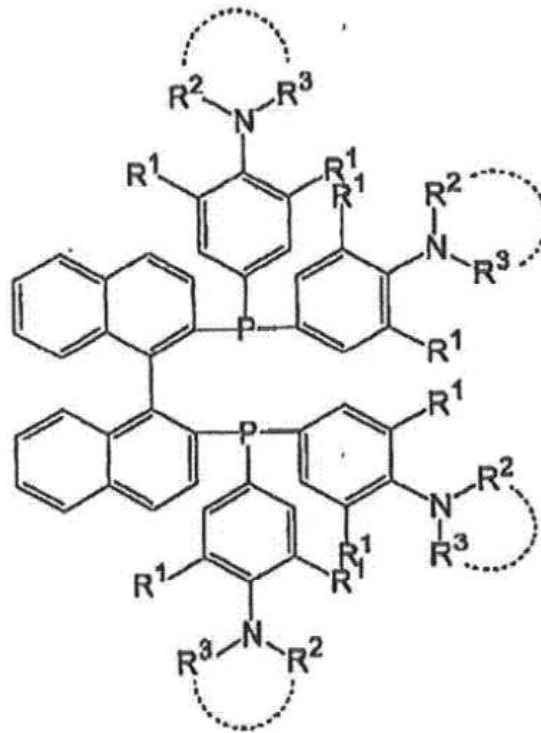
en la que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^5 y R^6 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



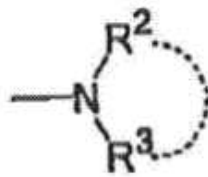
es un grupo representado por la fórmula



5 en la que el anillo B es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s) (en lo sucesivo abreviado como el compuesto (II)) como ligando demuestra enantioselectividad superior y, particularmente, eficiencia catalítica en reacciones de síntesis asimétrica, particularmente reacciones de reducción asimétrica, en las que se basa la presente invención. Por consiguiente, la presente invención se refiere a [1] un compuesto representado por la fórmula

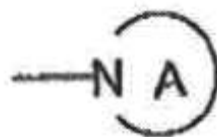


en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R² y R³ son cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



10

es un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo A es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente(s), siempre que se excluya 2,2'-bis[bis (4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, o su sal,

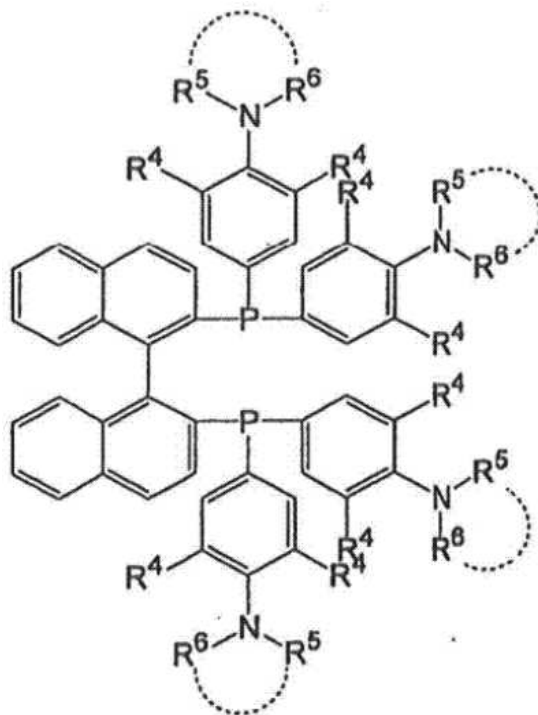
[2] el compuesto de [1], donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s),

[3] el compuesto de [1], donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido,

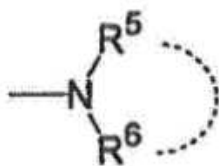
5 [4] el compuesto de [1], que es 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo,

[5] el compuesto según cualquiera de [1] a [4], que es un compuesto ópticamente activo,

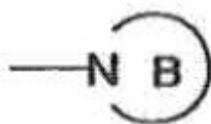
[6] un complejo de metales de transición que tiene, como ligando, un compuesto representado por la fórmula



10 en la que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^5 y R^6 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



es un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo B es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s),

15 [7] el complejo de metales de transición de [6], en donde el metal de transición es rodio, rutenio, iridio, paladio, níquel o cobre,

[8] el complejo de metales de transición de [6], en donde el metal de transición es rodio, rutenio o paladio,

[9] el complejo de metales de transición de [6], en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido, y R^5 y R^6 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido,

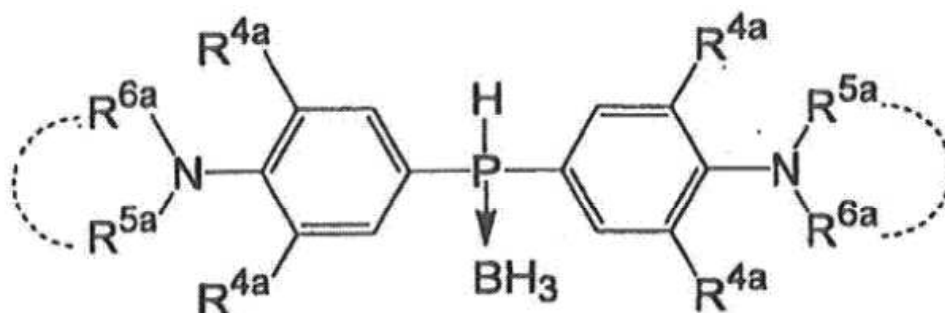
[10] el complejo de metales de transición de [6], que se selecciona entre lo siguiente:

- (1) $[Ru(OAc)_2(L)]$;
 5 (2) $[RuCl_2(L)(dmf)_n]$;
 (3) $[RuCl(Ar)(L)Cl]$;
 (4) $[Ru(2\text{-metilalil})_2(L)]$;
 (5) $[RuCl_2(L)(X)]$;
 (6) $(NH_2Et)_2 [RuCl(L)]_2(\mu\text{-Cl})_3$;
 10 (7) $[Rh(Y)(L)Z]$;
 (8) $[Pd Cl_2(L)]$; y
 (9) $[Pd(L)]_2(\mu\text{-OH})_2 Z_2$

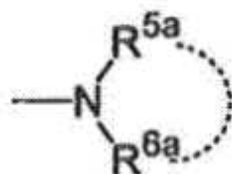
donde L es 2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o 2,2'-bis[bis(4-(pirrolidin-1-il)fenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, Ac es acetilo, dmf es N,N-dimetilformamida, n es un entero de no menos de 1, Ar es benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), 2-metilalilo es η^3 -2-metilalilo, X es etilendiamina, 1,2-difeniletilendiamina o 1,1-di(4-anisil)-2-isopropil-1,2-etilendiamina, Y es 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, Z es un contra anión y trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, perclorato, hexafluorofosfato o tetrafenilborato,

20 [11] un catalizador que comprende un complejo de metales de transición de [6],

[12] un compuesto representado por la fórmula

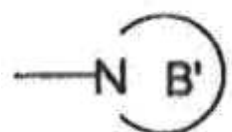


en la que R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^{5a} y R^{6a} son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



25

es un grupo representado por la fórmula

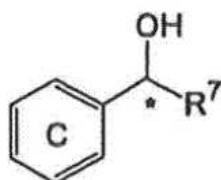


en la que el anillo B' es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s), siempre que se excluya el complejo bis(4-dimetilaminofenil)fosfina-borano, o su sal, y

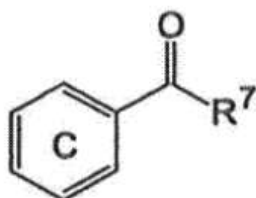
[13] el compuesto de [12], en donde R^{4a} , R^{5a} y R^{6a} son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s).

5 Además, la presente invención se refiere a

[14] un método para producir un compuesto representado por la fórmula

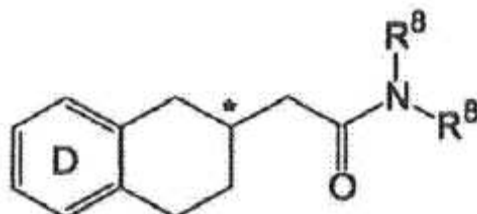


10 en la que el anillo C es un anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y * indica la posición de un carbono asimétrico, o su sal, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula

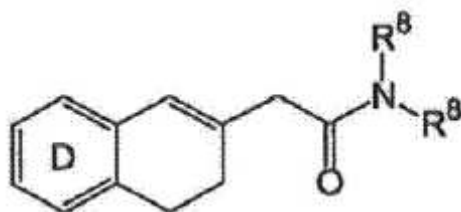


en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o su sal, a una reacción de reducción en presencia de un complejo de metales de transición de [6],

[15] un método para producir un compuesto representado por la fórmula



15 en la que el anillo D es un anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), R^8 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y * indica la posición de un carbono asimétrico, o su sal, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula



20 en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o su sal, a una reacción de reducción en presencia del complejo de metales de transición de [6],

[16] un método para producir un compuesto representado por la fórmula



en la que el anillo E y el anillo F son cada uno un anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), R^9 es un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), y * indica la posición de un carbono asimétrico, o su sal, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula



5

en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o su sal, a una reacción de reducción en presencia del complejo de metales de transición de [6], y similares.

Modo óptimo de realización de la invención

10 El compuesto (I) y el compuesto (II) incluyen una forma (R), una forma (S) y una mezcla de una forma (R) y una forma (S) (sin limitación de la relación entre ambas), dándose preferencia a una forma ópticamente activa.

Las definiciones de los sustituyentes del compuesto (I) y el compuesto (II) se indican a continuación.

El "grupo alquilo C_{1-6} " del "grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

15 El "sustituyente" del "grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyentes)" para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 es, por ejemplo, un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), nitro, nitroso, ciano, hidroxilo, grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares), formilo, grupo alquil C_{1-6} -carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares), grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares), carboxilo, grupo N-mono-alquil C_{1-6} -carbamoilo (p. ej., N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, n-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo y similares), grupo N,N-di-alquilcarbamoilo C_{1-6} (p. ej., N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-diethylcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y similares) y similares. Pueden estar presentes de uno a tres de estos sustituyentes seleccionados en posición/posiciones sustituibles.

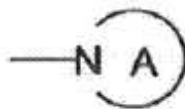
25 R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido, particular y preferiblemente un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y similares.

R^2 y R^3 son preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), más preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido, particular y preferiblemente metilo, etilo y similares.

30 R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido, particular y preferiblemente un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y similar.

R⁵ y R⁶ son preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido, particular y preferiblemente metilo, etilo y similar.

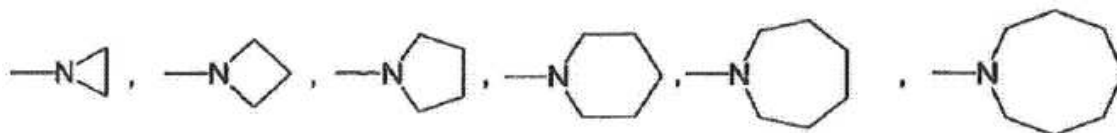
Además, el anillo A y el anillo B representados por la fórmula



5 en la que el anillo A es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s) y la fórmula

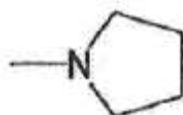


en la que el anillo B es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s) son, por ejemplo, los siguientes grupos cíclicos.



10 Estos grupos cíclicos pueden tener sustituyente(s), y los ejemplos del sustituyente incluyen nitro, nitroso, ciano, hidroxilo, grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares), formilo, grupo alquil-carbonilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares), grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares), carboxilo, grupo N-mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo (p. ej., N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo y similares), grupo N,N-di-alquilcarbamoilo C₁₋₆ (p. ej., N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y similares) y similares. Uno a tres sustituyentes seleccionados pueden estar presentes en posición/posiciones sustituibles.

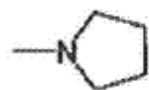
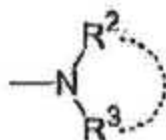
20 Como anillo A y anillo B,



es particularmente preferible.

Como compuesto (I), es preferible uno donde R¹, R² y R³ sean cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyentes(s), y es más preferible uno donde R¹, R² y R³ sean cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido. Además, uno donde R sea un átomo de hidrógeno, y R² y R³ sean cada uno etilo no sustituido, o

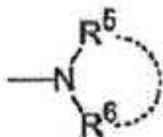
25



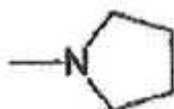
es también preferible.

Preferiblemente, el compuesto (I) es específicamente 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-(pirrolidin-1-il)fenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o similar, particular y preferiblemente 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

- 5 Como compuesto (II), es preferible uno donde R⁴ sea un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido, y R^a y R^b sean cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido. Además, uno donde R⁴ sea un átomo de hidrógeno, y



sea

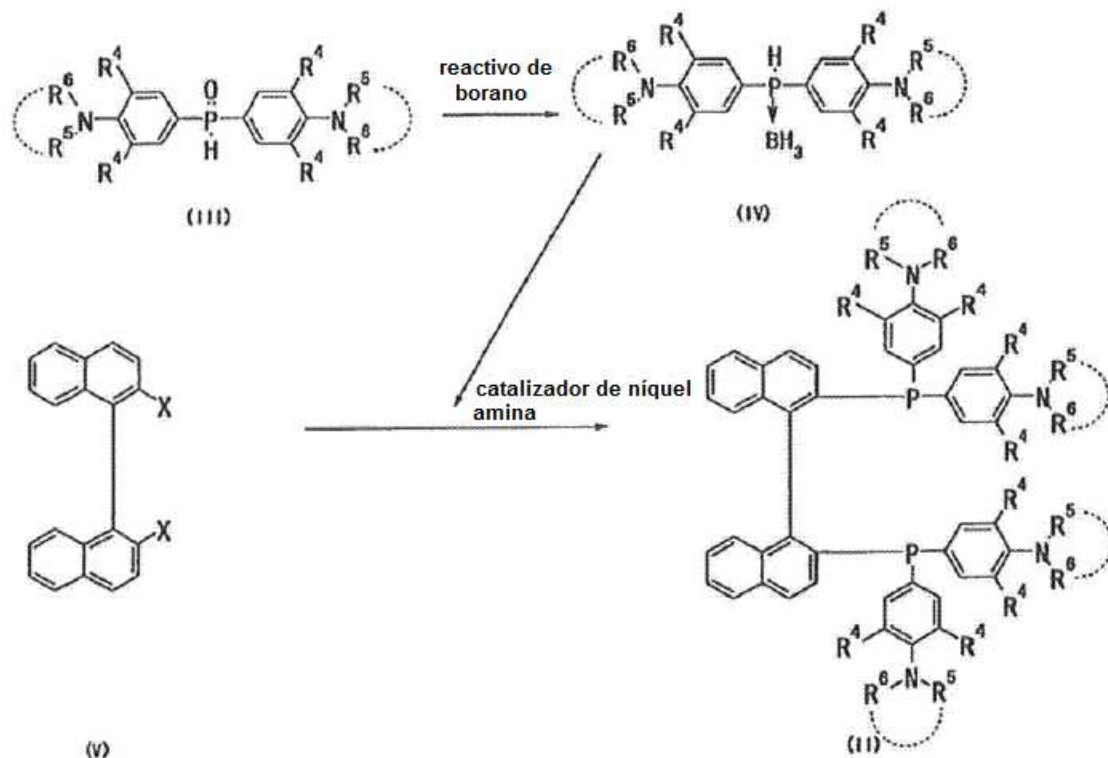


- 10 es también preferible.

Preferiblemente, el compuesto (II) es específicamente 2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-(pirrolidin-1-il)fenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o similar, más preferiblemente 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, particular y preferiblemente 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

- 15

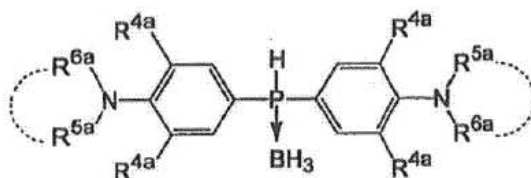
Un método de producción del compuesto (I) y el compuesto (II) se muestra a continuación. Ya que el compuesto (I) se abarca en el compuesto (II), se muestra solamente un método de producción (II) a continuación:



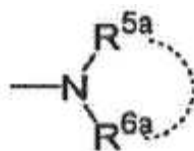
donde X es un grupo saliente tal como bromo, yodo, trifluorometanosulfonyloxi, metanosulfonyloxi y similar, y los otros símbolos son como se definió anteriormente.

El compuesto (III) puede producirse de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 33, página 3690, 1968.

- 5 Asimismo, el compuesto (IV) puede producirse por el método descrito en el documento WO 2004/101580, a saber, convirtiendo el compuesto (III) en un disolvente en presencia de un reactivo de borano. De los compuestos (IV), un compuesto representado por la fórmula



- 10 en la que R^{4e} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^{5a} y R^{6a} son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



es un grupo representado por la fórmula



- 15 en la que el anillo B' es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s), siempre que se excluya el complejo bis(4-dimetilaminofenil)fosfina-borano, o su sal, es un compuesto nuevo.

Como el "grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^{4a} , R^{5a} o R^{6a} , se pueden mencionar aquellos similares al "grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s)" anteriormente mencionado para R^4 , R^5 o R^6 . R^{4a} , R^{5a} y R^{6a} son cada uno preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s).

- 20 Asimismo, como el "anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para el anillo B', se pueden mencionar aquellos similares al "anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s)" ya mencionado para el anillo B.

- 25 El compuesto (V) puede producirse de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 31, página 985, 1990, Journal of Organic Chemistry, vol. 58, página 1945, 1993 y similares. El compuesto (V) así obtenido puede usarse como una mezcla de reacción sin aislamiento para una reacción con el compuesto (IV).

El compuesto (II) puede producirse por el método descrito en el documento WO 2003/048174, a saber, haciendo reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V) en un disolvente en presencia de una amina y un catalizador de níquel.

- 30 El producto resultante puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional y purificarse fácilmente por un método de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

- 35 Como una sal del compuesto (I) o el compuesto (IV), por ejemplo, puede utilizarse una sal con un ácido inorgánico (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares), una sal con un ácido orgánico (p.ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares) y similares. Además, cuando el compuesto (I) o el compuesto (IV) tienen un grupo ácido tal como el grupo carboxilo y similares, se puede usar una sal con una base inorgánica (p. ej., metal alcalino, o metal alcalino-térreo tal como sodio, potasio, calcio, magnesio y similar, amoníaco y similar), una sal con

una base orgánica (p. ej., trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina y similar) y similares.

Los ejemplos del "metal de transición" en el complejo de metales de transición de la presente invención incluyen rodio, rutenio, iridio, paladio, níquel, cobalto, platino, hierro, oro, plata, cobre y similares. De éstos, se prefieren rodio, rutenio, iridio, paladio, níquel y cobre, y particularmente rodio, rutenio y paladio.

El complejo de metales de transición de la presente invención puede producirse de acuerdo con un método conocido.

Cuando se va a producir un complejo de rodio, por ejemplo, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con di- μ -clorobis $[(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})\text{rodio (I)}]$ en un disolvente de acuerdo con el método descrito en Journal of the American Chemical Society, vol. 94, página 6429, 1972. También puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con di- μ -clorobis $[(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})\text{rodio (I)}]$ y perclorato de plata de acuerdo con el método descrito en Organic Syntheses, vol. 67, página 33, 1989.

Cuando se va a producir un complejo de rutenio, puede producirse calentando el compuesto (II) y di- μ -clorobis $[(\eta^6\text{-benceno})\text{clororutenio (II)}]$ con agitación en N,N-dimetilformamida (DMF), y agitando el producto obtenido en presencia de acetato de sodio en metanol de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 57, página 4053, 1992. A su vez, también puede producirse calentando el compuesto (II) y $[(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})\text{bis}(\eta^3\text{-2-metilalil})\text{rutenio (II)}]$ en hexano/tolueno con agitación de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Asymmetry, vol. 2, página 43, 1991. También puede producirse calentando el compuesto (II) y di- μ -clorobis $[(\eta^6\text{-benceno})\text{clororutenio (II)}]$ con agitación en etanol/benceno de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 59, página 3064, 1994. Además, puede producirse agitando un complejo de rutenio obtenido por el método anteriormente mencionado, que comprende el compuesto (II), y diamina en N, N-dimetilformamida (DMF) de acuerdo con el método descrito en Angewandte Chemie International Edition, vol. 37, página 1703, 1998.

Cuando se va a producir un complejo de iridio, por ejemplo, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ en un disolvente de acuerdo con el método descrito en Journal of Organometallic Chemistry, vol. 428, página 213, 1992.

Cuando se va a producir un complejo de paladio, por ejemplo, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con $(\eta^3\text{-alil})(\eta^5\text{-ciclopentadienil})\text{paladio (II)}$ de acuerdo con el método descrito en Organometallics, vol. 12, página 4188, 1993. Además, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con diclorobis(acetonitrilo)paladio (II). Un complejo de paladio tetrafluoroborato puede producirse agitando adicionalmente el complejo de paladio obtenido con plata tetrafluoroborato en diclorometano acuoso de acuerdo con el método descrito en Journal of the American Chemical Society, vol. 121, página 5450, 1999.

Cuando se va a producir un complejo de níquel, por ejemplo, puede producirse calentando el compuesto (II) con bromuro de níquel anhidro agitando en presencia de un disolvente de acuerdo con el método descrito en "5th edition Jikken Kagaku Kouza" vol. 21, organic transition metal compound, supermolecular complex, páginas 293-294 (2004), editado por Chemical Society of Japan (Maruzen).

Cuando se va a producir un complejo de cobre, por ejemplo, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con cloruro de cobre (I) de acuerdo con el método descrito en I "5th edition Jikken Kagaku Kouza" vol. 21, organic transition metal compound, supermolecular complex, página 357 (2004), editado por Chemical Society of Japan (Maruzen). Asimismo, puede producirse agitando el compuesto (II) y perclorato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I) en diclorometano de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 63, página 6090, 1998.

Los ejemplos específicos del complejo de rodio incluyen los siguientes (en las siguientes fórmulas de complejos de metales de transición, L es el compuesto (II) de la presente invención, Ar es benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), Cp* es pentametilciclopentadienilo, Cp es ciclopentadienilo, cod es 1,5-ciclooctadieno, Tf estrifluorometanosulfonilo, nbd es norbornadieno, Ph es fenilo, Ac es acetilo, Et es etilo, dmf es N,N-dimetilformamida, 2-metilalilo es $\eta^3\text{-2-metilalilo}$, en es etilenodiamina, dpen es 1,2-difeniletilenodiamina, daipen es 1,1-di(4-anisil)-2-isopropil-1,2-etilenodiamina y n es un entero de no menos de 1).

Si bien 1,2-difeniletilenodiamina y 1,1-di(4-anisil)-2-isopropil-1,2-etilenodiamina incluyen una forma (R), una forma (S) y una mezcla de una forma (R) y una forma (S) (sin limitación de la relación entre ambas), se prefiere una forma ópticamente activa. $[\text{Rh Cl (L)}]_2$, $[\text{Rh Br (L)}]_2$, $[\text{Rh I (L)}]_2$, $[\text{Rh Cp}^*(\text{L})]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})\text{OTf}]$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})\text{BF}_4]$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})\text{ClO}_4]$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})\text{PF}_6]$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})\text{BPh}_4]$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})\text{OTf}]$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})\text{BF}_4]$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})\text{ClO}_4]$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})\text{PF}_6]$, $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})\text{BPh}_4]$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{ClO}_4$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BPh}_4$

Los ejemplos específicos del complejo de rutenio incluyen los siguientes.

5 [RuCl₂(L)_n, [RuBr₂(L)_n, [RuI₂(L)_n, [Ru(OAc)₂(L)], [Ru(O₂CCF₃)₂(L)], (NH₂Me₂)[{RuCl(L)}₂(μ-Cl)₃], (NH₂Et₂)[{RuCl(L)}₂(μ-Cl)₃], (NH₂Me₂)[{RuBr(L)}₂(μ-Br)₃], (NH₂Et₂)[{RuBr(L)}₂(μ-Br)₃], (NH₂Me₂)[{RuI(L)}₂(μ-I)₃], (NH₂Et₂)[{RuI(L)}₂(μ-I)₃], [Ru₂Cl₄(L)₂(NEt₃)], [RuCl₂(L)(dmf)_n], (Ru(2-metilalil)₂(L)], (RuCl(Ar)(L)Cl], [RuCl(Ar)(L)Br], [RuCl(Ar)(L)I], [RuCl(Ar)(L)OTf], [RuCl(Ar)(L)ClO₄], [RuCl(Ar)(L)PF₆], [RuCl(Ar)(L)BF₄], [RuCl(Ar)(L)BPh₄], [RuBr(Ar)(L)Cl], [RuBr(Ar)(L)Br], [RuBr(Ar)(L)I], [RuI(Ar)(L)Cl], [RuI(Ar)(L)Br], [RuI(Ar)(L)I], [Ru(L)](OTf)₂, [Ru(L)](BF₄)₂, [Ru(L)](ClO₄)₂, [Ru(L)](PF₆)₂, [Ru(L)](BPh₄)₂, [RuH(L)₂Cl], [RuH(L)₂OTf], [RuH(L)₂BF₄], [RuH(L)₂ClO₄], [RuH(L)₂PF₆], [RuH(L)₂BPh₄], (RuH(CH₃CN)(L)Cl], [RuH(CH₃CN)(L)OTf], (RuH(CH₃CN)(L)BF₄], [RuH(CH₃CN)(L)ClO₄], (RuH(CH₃CN)(L)PF₆], [RuH(CH₃CN)(L)BPh₄], [Ru Cl(L)OTf], [Ru Cl(L)BF₄], [Ru Cl(L)ClO₄], [RuCl(L)PF₆], [RuCl(L)BPh₄], [RuBr(L)OTf], [RuBr(L)BF₄], [Ru Br(L)ClO₄], [Ru Br(L)PF₆], [Ru Br(L)BPh₄], [Ru I(L)OTf], [Ru I(L)BF₄], [Ru I(L)ClO₄], [Ru I(L)PF₆], [Ru I(L)BPh₄], [RuCl₂(L)(en)], [RuCl₂(L)(dpen)], [RuCl₂(L)(daipen)], [RuH(η¹-BH₄)(L)(en)], [RuH(η¹-BH₄)(L)(daipen)], [RuH(η¹-BH₄)(L)(dpen)]

15 Como el ligando de diamina correspondiente a en, dpen y daipen, que son ligandos de diamina en los [RuCl₂(L)(en)], [RuCl₂(L)(dpen)] y [RuCl₂(L)(daipen)] anteriormente mencionados, se pueden usar, por ejemplo, 1,2-ciclohexanodiamina, 1,2-cicloheptanediamina, 2,3-dimetilbutanediamina, 1-metil-2,2-difenil-1,2-etilenodiamina, 1-isobutil-2,2-difenil-1,2-etilenodiamina, 1-isopropil-2,2-difenil-1,2-etilenodiamina, 1,1-di(4-anisil)-2-metil-1,2-etilenodiamina, 1,1-di(4-anisil)-2-isobutil-1,2-etilenodiamina, 1,1-di(4-anisil)-2-bencil-1,2-etilenodiamina, 1-metil-2,2-dinaftil-1,2-etilenodiamina, 1-isobutil-2,2-dinaftil-1,2-etilenodiamina, 1-isopropil-2,2-dinaftil-1,2-etilenodiamina, propanodiamina, butanodiamina, fenilenodiamina y similares.

Los ejemplos específicos del complejo de iridio incluyen lo siguiente.

20 [Ir Cl(L)₂], [Ir Br(L)₂], [Ir I(L)₂], [Ir Cp*(L)₂], [Ir(cod)(L)OTf], [Ir(cod)(L)BF₄], [Ir(cod)(L)ClO₄], [Ir(cod)(L)PF₆], [Ir(cod)(L)BPh₄], [Ir(nbd)(L)OTf], [Ir(nbd)(L)BF₄], [Ir(nbd)(L)ClO₄], [Ir(nbd)(L)PF₆], [Ir(nbd)(L)BPh₄]

Los ejemplos específicos del complejo de paladio incluyen lo siguiente.

25 [PdCl₂(L)], [PdBr₂(L)], (PdI₂(L)], [Pd(π-alil)(L)Cl], [Pd(π-alil)(L)OTf], [Pd(π-alil)(L)BF₄], [Pd(π-alil)(L)ClO₄], [Pd(π-alil)(L)PF₆], [Pd(π-alil)(L)BPh₄], [Pd(L)](OTf)₂, [Pd(L)](BF₄)₂, [Pd(L)](ClO₄)₂, [Pd(L)](PF₆)₂, [Pd(L)](BPh₄)₂, [Pd(L)₂], (Pd(L)(H₂O)₂)(OTf)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](BF₄)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](ClO₄)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](PF₆)₂, [Pd(L)(H₂O)₂](BPh₄)₂, [Pd(L)₂(μ-OH)₂](OTf)₂, [Pd(L)₂(μ-OH)₂](BF₄)₂, [Pd(L)₂(μ-OH)₂](ClO₄)₂, [Pd(L)₂(μ-OH)₂](PF₆)₂, [Pd(L)₂(μ-OH)₂](BPh₄)₂

Los ejemplos específicos del complejo de níquel incluyen lo siguiente.

[NiCl₂(L)], [NiBr₂(L)], [NiI₂(L)], [Ni(π-alil)(L)Cl], [Ni(cod)(L)], [Ni(nbd)(L)]

30 Los ejemplos específicos del complejo de cobre incluyen lo siguiente.

[CuCl(L)], [CuBr(L)], [CuI(L)], [CuH(L)], (Cu(η¹-BH₄)(L)], [Cu(Cp)(L)], [Cu(Cp*)(L)], [Cu(L)(CH₃CN)₂OTf], [Cu(L)(CH₃CN)₂BF₄], [Cu(L)(CH₃CN)₂ClO₄], [Cu(L)(CH₃CN)₂PF₆], [Cu(L)(CH₃CN)₂BPh₄]

De los complejos de metales de transición de la presente invención, se prefieren particularmente

- (1) [Ru(OAc)₂(L)];
- 35 (2) [RuCl₂(L)(dmf)_n];
- (3) [RuCl(Ar)(L)Cl];
- (4) [Ru(2-metilalil)₂(L)];
- (5) [RuCl₂(L)(X)];
- (6) (NH₂Et₂)[{RuCl(L)}₂(μ-Cl)₃];
- 40 (7) [Rh(Y)(L)Z];
- (8) [Pd Cl₂(L)]; y
- (9) [Pd(L)₂(μ-OH)₂Z₂

45 donde L es 2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino)-1,1'-binaftil, 2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o 2,2'-bis[bis(4-(pirrolidin-1-il)fenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, Ac es acetilo, dmf es N,N-dimetilformamida, n es un entero de no menos de 1, Ar es benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), 2-metilalilo es η³-2-metilalilo, X es etilenodiamina, 1,2-

difeniletlenodiamina o 1,1-di(4-anisil)-2-isopropil-1,2-etilenodiamina, Y es 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, Z es un contraión y trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, perclorato, hexafluorofosfato o tetrafenilborato, y similares.

Como el sustituyente de "benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para AR anteriormente mencionado, se pueden utilizar, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares. Pueden estar presentes de uno a tres de estos sustituyentes seleccionados en posición/posiciones sustituibles. Como Ar, se prefiere benceno.

Cuando el complejo de metales de transición así obtenido de la presente invención se usa como catalizador, se puede usar después de incrementar la pureza del complejo, o se puede usar sin purificar el complejo.

Además, cuando el complejo de metales de transición de la presente invención se usa como catalizador, el "complejo de metales de transición" puede prepararse en el sistema de reacción de la reacción de síntesis asimétrica, o se puede usar un complejo de metales de transición preparado y aislado con anticipación.

Usando el complejo de metales de transición de la presente invención para una reacción de síntesis asimétrica tal como reacción de reducción asimétrica y similares, puede producirse un compuesto que tiene la estructura estérica objetiva. Los ejemplos de reacción se muestran a continuación.

1. Reducción asimétrica de cetona (1)



donde el anillo C es un anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), R⁷ es un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), y * indica la posición de un carbono asimétrico.

El compuesto ópticamente activo (VII) puede obtenerse sometiendo el compuesto (VI) a una reacción de reducción en presencia del complejo de metales de transición de la presente invención.

Los ejemplos del sustituyente del anillo C incluyen nitro, nitroso, ciano, hidroxilo, grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares), formilo, grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares), carboxilo, grupo N-mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo (p. ej., N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo y similares), grupo N,N-di-alquilcarbamoilo C₁₋₆ (p. ej., N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y similares) y similares. Pueden estar presentes de uno a tres sustituyentes seleccionados en posición/posiciones sustituibles.

A su vez, los sustituyentes del anillo C pueden unirse entre sí para formar un anillo benceno.

Como el "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁷, pueden mencionarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

Como el "sustituyente" del "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁷, se pueden mencionar nitro, nitroso, ciano, hidroxilo, grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares), formilo, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares), grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares), carboxilo, grupo N-mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo (p. ej., N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo y similares), grupo N,N-di-alquilcarbamoilo C₁₋₆ (p. ej., N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y similares) y similares. Pueden estar presentes entre uno y tres sustituyentes seleccionados en posición/posiciones sustituibles.

En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VI), la cantidad del complejo de metales de transición de la presente invención que se ha de utilizar es aproximadamente 0,01 mmol a aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mmol a aproximadamente 10 mmol, en relación con 1 mol del compuesto (VI).

5 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VI), se emplea un gas hidrógeno como fuente de hidrógeno. La presión del hidrógeno en la reacción es de aproximadamente 0,1 MPa a 10 MPa, preferiblemente aproximadamente 0,1 MPa a 5 MPa.

10 La reacción de reducción asimétrica del compuesto (VI) se lleva a cabo en un disolvente. Como el disolvente a utilizar, se selecciona un disolvente a partir de disolventes de alcohol (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol etc.), disolventes hidrocarbonados (p. ej., hexano, benceno, tolueno, xileno, etc.), disolventes etéreos (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc.), disolventes de éster (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes de cetona (p. ej., acetona, metil etil cetona, etc.), disolventes de nitrilo (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo, etc.), disolventes de sulfóxido (p. ej., dimetil sulfóxido, etc) y disolventes de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.), o un disolvente mixto de dos o más de sus clases. De éstos, se prefieren los disolventes de alcohol (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol etc.), particularmente isopropanol.

15 La temperatura de reacción de la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VI) es preferiblemente aproximadamente 0°C a aproximadamente 180°C, particularmente aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C

20 La reacción de reducción asimétrica del compuesto (VI) convenientemente se lleva a cabo por la adición de una base. Como la "base", es preferible una base inorgánica. De éstas, son más preferibles hidróxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y se prefiere particularmente terc-butóxido de potasio. La cantidad de la "base" que se ha de utilizar oscila entre aproximadamente 0,001 mmol y aproximadamente 10 mol, preferiblemente entre aproximadamente 1 mmol y aproximadamente 100 mmol, en relación con 1 mol del compuesto (VI).

25 Asimismo, la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VI) también puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones, usando un complejo de metales de transición generalmente utilizado en lugar del complejo de metales de transición de la presente invención. Los ejemplos del complejo de metales de transición distinto del de la presente invención incluyen un complejo de metales de transición donde el metal de transición es rodio, rutenio, níquel o cobalto.

2. Reducción asimétrica de olefina (1)



donde el anillo D es un anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), R^B es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y * indica la posición de un carbono asimétrico.

35 Un compuesto ópticamente activo (IX) útil como intermedio sintético para un agente farmacéutico puede obtenerse sometiendo el compuesto (VIII) a una reacción de reducción (reacción de hidrogenación) en presencia del complejo de metales de transición de la presente invención.

40 Como el sustituyente del anillo D, pueden mencionarse nitro, nitroso, ciano, hidroxilo, grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), grupo alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares), formilo, grupo alquil C_{1-6} -carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares), grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares), carboxilo, grupo N-mono-alquil C_{1-6} -carbamoilo (p. ej., N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo y similares), grupo N,N-di-alquilcarbamoilo C_{1-6} (p. ej., N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-diethylcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y similares) y similares. Pueden estar presentes de uno a tres sustituyentes seleccionados en posición/posiciones sustituibles.

Como el "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁸, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

5 Como el "sustituyente" del "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁸, pueden mencionarse nitro, nitroso, ciano, hidroxilo, grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares), formilo, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares), grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, hexiloxycarbonilo y similares), carboxilo, grupo N-mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo y similar), N,N-di-alquilcarbamoilo C₁₋₆ (p. ej., N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y similares) y similares. Pueden estar presentes uno a tres sustituyentes seleccionados en posición/posiciones sustituibles.

Como las sales del compuesto (VIII) y del compuesto (IX), se utilizan aquellas similares a las sales mencionadas para el compuesto (I) y el compuesto (IV).

15 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VIII), la cantidad del complejo de metales de transición de la presente invención a utilizar oscila entre aproximadamente 0,01 mmol y aproximadamente 1 mol, preferiblemente entre aproximadamente 1 mmol y aproximadamente 10 mmol, en relación con 1 mol del compuesto (VII).

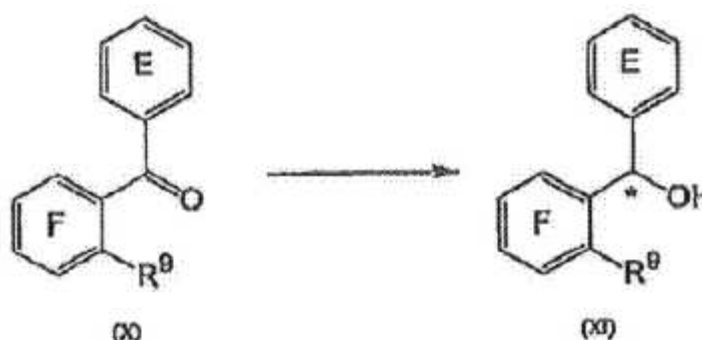
20 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VIII), se usa un gas hidrógeno como fuente de hidrógeno. La presión de hidrógeno durante la reacción es aproximadamente 0,1 MPa a 10 MPa, preferiblemente aproximadamente 0,1 MPa a 5 MPa.

25 La reacción de reducción asimétrica del compuesto (VIII) se lleva a cabo en un disolvente. El disolvente que se ha de utilizar incluye un disolvente seleccionado entre disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol etc.), disolventes hidrocarbonados (p. ej., hexano, benceno, tolueno, xileno, etc.), disolventes etéreos (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc.), disolventes de éster (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes de cetona (p. ej., acetona, metil etil cetona, etc.), disolventes de nitrilo (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo, etc.), disolventes de sulfóxido (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.) y disolventes de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.) o un disolvente mixto de dos o más de éstas clases. De éstos, se prefieren los disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol etc.), particularmente etanol.

30 La temperatura de reacción de la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VIII) preferiblemente oscila entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 180°C, particularmente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C.

35 Además, la reacción de reducción asimétrica del compuesto (VIII) también puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones, usando un complejo de metales de transición generalmente utilizado en lugar del complejo de metales de transición de la presente invención. Los ejemplos del complejo de metales de transición distinto del de la presente invención incluyen un complejo de metales de transición, en el que un metal de transición es rodio, rutenio, níquel o cobalto.

3. Reducción asimétrica de cetona (2)



40 donde el anillo E y el anillo F son cada uno un anillo benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), R⁹ es un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s) y * indica la posición de un carbono asimétrico.

Un compuesto ópticamente activo (XI) puede obtenerse sometiendo el compuesto (X) a una reacción de reducción en presencia del complejo de metales de transición de la presente invención.

5 Como el sustituyente que pueden tener el anillo E y el anillo F, se pueden mencionar un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (metilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (metoxi, triclorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares) y similares. De éstos, se prefieren un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) y un grupo alcoxi C₁₋₆, (metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares) y similares.

10 Como el "sustituyente" del "grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁹, se pueden mencionar un grupo alquilo C₁₋₆ (metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo acilo C₁₋₆

15 (formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similar), un grupo protector (benciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares). El número de sustituyentes es 1 o 2.

En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (X), la cantidad del complejo de metales de transición de la presente invención que se ha de utilizar es aproximadamente 0,01 mmol a aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mmol a aproximadamente 10 mmol, en relación con 1 mol del compuesto (X).

20 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (X), se emplea un gas hidrógeno como una fuente de hidrógeno. La presión de hidrógeno durante la reacción es de aproximadamente 0,1 MPa a 10 MPa, preferiblemente de aproximadamente 0,1 MPa a 5 MPa.

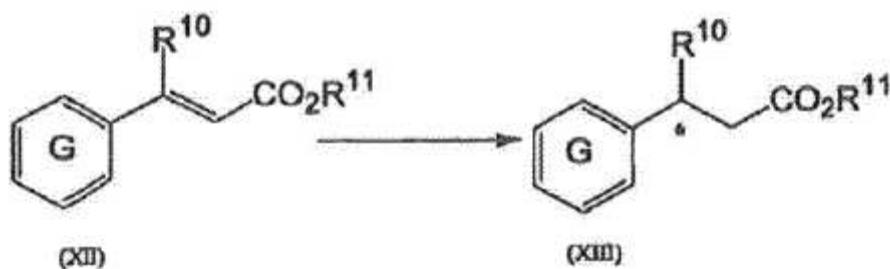
25 La reacción de reducción asimétrica del compuesto (X) se lleva a cabo en un disolvente. Como el disolvente que se ha de utilizar, se puede mencionar un disolvente seleccionado a partir de disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc.), disolvente hidrocarbonados (p. ej., hexano, benceno, tolueno, xileno, etc.), disolventes etéreos (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc.), disolvente de éster (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes de cetona (p. ej., acetona, metil etil cetona, etc.), disolventes de nitrilo (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo, etc.), disolventes de sulfóxido (p. ej., dimetil sulfóxido, etc.) y disolventes de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.) o un disolvente mixto de dos o más de sus clases. De éstos, se prefieren los disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol etc.), particularmente isopropanol.

30 La temperatura de reacción en la reacción de reducción asimétrica del compuesto (X) oscila preferiblemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 180°C, particularmente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C.

35 La reacción de reducción asimétrica del compuesto (X) convenientemente se lleva a cabo mediante la adición de una base. Como la "base", es preferible una base inorgánica. De éstas, se prefieren hidróxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y se prefiere particularmente terc-butóxido de potasio. La cantidad de la "base" que se ha de utilizar es aproximadamente 0,001 mmol a aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mmol a aproximadamente 100 mmol, en relación con 1 mol del compuesto (X).

40 Además, la reacción de reducción asimétrica del compuesto (X) también se puede llevar a cabo bajo las mismas condiciones, usando un complejo de metales de transición generalmente utilizado distinto del complejo de metales de transición de la presente invención. Los ejemplos del complejo de metales de transición distinto de aquel de la presente invención incluyen un complejo de metales de transición en el que un metal de transición es rodio, rutenio, níquel o cobalto.

4. Reducción asimétrica de olefina (2)



45

donde el anillo G es un anillo benceno que opcionalmente también tiene sustituyente(s), R¹⁰ es un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s) y * indica la posición de un carbono asimétrico.

5 Un compuesto ópticamente activo (XIII) puede obtenerse sometiendo el compuesto (XII) a una reacción de reducción en presencia del complejo de metales de transición de la presente invención.

Como el "grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R¹⁰, se pueden mencionar aquellos similares al "grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s)" anteriormente mencionado para R⁹.

Como el "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R¹¹, se pueden mencionar aquellos similares al "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" anteriormente mencionado para R⁸.

10 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XII), la cantidad del complejo de metales de transición de la presente invención a utilizar oscila entre aproximadamente 0,01 mmol y aproximadamente 1 mol, preferiblemente entre aproximadamente 1 mmol y aproximadamente 10 mmol, en relación con 1 mol del compuesto (XII).

15 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XII), se usa un gas hidrógeno como una fuente de hidrógeno. La presión de hidrógeno durante la reacción es de aproximadamente 0,1 MPa a 10 MPa, preferiblemente de aproximadamente 0,1 MPa a 5 MPa.

20 La reacción de reducción asimétrica del compuesto (XII) se lleva a cabo en un disolvente. Como el disolvente a utilizar, se selecciona un disolvente a partir de disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc.), disolventes hidrocarbonados (p. ej., hexano, benceno, tolueno, xileno, etc), disolventes etéreos (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc), disolventes de éster (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes de cetona (p. ej., acetona, metil etil cetona, etc.), disolventes de nitrilo (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo, etc.), disolventes de sulfóxido (p. ej., dimetil sulfóxido, etc) y disolventes de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc), o un disolvente mixto de dos o más de estas clases. De éstos, se prefieren los disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol etc.), particularmente etanol.

25 La temperatura de reacción de la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XII) es preferiblemente aproximadamente 0°C a aproximadamente 180°C, particularmente aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C.

30 A su vez, la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XII) también se puede llevar a cabo bajo las mismas condiciones, usando un complejo de metales de transición generalmente utilizado en lugar del complejo de metales de transición de la presente invención. Los ejemplos del complejo de metales de transición distinto de aquel de la presente invención incluyen un complejo de metales de transición en el que un metal de transición es rodio, rutenio, níquel o cobalto.

5. Reducción asimétrica de olefina (3)



35 donde R¹² y R¹³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), y * indica la posición de un carbono asimétrico.

Un compuesto ópticamente activo (XV) puede obtenerse sometiendo el compuesto (XIV) a una reacción de reducción en presencia del complejo de metales de transición de la presente invención.

Como el "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R¹² y R¹³, se pueden mencionar aquellos similares al "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁸ anteriormente mencionado.

40 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XIV), la cantidad del complejo de metales de transición de la presente invención que se ha de utilizar oscila entre aproximadamente 0,01 mmol y aproximadamente 1 mol, preferiblemente entre aproximadamente 1 mmol y aproximadamente 10 mmol, en relación con 1 mol del compuesto (XIV).

45 En la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XIV), se emplea un gas hidrógeno como fuente de hidrógeno. La presión del hidrógeno durante la reacción es de aproximadamente 0,1 MPa a 10 MPa, preferiblemente de aproximadamente 0,1 MPa a 5 MPa.

- La reacción de reducción asimétrica del compuesto (XIV) se lleva a cabo en un disolvente. Como el disolvente que se ha utilizar, se puede mencionar un disolvente seleccionado a partir de disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc.), disolventes hidrocarbonados (p. ej., hexano, benceno, tolueno, xileno, etc.), disolventes etéreos (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc.), disolventes de éster (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo), disolventes de cetona (p. ej., acetona, metil etil cetona, etc), disolventes de nitrilo (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo, etc.), disolventes de sulfóxido (p. ej., dimetil sulfóxido, etc) y disolventes de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.), o un disolvente mixto de dos o más de sus clases. De éstos, se prefieren los disolventes alcohólicos (p. ej., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc), particularmente etanol.
- La temperatura de reacción de la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XIV) oscila preferiblemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 180°C, preferiblemente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C.
- Asimismo, la reacción de reducción asimétrica del compuesto (XIV) también puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones, usando un complejo de metales de transición generalmente utilizado, en lugar del complejo de metales de transición de la presente invención. Los ejemplos del complejo de metales de transición distinto de aquel de la presente invención incluyen un complejo de metales de transición en el que el metal de transición es rodio, rutenio, níquel o cobalto.
- Además, el complejo de metales de transición de la presente invención se puede utilizar, además de en las reacciones anteriormente mencionadas, para una reacción de fluoración asimétrica de β -cetoéster, una reacción de isomerización de olefina y similares, por medio de las cuales se posibilita la producción de un compuesto ópticamente activo útil como intermedio sintético de agentes farmacéuticos.

Ejemplos

- La presente invención se explica detalladamente a continuación, haciendo referencia a los Ejemplos y a los Ejemplos de referencia, que no deberán interpretarse como limitativos. En la presente memoria, temperatura ambiente es 10°C a 35°C. Para la medición de cada propiedad en los Ejemplos, se usaron los siguientes instrumentos. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H ($^1\text{H-NMR}$): DPX300 (fabricado por Bruker), sustancia estándar interna: tetrametilsilano (TMS), CD_2Cl_2 . Espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C ($^{13}\text{C-NMR}$): DPX300 (fabricado por Bruker), sustancia estándar interna: CDCl_3 , CD_2Cl_2 . Espectro de resonancia magnética nuclear ^{31}P ($^{31}\text{P-NMR}$): DPX300 (fabricado por Bruker), sustancia estándar externa: disolución acuosa de H_3PO_4 al 85%, espectrometría de masas: JMS-700T (fabricado por JEOL Ltd.). Análisis elemental: vario EL (fabricado por elemental). Punto de fusión: 530 (fabricado por Buchi). Polarímetro: P-1030 (fabricado por JASCO). La TOF (mol/mol·h, frecuencia de recambio) se calculó convirtiendo cambios en la presión de hidrógeno consumido por la reacción a una relación de conversión de sustrato, y dividiendo la cantidad del sustrato convertido en un tiempo determinado por la cantidad del catalizador.

- Ejemplo de referencia 1

(S)-2,2'-bis(trifluorometanosulfonilo)-1,1'-binaftilo

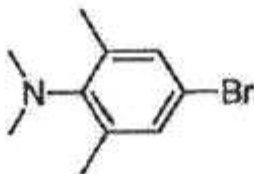
- A una disolución de (S)-1,1'-bi-2-naftol (26,2 g, 91 mmol) en acetonitrilo (130 mL) se le añadió piridina (19,5 g, 2,7 equivalentes) a temperatura ambiente. Luego se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (64,2 g, 2,5 equivalentes) a la mezcla a 5°C, y la mezcla se agitó de 5 a 10°C durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla a 3°C y luego acetato de etilo (130 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

- Se repartió la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y se concentró y se concentró a presión reducida. Se añadieron éter diisopropílico (150 ml) y carbono activado (0,25 g) al residuo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. El carbono activado se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo recristalizó a partir de heptano para dar el compuesto del título (48,9 g, cristales blancos), rendimiento 97%.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 7,33 (d, 2H, J = 8,14 Hz), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, J= 9,09 Hz), 8,03 (d, 2H, J = 8,23 Hz), 8,16 (d, 2H, J = 9,08 Hz).

Ejemplo de referencia 2

4-bromo-N,N, 2, 6-tetrametilaniлина

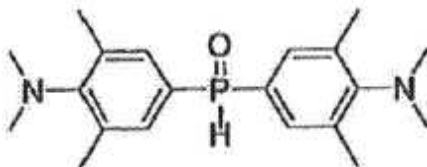


A una disolución de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (50 g, 0,25 mol) y ácido fórmico (375 g, 32,6 equivalentes) se le añadió formaldehído al 37% (50,7 g, 2,5 equivalentes) a 23°C, y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron al residuo acetato de etilo (200 mL) y disolución acuosa al 5% de carbonato de hidrógeno (500 mL), y se dividió la mezcla. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 mL) y disolución acuosa al 5% de carbonato de hidrógeno (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se filtró naturalmente. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (52,0 g, líquido incoloro), rendimiento 91%.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2,26 (s, 6H), 2,79 (s, 6H), 7,12 (s, 2H).

10 Ejemplo 1

Óxido de bis (4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil) fosfina



En atmósfera de argón, una disolución de magnesio (2,4 g, 0,75 equivalente), se agitó en una pequeña cantidad de yodo y una pequeña cantidad de 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución de 4-bromo-N,N,2,6-tetrametilaniлина (31,2 g, 0,137 mol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 2 en tetrahidrofurano (50 mL) a la mezcla a 25°C - 30°C durante 1 h, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Luego se añadió una disolución de dietil fosfita (4,69 g, 0,25 equivalente) en tetrahidrofurano (15 mL) a 25°C - 30°C durante 1 h. Se añadió agua (60 mL) a la mezcla a 0°C - 5°C, y luego se añadió tolueno (100 mL) a la mezcla, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se repartió y la capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,6 g, líquido incoloro), rendimiento 40%.

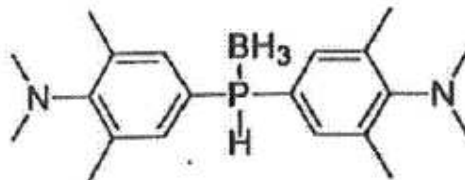
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2,30 (s, 12H), 2,82 (s, 12H), 7,28 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,89 (d, 1H, $J = 474$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 19,32, 19,38, 126,09, 127,46, 131,00, 131,17, 132,43, 132,56, 137,09, 137,27, 153,79.

25 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) c : 22,51 (dq, $J = 474$ Hz, 14 Hz).

Ejemplo 2

Complejo de bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfina-borano



En atmósfera de argón, a una disolución de óxido de bis (4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfina (4,6 g, 14 mmol) sintetizada en el Ejemplo 1 en tolueno (30 mL) se le añadió disolución de borano-tetrahidrofurano (71 mL, 5,4 equivalentes) a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió gel de sílice (8,7 g, 10,8 equivalentes) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El gel de sílice se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 20 g, tolueno) y el residuo recristalizó a partir de n-hexano para dar el compuesto del título (3,0 g, cristales blancos). Rendimiento 65%.

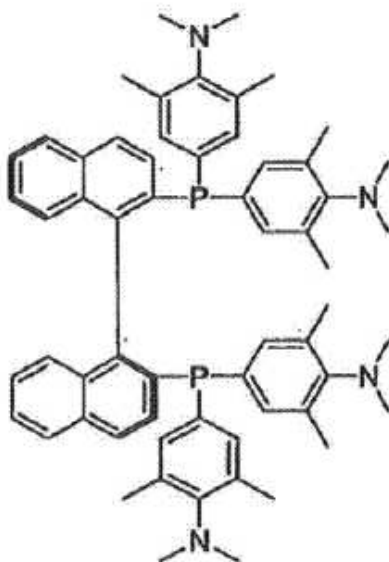
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,30-1,75 (m, 3H), 2,28 (s, 12H), 2,81 (s, 12H), 5,44-5,51 (m, 0,5H), 6,70-6,76 (m, 0,5H), 7,23 (s, 2H), 7,28 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 19,70, 42,69, 121,39, 122,17, 133,62, 133,75, 137,76, 137,9, 153,46.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -2,5- -1,5 (m), 0,2-1,2 (m).

5 Ejemplo 3

(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo



10 En atmósfera de argón, a una disolución de [1,2-bis(difenilfosfino)-etanodichloroníquel (0,17 g, 0,1 equivalente), se le añadió (S)-2,2'-bis (trifluorometanosulfonilo)-1,1'-binaftilo (1,76 g, 3,21 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1, y a 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (2,14 g, 6,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se le añadió complejo de bis (4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfina-borano (2,52 g, 2,3 equivalentes) sintetizado en el Ejemplo 2 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y a 105 °C durante 96 h. Se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida, y se añadió metanol al residuo para dar el compuesto del título (1,86 g, cristales blancos), rendimiento 64%. Punto de fusión 265 °C. Rotación óptica: $[\alpha]_D = -76,5^\circ$ (25 °C, c = 1,00, CHCl_3).

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2,04 (s, 12H), 2,07 (s, 12H), 2,74 (s, 24H), 6,63 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,86 (s, 3H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 19,01, 19,03, 42,43, 42,52, 125,03-137,14(m), 148,94, 149,87.

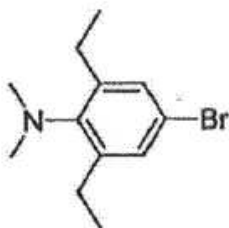
20 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -15,52 (s).

Espectrometría de masas (EI-MS)

Encontrado; 905 $[\text{M-H}]^+$

Ejemplo de referencia 3

4-bromo-2, 6-dietil-N,N-dimetilanilina

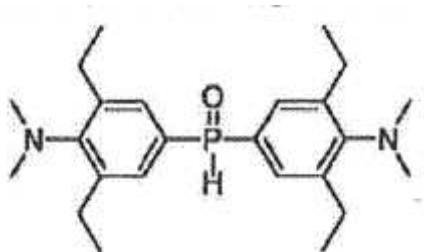


5 A una disolución de 4-bromo-2,6-dietilanilina (30 g, 0,131 mol) y ácido fórmico (196 g, 4,27 mol) se le añadió formaldehído al 37% (26,7 g, 2,5 equivalentes) a 37°C, y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Se añadieron tolueno (100 mL) y disolución acuosa de hidróxido sódico 8M (150 mL) a la mezcla a 0°C, la mezcla se dividió y la capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa 1M de hidróxido sódico (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (29,4 g, líquido ligeramente amarillo). Rendimiento 88%.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,21 (t, 6H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,62 (q, 4H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,80 (s, 6H), 7,16 (s, 2H).

10 Ejemplo 4

Óxido de bis (4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfina



15 En atmósfera de argón, una disolución de magnesio (2,8 g, 1,0 equivalente), una cantidad pequeña de yodo y una cantidad pequeña de 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano (15 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una disolución de 4-bromo-2,6-dietil-N,N-dimetilanilina (29,4 g, 0,115 mol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 3 en tetrahidrofurano (50 mL) a la mezcla a 20°C - 25°C durante 1 h, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Después, se añadió una disolución de dietil fosfita (4,01 g, 0,25 equivalente) en tetrahidrofurano (8 mL) a 20°C - 25°C durante 1 h. Se añadió agua (90 mL) a la mezcla a 5°C - 10°C, y luego acetato de etilo (100 mL). Se dividió la mezcla, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100 g, n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (8,34 g, líquido incoloro). Rendimiento 72%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,20 (t, 12H, $J = 8\text{Hz}$), 2,67 (q, 8H, $J = 8\text{Hz}$), 2,83 (s, 12H), 7,38 (d, 4H, $J = 14\text{Hz}$), 7,98 (d, 1H, $J = 474\text{Hz}$).

25 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 15,18, 15,31, 25,01, 43,31, 43,40, 126,84, 127,01, 128,37, 129,35, 129,51, 131,00, 144,24, 144,42, 152,93, 152,97.

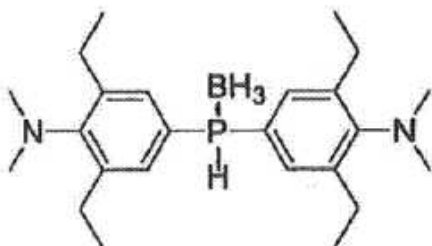
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : 22.70 (dq, $J = 474 \text{ Hz}$, 14 Hz).

Espectrometría de masas (EI-MS)

Encontrado; 400 $[\text{M}]^+$

Ejemplo 5

30 Complejo de bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfina-borano



5 En atmósfera de argón, a una disolución de óxido de bis (4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfina (8,12 g, 20 mmol) sintetizada en el Ejemplo 4 en tolueno (48 mL) se le añadió disolución de borano-tetrahidrofurano (68 mL, 3,5 equivalentes) a 25°C - 30°C durante 2 h. Luego se añadió gel de sílice (8,3 g, 7,0 equivalentes) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El gel de sílice se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50 g, tolueno) para dar el compuesto del título (5,1 g, aceite incoloro). Rendimiento 64%.

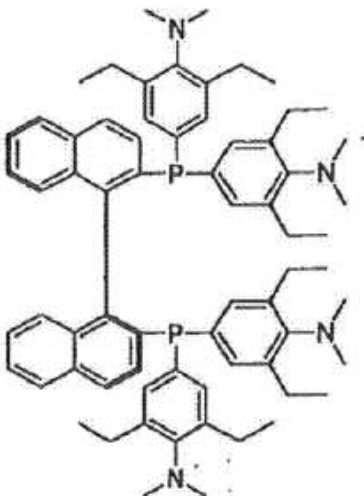
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,32-1,65 (m, 3H), 1,20 (t, 12H, $J = 8\text{Hz}$), 2,66 (q, 8H, $J = 8\text{Hz}$), 2,82 (s, 12H), 6,20 (dq, 1H, $J = 376\text{Hz}$, $J = 7\text{Hz}$), 7,34 (d, 4H, $J = 12\text{Hz}$).

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 15,24, 24,99, 25,59, 43,33, 67,91, 121,94, 122,71, 131,57, 131,70, 144,44, 144,58, 152,12, 152,16.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -2,6- -1,5 (m), 0,2-1,2 (m).

Ejemplo 6

(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo



15 En atmósfera de argón, a una disolución de [1,2-bis(difenilfosfino)-etanodichloroníquel (0,28 g, 0,1 equivalente), (S)-2,2'-bis(trifluorometanosulfonilo)-1,1'-binaftilo (2,93 g, 5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (3,61 g, 6,0 equivalentes) en N, N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió complejo de bis (4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfina-borano (4,79 g, 2,3 equivalentes) sintetizado en el Ejemplo 5 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 105°C durante 96 h. Se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida, y se añadió metanol al residuo para dar el compuesto del título (4,30 g, polvo blanco amarillento), rendimiento 84%. Rotación óptica: $[\alpha]_D = -32,2^\circ$ (25°C, $c = 1,01$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,00 (s, 24H), 2,43-2,45 (m, 16H), 2,74-2,76 (m, 24H), 6,46-8,01 (m, 20H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 15,48, 24,86, 24,97, 43,62, 43,75, 125,22-148,94(m).

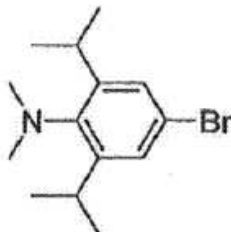
25 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -14,44 (s).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 1017 [M-H]⁺, 1019 [M+H]⁺, 1057 [M+K]⁺

Ejemplo de referencia 4

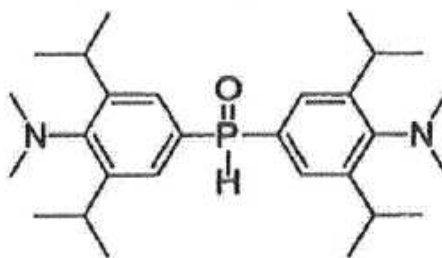
4-bromo-2,6-diisopropil-N,N-dimetilanilina



- 5 A una disolución de 2,6-diisopropilanilina (25 g, 0,141 mol) en tolueno (25 mL) se le añadió dimetil sulfóxido (12,1 g, 1,1 equivalentes) y la mezcla se calentó hasta 90°C. Se añadió disolución acuosa al 48% de ácido bromhídrico (26,1 g, 1,1 equivalentes) gota a gota a la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. Luego la mezcla se agitó a 86°C durante 3 h y a 100°C durante 2 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla a 0°C, y disolución acuosa 1M de hidróxido sódico (30 mL) gota a gota a la mezcla. La mezcla se dividió, y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de hidróxido sódico (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida para dar 4-bromo-2,6-diisopropilanilina (29,4 g, líquido amarillo pálido). Se añadió disolución al 37% de formaldehído (23,1 g, 2,5 equivalentes) a una disolución de 4-bromo-2,6-diisopropilanilina sintetizada como se mencionó anteriormente en ácido fórmico (189 g, 4,11 mol) a 32°C, y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadieron tolueno (100 mL) y disolución acuosa 8M de hidróxido sódico (150 mL) a la mezcla a 0°C, la mezcla se dividió, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa 1M de hidróxido sódico (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (35,0 g, sólido incoloro), rendimiento 95%.
- 10
- 15
- 20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, TMS) δ: 1,20 (d, 12H, J= 6,9Hz), 2,82 (s 6H), 3,31(septeto, 2H, J = 6,9Hz), 7,20 (s, 2H).

Ejemplo 7

Óxido de bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfina



- 25 En atmósfera de argón, se agitó una disolución de magnesio (2,4 g, 0,75 equivalente), una cantidad pequeña de yodo y una cantidad pequeña de 1,2-dibromoetano en tetrahydrofurano (15 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución de 4-bromo-2,6-diisopropil-N,N-dimetilanilina (34,9 g, 0,123 mol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 4 en tetrahydrofurano (80 mL) a la mezcla a 25°C - 35°C durante 1 h, y la mezcla se agitó a 4 0°C durante 1 h. Después se añadió una disolución de dietil fosfita (4,23 g, 0,25 equivalente) en tetrahydrofurano (10 mL) a la mezcla a 20°C - 25°C durante 1 h. Se añadió agua (30 mL) a la mezcla a 5°C - 10°C, y se añadió acetato de etilo (50 mL), y el material insoluble se eliminó por filtración. Se añadió agua (30 mL) al filtrado, y a eso se le añadió acetato de etilo (100 mL). La mezcla se dividió, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente, y luego la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo recristalizó a partir de n-hexano para dar el compuesto del título (8,95 g, sólido blanco), rendimiento 63%. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 1,19 (dd, J = 7Hz, 1Hz, 24H), 2,84 (s, 12H), 3,35 (septeto, J = 6Hz, 4H), 7,40 (d, J = 14Hz, 4H), 8,02 (d, 1H, J = 474 Hz).
- 30
- 35 ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃, CDCl₃) δ: 24,14, 24,32, 28,34, 43,71, 43,92, 126,65, 126,81, 127,92, 129,27, 149,89, 150,06, 151,45, 151,49.

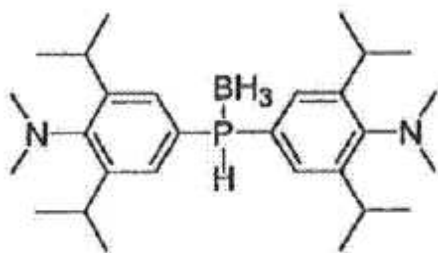
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : 22.93 (dq, $J = 474$ Hz, 14 Hz).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 495 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Ejemplo 8

5 Complejo de bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfina-borano



10

En atmósfera de argón, a una disolución de óxido de bis (4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfina (8,08 g, 18 mmol) sintetizada en el Ejemplo 7 en tolueno (48 mL) se le añadió disolución de borano-tetrahidrofurano (60 mL, 3,3 equivalentes) a 25°C - 30°C durante 2 h. Luego se añadió gel de sílice (7,0 g, 6,3 equivalentes) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se eliminó el gel de sílice por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de n-hexano para dar el compuesto del título (5,5 g, cristales blancos). Rendimiento 67%.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,45-1,75 (m, 3H), 1,18 (dd, $J = 7$ Hz, 2Hz, 24H), 2,83 (s, 12H), 3,33 (septeto, $J = 7$ Hz, 4H), 5,57-5,64 (m, 0,5H), 6,82-6,89 (m, 0,5H), 7,34 (d, $J = 12$ Hz, 4H).

15

^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 24,14, 24,32, 28,34, 43,71, 43,92, 126,65, 126,81, 127,92, 129,27, 149,89, 150,06, 151,46, 151,49.

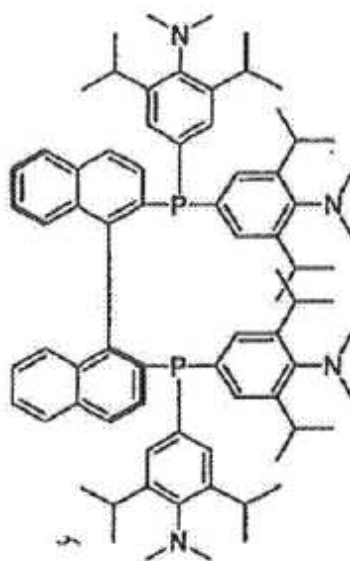
^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -2,6- -1,5 (m), 0,5-1,5 (m).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 453 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 493 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

20 Ejemplo 9

(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo



- 5 En atmósfera de argón, a una disolución de [1,2-bis(difenilfosfino)-etano]dicloroníquel (0,25 g, 0,1 equivalente), (S)-2,2'-bis (trifluorometanosulfonyloxi)-1,1'-binaftilo (2,63 g, 5,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (3,25 g, 6,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (26 mL) se le añadió complejo de bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfina-borano (5,03 g, 2,3 equivalentes) sintetizado en el Ejemplo 8 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 105°C durante 96 h. Se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida, y se añadió metanol al residuo para dar el compuesto del título (2,26 g, cristales blancos rojizos). Rendimiento 41%. Punto de fusión 265°C. Rotación óptica: $[\alpha]_D = -2,7^\circ$ (25°C, c = 1.00, CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 0,97-1,19 (m, 48H), 2,74-2,85 (m, 24H), 3,10-3,32 (m, 8H), 6,63-7,85 (m, 20H).

- 10 ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, CDCl₃) δ: 24,07, 24,20, 28,13, 28,31, 44,09, 44,25, 127,52-147,94 (m).

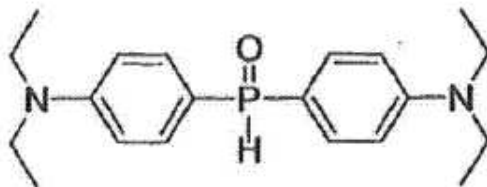
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 85% H₃PO₄) δ: -14,90 (s).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 1129 [M-H]⁺, 1131 [M+H]⁺, 1169 [M+K]⁺.

Ejemplo 10

- 15 Óxido de bis(4-dietilaminofenil)fosfina



- 20 Bajo una corriente de nitrógeno, una disolución de magnesio (5,3 g, 1,00 equivalente), una cantidad pequeña de yodo y una cantidad pequeña de 1,2-dibromoetano en tetrahydrofurano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una disolución de 4-bromo-N,N-dietilanilina (49,7 g, 0,217 mol) en tetrahydrofurano (100 mL) a la mezcla a 25°C - 35°C durante 1 h, y la mezcla se agitó a 40°C durante 40 min. Luego se añadió una disolución de dietil fosfita (9,20 g, 0,30 equivalente) en tetrahydrofurano (20 mL) a la mezcla a 20°C - 25°C durante 15 min. Se añadieron ácido clorhídrico 6M (30 mL) y agua (30 mL) a la mezcla a 3°C - 15°C, y luego se añadió a esto acetato de etilo (100 mL). La mezcla se dividió, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (30 mL), disolución acuosa al 5% de carbonato de hidrogeno sódico (30 mL) y salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente. Luego la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo recristalizó a partir de n-heptano para dar el compuesto del título (19,82 g, cristales blancos). Rendimiento 87%. Punto de fusión 129,1°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 1,16 (t, J = 7 Hz, 12H), 3,28 (q, J = 7 Hz, 8H), 6,67 (dd, J = 2 Hz, 6 Hz, 4H), 7,47 (dd, J = 13 Hz, 9 Hz, 4H), 7,93 (d, J = 468 Hz, 1H).

- 30 ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, CDCl₃) δ: 12,82, 44,71, 111,20, 111,37, 116,02, 117,51, 132,79, 132,96, 150,66, 150,68.

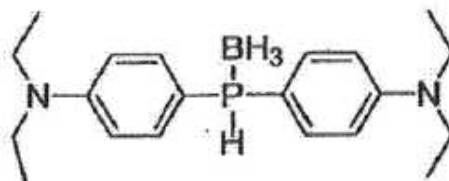
³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 85% H₃PO₄) δ: 22,70 (dq, J = 468 Hz, 13 Hz).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 345 [M+H]⁺, 367 [M+Na]⁺, 383 [M+K]⁺.

Ejemplo 11

- 35 Complejo de bis(4-dietilaminofenil)fosfina-borano



5 Bajo una corriente de nitrógeno, a una disolución de óxido de bis (4-dietilaminofenil)fosfina (3,76 g, 10 mmol) sintetizada en el Ejemplo 10 en tetrahidrofurano (35 ml) se le añadió disolución de borano-tetrahidrofurano (35 mL, 3,3 equivalentes) a 25°C - 30°C durante 2 h. Luego se añadió gel de sílice (6,3 g, 9,7 equivalentes) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se eliminó el gel de sílice por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de n-hexano/acetato de etilo (1/1) para dar el compuesto del título (1,8 g, cristales blancos), rendimiento 49%. Punto de fusión 108,5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,50-1,50 (m, 3H), 1,14 (t, $J = 7$ Hz, 12H), 3,34 (q, $J = 7$ Hz, 8H), 5,53-5,59 (m, 0,5H), 6,62-6,66 (m, 4H), 6,77-6,84 (m, 0,5H), 7,41-7,48 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 12,42, 44,28, 109,64, 110,52, 111,27, 111,42, 134,12, 134,26, 149,62.

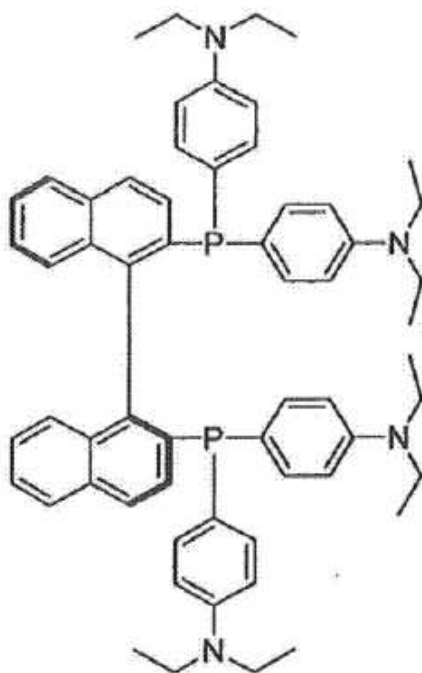
10 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -7,7 - -4,7 (m), -4,6 - -1,7 (m).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 341 $[\text{M-H}]^+$, 343 $[\text{M+H}]^+$, 365 $[\text{M+Na}]^+$. 381 $[\text{M+K}]^+$.

Ejemplo 12

(S)-2,2'-bis[bis (4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo



15 En una atmósfera de argón, a una disolución de [1,2-bis(difenilfosfino)-etano]dicloroníquel (0,13 g, 0,1 equivalente), (S)-2,2'-bis(trifluorometanosulfonyloxi)-1,1'-binaftilo (1,31 g, 2,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (1,60 g, 6,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadió complejo de bis(4-dietilaminofenil)fosfina-borano (1,86 g, 2,3 equivalentes) sintetizado en el Ejemplo 11 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 105°C durante 114 h. Se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida, y se añadió metanol al residuo para dar el compuesto del título (0,49 g, polvo gris oscuro), rendimiento 23%. Rotación óptica: $[\alpha]_D = -22,8^\circ (25^\circ\text{C}, c = 0,20, \text{CHCl}_3)$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,07-1,16 (m, 24H), 3,21-3,36 (m, 16H), 6,30-7,92 (m, 28H).

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 13,10, 13,13, 44,66, 111,68, 112,09, 125,42, 125,85, 127,74, 127,99, 128,19, 130,84, 133,34, 133,94, 134,72, 134,85, 135,00, 136,17, 136,32, 136,48, 148,02.

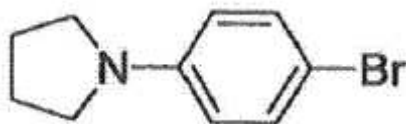
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -17,86 (s).

Espectrometría de masas (EI-MS)

Encontrado; 906 $[\text{M}^+]$, 905 $[\text{M-H}]^+$.

Ejemplo de referencia 5

N-(4-bromofenil)pirrolidina



5 A una disolución de N-fenilpirrolidina (73,8 g, 0,501 mol) en tetrahidrofurano (500 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (124,8 g, 1,4 equivalentes) a 20°C - 30°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 h. Se añadió 1 mol/L de disolución acuosa de hidróxido sódico (300 mL) a la mezcla a 27°C, y la mezcla se dividió. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (97,4 g, cristales pardos). Rendimiento 86%. Punto de fusión 88.1°C.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,94-2,02 (m, 4H), 3,19-3,26 (m, 4H), 6,39(d, J = 8 Hz, 2H), 7,25(d, J = 8 Hz, 2H).

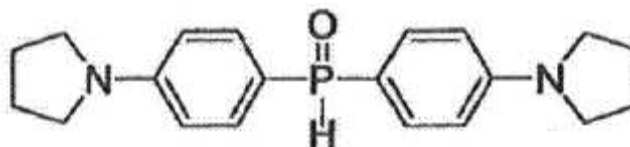
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 25,95, 48,14, 113,66, 132,15.

Espectrometría de masas (EI-MS)

Encontrado; 225 $[\text{M}]^+$, 224 $[\text{M-H}]^+$.

15 Ejemplo 13

Óxido de bis(4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfina



20 En una corriente de nitrógeno, una disolución de magnesio (9,7 g, 1,0 equivalente), una cantidad pequeña de yodo y una cantidad pequeña de 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una disolución de N-(4-bromofenil)pirrolidina (90,5 g, 0,400 mol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 5 en tetrahidrofurano (200 mL) a 20°C - 40°C durante 1 h, y la mezcla se agitó a 40°C durante 40 min. Luego se añadió una disolución de dietil fosfita (16,80 g, 0,30 equivalente) en tetrahidrofurano (40 mL) a la mezcla a 20°C - 30°C durante 15 min. Se añadieron ácido clorhídrico 6M (60 mL) y agua (60 mL) a la mezcla a -15°C - 10°C, y luego se añadieron allí acetato de etilo (200 mL) y acetona (100 mL). Se dividió la mezcla y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada (60 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente.

25 Después, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,91 g, cristales blancos-amarillos pálidos), rendimiento 7%. Punto de fusión 199,0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,98-2,02 (m, 8H), 3,28-3,32 (m, 8H), 6,54-6,57 (m, 4H), 7,44-7,51 (m, 4H), 7,95 (d, J = 468 Hz, 1H).

30 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 25,84, 47,84, 111,64, 111,82, 116,26, 117,76, 132,68, 132,85, 150,57.

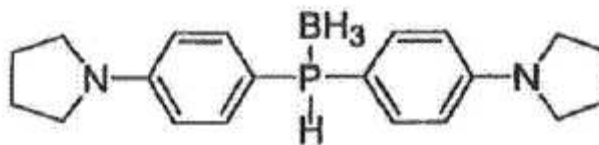
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : 23,28 (dq, J = 468 Hz, 13 Hz).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 340 $[\text{M}]^+$, 339 $[\text{M-H}]^+$.

Ejemplo 14

35 Complejo de bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil] fosfina-borano



5 Bajo una corriente de nitrógeno, a una disolución de óxido de bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfina (2,50 g, 7,34 mmol) sintetizada en el Ejemplo 13 en tetrahidrofurano (25 mL) se le añadió disolución de borano-tetrahidrofurano (29 mL, 3,9 equivalentes) a 25°C - 30°C durante 2,4 h. Luego se añadió gel de sílice (10,0 g, 22,6 equivalentes) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el gel de sílice por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 25 g, diclorometano) para dar el compuesto del título (0,7 g, cristales blancos). Rendimiento 27%. Punto de fusión 178,3°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,35-1,55 (m, 3H), 1,90-2,03 (m, 8H), 3,23-3,30 (m, 8H), 5,55-5,61 (in, 0,5H), 6,52-6,55 (m, 4H), 6,79-6,86 (m, 0,5H), 7,42-7,48 (m, 4H).

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 25,43, 47,42, 110,01, 110,89, 111,69, 111,84, 133,97, 134,11, 149,61.

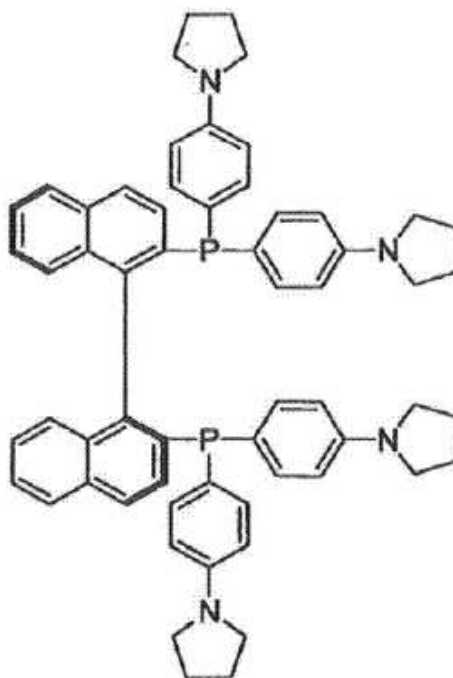
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -6,7- -4,7 (m), -3,1 - -1,1 (m).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

Encontrado; 338 $[\text{M}]^+$, 337 $[\text{M-H}]^+$.

Ejemplo 15

15 (S)-2,2'-bis[bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfino]-1,1'-binaftilo



20 En una atmósfera de argón, a una disolución de [1,2-bis (difenilfosfino)-etano] dicloroníquel (34,3 mg, 0,1 equivalente), (S)-2,2'-bis(trifluorometanosulfonilo)-1,1'-binaftilo (358,9 mg, 0,65 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (440,5 mg, 6,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se le añadió complejo de bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfina-borano (512,0 mg, 2,3 equivalentes) sintetizado en el Ejemplo 14 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 105°C durante 127 h. Se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida, y se añadió metanol al residuo para dar el compuesto del título (367,0 mg, polvo gris oscuro). Rendimiento 62%. Rotación óptica: $[\alpha]_D = -185^\circ$ (25°C, c = 0,20, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1,91-2,00 (m, 16H), 3,20-3,30 (m, 16H), 6,26-7,83 (m, 28H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , CDCl_3) δ : 25,90, 47,88, 111,80, 111,85, 111,99, 125,69, 126,13, 127,91, 128,18, 131,03, 133,44, 134,48, 134,62, 134,76, 136,12, 147,56, 148,18.

^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -17,45 (s).

Espectrometría de masas (FAB-MS)

5 Encontrado; 898 $[\text{M}]^+$, 897 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

Síntesis del complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio (II)-N,N-dimetilformamida

$[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{dmf})_n]$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

10 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [η^6 -benceno]clororutenio (II) (100,9 mg, 0,202 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (379,5 mg, 0,418 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3, se les añadió N,N-dimetilformamida (4 mL), y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,52 g, polvo rojo-pardo).

15 ^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 26,3(s), 27,0(s), 34,1(d, J=28Hz), 44,8(d, J=28Hz), 48,2(d, J=36Hz), 64,2(s), 71,5(s).

Ejemplo 17

Síntesis de diacetato{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio (II)

$(\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{L}))$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

20 En una atmósfera de argón, al complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio (II)-N,N-dimetilformamida (502,2 mg, 0,435 mmol) sintetizado en el Ejemplo 16 se le añadió una disolución de acetato de sodio (-637,3 mg, 7,77 mmol) en metanol (6 mL), y la mezcla se sometió a ultrasonificación y se dejó reaccionar durante 20 min. Se añadieron tolueno (6 mL) y agua (6 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dividió. Se añadió más agua (6 mL) a la capa orgánica, y la mezcla se dividió. El disolvente de la capa orgánica se evaporó, y el residuo se recrystalizó a partir de disolvente mixto de tolueno/n-hexano para dar el compuesto del título (256 mg, polvo anaranjado). Rendimiento 62%.

25 ^1H -NMR (300 MHz, CD_2Cl_2 , CD_2Cl_2) δ : 1,77 (s, 12H), 1,85 (s, 6H), 2,34 (s, 12H), 2,52 (s, 12H), 2,90 (s, 12H), 6,6-6,7 (m, 4H), 6,7-6,8 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 2H).

30 ^{13}C -NMR (75 MHz, CD_2Cl_2 , CD_2Cl_2) δ : 13,8, 18,7, 19,4, 22,6, 23,2, 31,5, 42,2, 124,5, 126,1, 126,6, 127,2, 127,3, 127,6, 128,1, 128,2, 128,6, 128,9, 129,8, 130,1, 130,4, 132,8, 133,0, 134,0, 134,1, 134,2, 135,4, 135,5, 135,6, 135,7, 138,2, 149,8, 150,9, 187,2.

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 61,4 (s).

Ejemplo 18

Síntesis de η^6 -benceno

cloruro de cloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio(II)

35 $[\text{RuCl}(\text{benceno})(\text{L})\text{Cl}]$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil) fosfino]-1,1'-binaftilo

40 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [η^6 -benceno]clororutenio (II) (99,1 mg, 0,198 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (365,6 mg, 0,403 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 se añadieron etanol (45 mL) y benceno (6 mL), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (430 mg, polvo pardo). Rendimiento 93%.

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 27,3 (d, J = 62,2Hz), 34,5 (d, J = 62,4Hz).

Ejemplo 19

Síntesis de {(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}bis(η^3 -2-metilalil)rutenio(II)

$[\text{Ru}(2\text{-metilalil})_2(\text{L})]$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil) fosfino]-1,1'-binaftilo

En una atmósfera de argón, a (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)bis(r^3 -2-metilalil) rutenio(II) (160,8 mg, 0,503 mmol) y (S) - 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil) fosfino]-1,1'-binaftilo (452,4 mg, 0,499 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 se les añadió tolueno (2 mL), y la mezcla se agitó a 110°C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con tolueno (1 mL) y n-hexano (5 mL) para dar el compuesto del título (80 mg, polvo amarillo). Rendimiento 14%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2 , CD_2Cl_2) δ : 1,51 (s, 2H), 1,70 (s, 12H), 2,17 (s, 6H), 2,23 (s, 12H), 2,27 (s, 4H), 2,30-2,50 (m, 14H), 2,82 (s, 12H), 6,2-6,3 (m, 4H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2 , CD_2Cl_2) δ : 13,7, 18,8, 18,9, 24,1, 37,4, 41,5, 41,9, 42,2, 93,7, 124,3, 125,3, 125,4, 127,1, 128,1, 130,2, 132,2, 132,6, 132,9, 134,1, 134,7, 136,2, 137,0, 143,2, 148,8, 149,5.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 34,5 (s).

Ejemplo 20

Hidrogenación asimétrica de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-etanona



A una disolución de complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio (II)-N,N-dimetilformamida (2,2 mg, 0,00195 mmol) sintetizado en el Ejemplo 16, (2S)-(+)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina (2,4 mg, 0,0078 mmol) y terc-butóxido de potasio (1,7 mg, 0,0156 mmol) en 2-propanol (1 mL) se le añadió una disolución de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-etanona (0,05 g, 0,195 mmol) en 2-propanol (1 mL). La mezcla se sometió a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 1,0 MPa a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se analizó por GC (columna: CHIRASIL-DEX CB, 0,32 mm \times 25m) para hallar una relación de conversión de 99,6% y una pureza óptica de 94,6% ee(R).

Ejemplo comparativo 1

Hidrogenación asimétrica de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-etanona



A una disolución de complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil}rutenio(II)-N,N-dimetilformamida (1,7 mg, 0,00195 mmol) sintetizado en el mismo método que el Ejemplo 16, (2S)-(+)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina (2,4 mg, 0,0078 mmol) y terc-butóxido de potasio (1,7 mg, 0,0156 mmol) en 2-propanol (1 mL) se añadió una disolución de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-etanona (0,05 g, 0,195 mmol) en 2-propanol (1 mL). La mezcla se sometió a hidrogenación en una presión de hidrógeno de 1,0 MPa a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se analizó por GC (columna: CHIRASIL-DEX CB, 0,32 mm \times 25 m) para hallar una relación de conversión de 60,8% y una pureza óptica de 62,9% ee(R).

Ejemplo 21

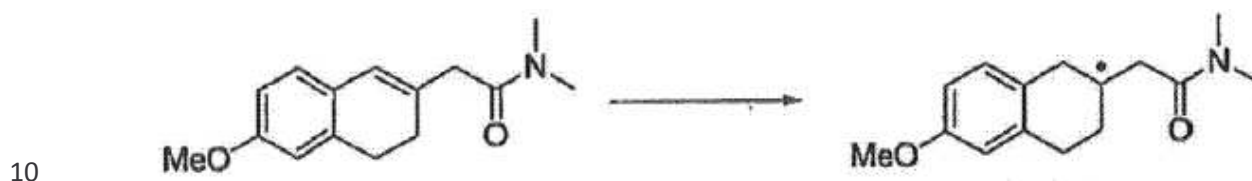
Hidrogenación asimétrica de 2-(6-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-N,N-dimetil-acetamida



- 5 Una disolución de diacetato{(S)-2,2'-bis(bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftil}rutenio(II) (9,2 mg, 0,00817 mmol) sintetizado en el Ejemplo 17 y 2-(6-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-N,N-dimetil-acetamida (5,0114 g, 20,42 mmol) en etanol (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se sometió a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 1,0 MPa a 25°C. La TOF (mol/mol h, frecuencia de recambio) fue 1538. La mezcla de reacción se analizó por HPLC (columna: CHIRALCEL-OD, 4,6 mm*25 cm) para hallar una relación de conversión de 99,9% y una pureza óptica de 98,1% ee(+).

Ejemplo comparativo 2

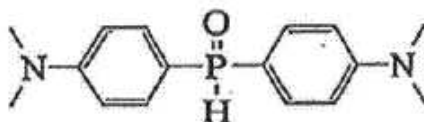
Hidrogenación asimétrica de 2-(6-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-N,N-dimetil-acetamida



- 10 Una disolución de diacetato{(S)-2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio(II) (10,2 mg, 0,01069 mmol) sintetizado en el mismo método que el Ejemplo 17, y 2-(6-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-N,N-dimetil-acetamida (5,0332 g, 20,52 mmol) en etanol (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se sometió a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 1,0 MPa a 25°C. La TOF (mol/mol-h, frecuencia de recambio) fue 844. La mezcla de reacción se analizó por HPLC (columna: CHIRALCEL-OD, 4,6 mm*25 cm) para hallar una relación de conversión de 99,9% y una pureza óptica de 98,4% ee(+).

Ejemplo de referencia 6

Óxido de bis (4-dimetilaminofenil) fosfina



- 20 En una atmósfera de argón, una disolución de magnesio (3,0 g, 1,0 equivalente) y una cantidad pequeña de yodo en tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (25 g, 0,125 mol) a 45°C, la mezcla se agitó a 5°C durante 1 h. Después de la adición de dietil fosfita (8,63 g, 0,50 equivalente) a 5°C, la mezcla se agitó a 5°C durante 1 h. Se añadió agua (30 mL) a la mezcla a 3°C, y a eso se le añadieron tolueno (60 mL) y ácido clorhídrico 6M (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió, y la capa acuosa se neutralizó con hidróxido sódico y se extrajo con tetrahidrofurano (30 mL). Luego la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título (9,53 g, cristales blancos ligeramente pardos). Rendimiento 52,9%. Punto de fusión 152,1°C.
- 30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 3,01 (s, 12H), 6,71 (d, 2H, J = 8,94 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 8,94 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,91 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,88 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 470,1 Hz).

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 85% H₃PO₄) δ: 22,78 (dq, J = 469,2 Hz, 12,7 Hz).

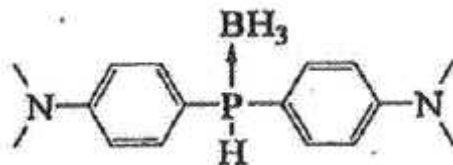
Análisis elemental para C₁₆H₂₁N₂OP

Calc.; C: 66,65, H: 7,34, N:9,72, P:10,74.

- 35 Encontrado; C: 66,56, H: 7,43, N:9,57, P:10,79.

Ejemplo de referencia 7

Complejo de bis(4-dimetilaminofenil)fosfina-borano



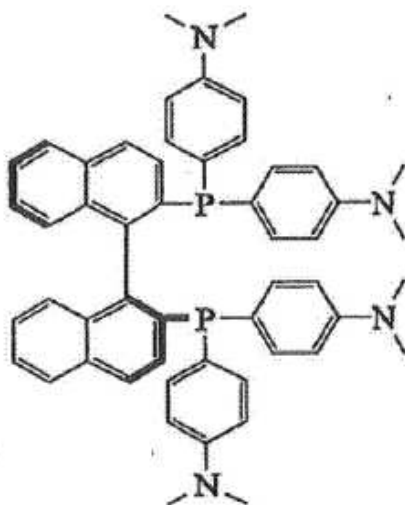
5 En una atmósfera de argón, una disolución de cloruro de cerio (7,69 g, 3,0 equivalentes) en tetrahidrofurano (25 mL) se agitó a temperatura ambiente (25°C) durante 30 min. Después de la adición de borohidruro de sodio (1,22 g, 3,1 equivalentes), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de añadir sucesivamente a la mezcla óxido de bis (4-dimetilaminofenil)fosfina (3,0 g, 10,4 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 6 e hidruro de litio y aluminio (0,47 g, 1,2 equivalentes) a 5°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla a 3°C, y luego se añadieron a esto tolueno (40 mL) y ácido clorhídrico 6M (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico, y la mezcla se dividió. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con salmuera al 5% (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró naturalmente, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 5 g, n-hexano/acetato de etilo =1/1). El residuo se recristalizó a partir de n-heptano para dar el compuesto del título (0,61 g, cristales blancos). Rendimiento 20,5%. Punto de fusión 142,6°C.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0,43-1,33 (m, 3H), 3,03 (s, 12H), 6,26 (dq, 1H, $J = 375,1$ Hz, 6,57 Hz), 7,51 (d, 4H, $J = 8,81$ Hz), 7,54 (d, 4H, $J = 8,81$ Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -6,40- -4,73 (m), -3,33 -1,66 (m).

Ejemplo de referencia 8

(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo



20 En una atmósfera de argón, a una disolución de [1,2-bis(difenilfosfino)-etano]dicloroníquel (48 mg, 0,1 equivalente), (S)-2,2'-bis(trifluorometanosulfonilo)-1,1'-binaftilo (507 mg, 0,92 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (620 mg, 6,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le añadió complejo de bis (4-dimetilaminofenil)fosfina-borano (606 mg, 2,3 equivalentes) sintetizado en el Ejemplo de referencia 7 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 110°C durante 129 h. Se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida, y se añadió metanol al residuo para dar el compuesto del título (461 mg, cristales blancos-amarillos). Rendimiento 62,9%.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2,88 (s, 24H), 6,43 (d, 4H, $J = 6,79$ Hz), 6,50-6,59 (m, 4H), 6,77-7,03 (m, 12H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,51 (d, 2H, $J = 7,13$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 7,56$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J = 8,28$ Hz).

30 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -18,00 (s).

Ejemplo 22

Síntesis de complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil)rutenio(II)-N,N-dimetilformamida

$[\text{RuCl}_2(\text{L}) (\text{dmf})_n] \text{L} = (\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dimetilaminofenil) fosfino}]\text{-}1,1'\text{-binaftilo}$

- 5 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^6\text{-benceno})\text{clororutenio(II)}$] (99,9 mg, 0,1997 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (319,2 mg, 0,4015 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 8 se le añadió N,N-dimetilformamida (6 mL), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. Después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,485 g).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 44,4 (s), 63,4(s), 73,5(s), 74,4 (s).

10 Ejemplo 23

Síntesis de diacetato{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil)rutenio(II)

$(\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{L})) \text{L} = (\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dimetilaminofenil) fosfino}]\text{-}1,1'\text{-binaftilo}$

- 15 En una atmósfera de argón, al complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil)ruthenium(II)-N,N-dimetilformamida (105,9 mg, 0,102 mmol) sintetizado en el Ejemplo 22 se le añadió una disolución de acetato de sodio (320,1 mg, 3,9 mmol) en metanol (5 mL), y la mezcla se sometió a ultrasonificación para permitir que reaccionara durante 20 min. Se añadieron tolueno (5 mL) y agua (5 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dividió. Se añadió tolueno (5 mL) a la capa acuosa, y la mezcla se dividió. Se añadió agua (5 mL) a todas las capas orgánicas, y la mezcla se dividió. El disolvente de la capa orgánica se evaporó y el residuo se recristalizó a partir de tolueno/n-hexano (10 mL) para dar el compuesto del título (40,2 mg, polvo pardo).

- 20 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 60,6 (s).

Ejemplo 24

Síntesis de complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil)rutenio (II)-N,N-dimetilformamida

$(\text{RuCl}_2 (\text{L})(\text{dmf})_n) \text{L} = (\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dimetilamino-}3,5\text{-dietilfenil)fosfino}]\text{-}1,1'\text{-binaftilo}$

- 25 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^6\text{-benceno})\text{clororutenio(II)}$] (152,2 mg, 0,3043 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (616,0 mg, 0,604 mmol), sintetizado en el Ejemplo 6, se le añadió N,N-dimetilformamida (6 mL), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,7905 g).

- 30 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 31,7(e), 39,9(d, J = 26,1Hz), 46,2(d, J = 26,5Hz), 50,2(q), 51,2(a), 66,7(s), 68,1(s).

Ejemplo 25

Síntesis de diacetato{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil)rutenio(II)

$(\text{Ru}(\text{OAc})_2 (\text{L})) \text{L} = (\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dimetilamino-}3,5\text{-dietilfenil)fosfino}]\text{-}1,1'\text{-binaftilo}$

- 35 En una atmósfera de argón, al complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil)rutenio(II)-N,N-dimetilformamida (128,6 mg, 0,102 mmol) sintetizado en el Ejemplo 24 se le añadió una disolución de acetato de sodio (318,3 mg, 3,880 mmol) en metanol (5 mL), y la mezcla se sometió a ultrasonificación para permitir que reaccionara durante 20 min. Se añadieron tolueno (5 mL) y agua (5 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dividió. Se añadió tolueno (5 mL) a la capa acuosa, y la mezcla se dividió. Se añadió agua (5 mL) a todas las capas orgánicas, y la mezcla se dividió. El disolvente de la capa orgánica se evaporó para dar el compuesto del título (116,2 mg, polvo pardo).

- 40 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 63,9 (s).

Ejemplo 26

Síntesis de complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis(bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil) fosfino)-1,1'-binaftil)rutenio(II)-N,N-dimetilformamida

- 45 $(\text{RuCl}_2 (\text{L}) (\text{dmf})_n) \text{L} = (\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}(\text{bis}(4\text{-dimetilamino-}3,5\text{-diisopropilfenil)fosfino})\text{-}1,1'\text{-binaftilo}$

En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [(η^6 -benceno)clororutenio(II)] (66,5 mg, 0,1330 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (300,5 mg, 0,2656 mmol) sintetizado en el Ejemplo 9 se les añadió N,N-dimetilformamida (6 mL), y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 h. Después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,3792 g).

5 ^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 34,5(s), 44,0(s).

Ejemplo 27

Síntesis de diacetato{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil) fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio(II)

[Ru(OAc) $_2$ (L)] L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

10 En una atmósfera de argón, al complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio(II)-N,N-dimetilformamida (146,5 mg, 0,1046 mmol) sintetizado en el Ejemplo 26 se le añadió una disolución de acetato de sodio (322,6 mg, 3,933 mmol) en metanol (5 mL), y la mezcla se sometió a ultrasonificación para permitir que reaccionara durante 20 min. Se añadieron tolueno (5 mL) y agua (5 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dividió. Se añadió tolueno (5 mL) a la capa acuosa, y la mezcla se dividió. Se añadió agua (5 mL) a todas las capas orgánicas, y la mezcla se dividió. El disolvente de la capa orgánica se evaporó para dar el compuesto del título (152,3 mg, polvo pardo).

15

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 65,5 (s).

Ejemplo 28

Síntesis de complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio(II)-N,N-dimetilformamida

(RuCl $_2$ (L) (dmf) $_n$) L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

20 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [(η^6 -benceno)clororutenio(II)] (26,6 mg, 0,0532 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (97,7 mg, 0,1077 mmol) sintetizado en el Ejemplo 12 se les añadió N,N-dimetilformamida (6 mL), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Luego, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,140 g).

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 51,2 (s).

25 Ejemplo 29

Síntesis de complejo de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio (II)-N,N-dimetilformamida

(RuCl $_2$ (L) (dmf) $_n$) L=(S)-2,2'-bis[bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfino]-1,1'-binaftilo

30 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [(η^6 -benceno)clororutenio(II)] (27,0 mg, 0,054 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfino]-1,1'-binaftilo (97,3 mg, 0,1082 mmol) sintetizado en el Ejemplo 15 se les añadió N,N-dimetilformamida (5 mL), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (145 mg). ^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 52,6(s).

Ejemplo 30

Síntesis de {(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil}bis(η^3 -2-metilalil)rutenio(II)

35 [Ru(2-metilalil) $_2$ (L)] L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

40 En una atmósfera de argón, a (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)bis(η^2 -2-metilalil)rutenio(II) (19,4 mg, 0,0607 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (55,0 mg, 0,0692 mmol) sintetizados en el Ejemplo de referencia 8 se les añadió tolueno (2 mL), y la mezcla se agitó a 110°C durante 14 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (68 mg, polvo pardo).

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 38,2 (5).

Ejemplo 31

Síntesis de cloruro de (η^6 -benceno)cloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rutenio(II)

(RuCl(benceno)(L))Cl L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

5 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [(η^6 -benceno)clororutenio(II)] (50,9 mg, 0,102 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (161,4 mg, 0,203 mmol) sintetizados en el Ejemplo de referencia 8 se les añadieron etanol (5 mL) y cloruro de metileno (5 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (225,4 mg, polvo pardo).

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 26,0 (d, J = 63,3Hz), 33,1 (d, J = 62,7Hz).

Ejemplo 32

Síntesis de dietilamonio {tri- μ -clorobis[cloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil)rutenato(II)]}

(NH_2Et_2)[($\text{RuCl}(\text{L})_2(\mu\text{-Cl})_3$] L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

10 En una atmósfera de argón, a cloruro de (η^6 -benceno)cloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil)rutenio(II) (100,6 mg, 0,097 mmol) sintetizado en el Ejemplo 31 e hidrocloreto de dietilamina (11,6 mg, 0,106 mmol) se les añadió tetrahidrofurano (20 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (150,8 mg, polvo pardo).

15 ^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 47,3(d, J = 37,5Hz), 52,4 (d, J = 38,8Hz).

Ejemplo 33

Síntesis de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(1S, 2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina]rutenio(II)

[$\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{X})$] L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, X=(1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina

20 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis[(η^6 -benceno)clororutenio(II)] (21,2 mg, 0,042 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (70,3 mg, 0,088 mmol) sintetizados en el Ejemplo de referencia 8 se les añadió N,N-dimetilformamida (2 mL), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución de (1S, 2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina (18,8 mg, 0,089 mmol) en 2-propanol (5 mL) al compuesto obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min para dar el compuesto del título (53-1 mg, polvo ocre).

25 ^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 42,6 (s).

Ejemplo 34

Síntesis de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina]rutenio(II)

30 ($\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{X})$] L=[(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, X=(1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina

35 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [(η^6 -benceno)clororutenio(II)] (50,4 mg, 0,101 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (191,1 mg, 0,211 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 se les añadió N,N-dimetilformamida (3 mL), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución de (1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina (44,4 mg, 0,209 mmol) en 2-propanol (7 mL) al compuesto obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h para dar el compuesto del título (276,7 mg, polvo ocre).

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 42,6(s).

Ejemplo 35

40 Síntesis de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina]rutenio(II)

[$\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{X})$] L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, X=(1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina

45 En una atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [(η^6 -benceno)clororutenio(II)] (13,8 mg, 0,028 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (57,9 mg, 0,057 mmol) sintetizado en el Ejemplo 6 se le añadió N,N-dimetilformamida (2 mL), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución de (1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina (6,1 mg, 0,029 mmol) en 2-propanol (5

mL) al compuesto obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min para dar el compuesto del título (75,9 mg, polvo ocre).

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 45,0(s).

Ejemplo 36

- 5 Síntesis de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil) fosfino]-1,1'-binaftil}[(1S,2S)-(-)-1,2-difeniletilenodiamina] rutenio (II)

$[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{X})]$ L(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, X=(1S, 2S)-(-)-1,2-difeniletilenodiamina

- 10 En atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^6\text{-benceno})$ clororutenio(II)] (19,8 mg, 0,040 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (90,8 mg, 0,080 mmol) sintetizado en el Ejemplo 9 se le añadió N,N-dimetilformamida (2 mL), y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución de (1S,2S)-(-)-1,2-difeniletilenodiamina (19,0 mg, 0,090 mmol) en 2-propanol (5 mL) al compuesto obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min para dar el compuesto del título (115,4 mg, polvo ocre).

- 15 ^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 47,7(s).

Ejemplo 37

Síntesis de perclorato de $(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})\{(S)\text{-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil) fosfino]-1,1'-binaftil}\}$ rodio(I)

$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil) fosfino]-1,1'-binaftilo

- 20 En atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})$ rodio(I)] (48,0 mg, 0,0973 mmol) y perclorato de plata (43,4 mg, 0,209 mmol) se le añadió acetona (7,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se añadió a (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (156,1 mg, 0,196 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 8. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el material insoluble por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,2312 g).

- 25 ^1H -NMR (300 MHz, CD_2Cl_2 , CD_2Cl_2) δ : 2,8 (s, 12H), 3,1(s, 12H), 4,6(m, 2H), 4,9(m, 2H), 5,9(d, 4H, J = 7,6Hz), 6,5(d, 2H, J = 8,5Hz), 6,8(d, 4H, J = 8,6Hz), 6,9(m, 2H), 7,1(m, 4H), 7,3-7,5(m,6H), 7,6-7,7(m, 4H), 7,8-7,9(m, 2H).

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 21,6(s), 22,8(s).

Ejemplo 38

- 30 Síntesis de perclorato de $(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})\{(S)\text{-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}\}$ rodio (I)

$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

- 35 En atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})$ rodio(I)] (101,6 mg, 0,206 mmol) y perclorato de plata (86,7 mg, 0,418 mmol) se les añadió acetona (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se añadió a (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (375,1 mg, 0,413 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el material insoluble por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,5427 g).

- 40 ^1H -NMR (300 MHz, CD_2Cl_2 , CD_2Cl_2) δ : 1,9(s, 12H), 2,3(s, 12H), 2,2-2,5(m, 8H), 2,6(s, 12H), 2,9(s, 12H), 4,61 (mb, 2H), 4,9(mb, 2H), 6,5(d, 2H, J = 8,6Hz), 6,9-7,0(m, 4H), 7,0-7,1(m, 2H), 7,1-7,2(m, 4H), 7,3-7,4(m, 2H), 7,7-7,9(111, 6H).

^{31}P -NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 22,9(s), 24,1(s).

Ejemplo 39

Síntesis de perclorato de $(\eta^2, \eta^2\text{-1,5-ciclooctadieno})\{(S)\text{-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}\}$ rodio(I)

- 45 $(\text{Rh}(\text{cod})(\text{L}))\text{ClO}_4$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

5 En atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^2, \eta^2$ -1,5-ciclooctadieno)rodio (I)] (47,2 mg, 0,0957 mmol) y perclorato de plata (40,0 mg, 0,193 mmol) se les añadió acetona (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se añadió a (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (198,8 mg, 0,195 mmol) sintetizado en el Ejemplo 6. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el material insoluble por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,27 g).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 25,2 (s), 26,4 (s).

Ejemplo 40

10 Síntesis de perclorato de $(\eta^2, \eta^2$ -1,5-ciclooctadieno){(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rodio(I)

$[\text{Ru}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4 \text{ L}=(\text{S})$ -2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

15 En atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^2, \eta^2$ -1,5-ciclooctadieno)rodio(I)] (25,2 mg, 0,0511 mmol) y perclorato de plata (21,3 mg, 0,103 mmol) se les añadió acetona (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se añadió a (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (122,2 mg, 0,108 mmol) sintetizado en el Ejemplo 9. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el material insoluble por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,151 g).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 26,2(s), 27,4(s).

Ejemplo 41

20 Síntesis de $(\eta^2, \eta^2$ -1,5-ciclooctadieno){(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}rodio(I) trifluorometanosulfonato ($\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})\text{OTf}$ L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

25 En atmósfera de argón, a trifluorometanosulfonato de bis $(\eta^2, \eta^2$ -1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (49,3 mg, 0,1053 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil) fosfino]-1,1'-binaftilo (95,5 mg, 0,1053 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 se les añadió tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (134 mg).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 22,9(s), 24,1(s).

Ejemplo 42

Síntesis de perclorato de $(\pi$ -alil){(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}paladio(II)

$[\text{Pd}(\pi\text{-alil})(\text{L})]\text{ClO}_4 \text{ L}=(\text{S})$ -2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

30 En atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\pi$ -alil)paladio(II)] (13,15 mg, 0,05 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (90,7 mg, 0,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 se les añadió metanol (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió metanol (2 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. La operación se repitió dos veces. Se añadió allí una disolución de trihidrato de perclorato de litio (16 mg, 0,1 mmol) en metanol (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (12 mL) a la mezcla para dar el compuesto del título (87 mg). Rendimiento 75,2%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,81 (d, J = 8,0, Hz, 12 H), 2,34 (d, J = 5,8 Hz, 12 H), 2,56 (d, J = 4,1 Hz, 12 H), 2,87 (d, J = 3,7 Hz, 12 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,93-4,25 (m, 3 H), 5,67-5,79 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 12,7 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 6,98-7,11 (m, 2 H), 7,25-7,42 (m, 8 H), 7,60-7,67 (m, 4 H).

40 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 19,1, 19,7, 42,2, 42,4, 126,0, 126,2, 126,5, 126,6, 126,9, 127,1, 127,3, 127,6, 127,8, 128,2, 133,4, 133,7, 133,9, 134,1, 135,1, 135,4, 135,6, 135,8, 136,0, 137,0, 137,1, 137,2, 152,3

$^{31}\text{P-NMR}$ (121,5 MHz, CDCl_3) δ : 20,0 (d, J = 49,3 Hz), 22,6 (d, J = 49,1 Hz).

MS (FAB), m/z = 1053 (M^+).

Ejemplo 43

45 Síntesis de dicloro{(S)-2,2'-bis(bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftil}paladio(II)

$[\text{PdCl}_2(\text{L})] \text{ L}=(\text{S})$ -2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

En atmósfera de argón, a una disolución de diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (104 mg, 0,40 mmol) en benceno (4 mL) se le añadió una disolución de (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (363 mg, 0,40 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 en benceno (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (440 mg).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,83 (s, 12 H), 2,29 (s, 12 H), 2,57 (s, 12 H), 2,82 (s, 12 H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,04-

Al Ejemplo 8 se le añadió diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 12,8(s).

- 10 Ejemplo 46

Síntesis de tetrafluoroborato de (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno){(S)-2,2'-bis(bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftil}iridio(I)

$[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4 \text{ L}=(\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dimetilamino-}3,5\text{-dimetilfenil)fosfino-}1,1'\text{-binaftilo}$

- 15 En atmósfera de argón, a tetrafluoroborato de bis (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (10,9 mg, 0,022 mmol) y (S)-2,2'-bis [bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (20,1 mg, 0,022 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 se les añadió diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 14,1(s).

Ejemplo 47

- 20 Síntesis de tetrafluoroborato de (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno){(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}iridio(I)

$[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4 \text{ L}=(\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dimetilamino-}3,5\text{-dietilfenil)fosfino-}1,1'\text{-binaftilo}$

En atmósfera de argón, a tetrafluoroborato de bis(η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (10,7 mg, 0,022 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil) fosfino]-1,1'-binaftilo (22,0 mg, 0,022 mmol) sintetizados en el Ejemplo 6 se les añadió diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

- 25 $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 15,4 (s).

Ejemplo 48

Síntesis de tetrafluoroborato de (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno){(S)-2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil}iridio (I)

$(\text{Ir}(\text{cod})(\text{L}))\text{BF}_4 \text{ L}=(\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dietilaminofenil)fosfino-}1,1'\text{-binaftilo}$

- 30 En atmósfera de argón, a tetrafluoroborato de bis (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)iridio (I) (9,5 mg, 0,019 mmol) y (S)-2,2'-bis(bis(4-dietilaminofenil) fosfino)-1,1'-binaftilo (17,4 mg, 0,019 mmol) sintetizados en el Ejemplo 12 se les añadió diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 12,5(a).

Ejemplo 49

- 35 Síntesis de tetrafluoroborato de (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno){(S)-2,2'-bis[bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfino]-1,1'-binaftil}iridio (I)

$[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4 \text{ L}=(\text{S})\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-}(\text{pirrolidin-}1\text{-il)fenil)fosfino-}1,1'\text{-binaftilo}$

- 40 En atmósfera de argón, a tetrafluoroborato de bis (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)iridio (I) (5,2 mg, 0,011 mmol) y (S)-2,2'-bis [bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfino)-1,1'-binaftilo (13,3 mg, 0,011 mmol) sintetizados en el Ejemplo 15 se les añadió diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_2Cl_2 , 85% H_3PO_4) δ : 13,1(s).

Ejemplo 50

Síntesis de perclorato de {(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}bis(acetonitrilo)cobre (I)

[Cu(L)(CH₃CN)₂]ClO₄ L=(S)-2,2'-bis(bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftilo

5 En atmósfera de argón, se añadieron perclorato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I) (163 mg, 0,50 mmol), (S)-2,2'-bis(bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftilo (454 mg, 0,50 mmol) sintetizados en el Ejemplo 3 y diclorometano (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Después de concentrar a presión reducida a 25°C, el concentrado se secó a vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (565 mg) (cristales amarillos, rendimiento 98,1%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,76 (s, 12 H), 2,29 (s, 6 H), 2,35 (s, 12 H), 2,52 (s, 12 H), 2,86 (s, 12 H), 6,59-6,63 (m, 6 H), 6,99-7,04 (m, 2 H), 7,16-7,32 (m, 4 H), 7,46-7,61 (m, 8 H).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CDCl₃) δ: -2,04 (s).

10 Ejemplo 51

Síntesis de perclorato de {(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil}bis(acetonitrilo)cobre(I)

[Cu(L)(CH₃CN)₂]ClO₄ L=(S)-2,2'-bis(bis(4-dimetilaminofenil)fosfino)-1,1'-binaftilo

15 En atmósfera de argón, se añadieron perclorato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I) (163 mg, 0,50 mmol), (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (397 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 8 y diclorometano (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de concentrar a presión reducida a 25°C, el concentrado se secó a vacío para dar el compuesto del título (523 mg) (cristales amarillos, rendimiento 100,5%).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CDCl₃) δ: -3,0 (s).

Ejemplo 52

20 Síntesis de dicloro{(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftil}paladio(II)

[PdCl₂(L)] L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

25 En atmósfera de argón, se añadieron diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (52 mg, 0,20 mmol), (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (159 mg, 0,20 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 8 y benceno (24 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida a 25°C, y el concentrado se secó a vacío para dar el compuesto del título (115 mg) (cristales anaranjados, rendimiento 59,1%).

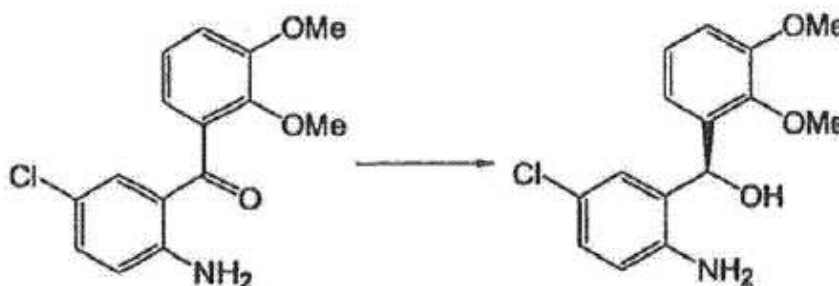
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,7 (s, 12 H), 3,0 (s, 12 H), 5,9 (d, J = 7,8 Hz, 4 H), 6,7 (d, J = 7,5 Hz, 4 H), 6,8 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,1 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,3-7,5 (m, 10 H), 7,6 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,6-7,7 (m, 4 H).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CDCl₃) δ: 27,4 (s).

30 MS(FAB) m/z=969(M-H⁺), m/z=935 (M-Cl⁺).

Ejemplo 53

Hidrogenación asimétrica de 2-amino-5-cloro-2',3'-dimetoxibenzofenona

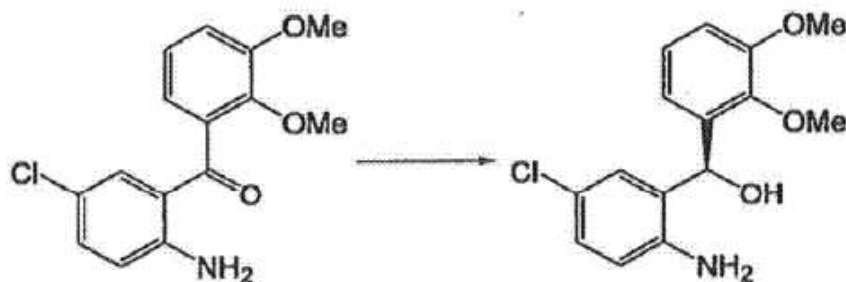


35 En atmósfera de argón, a dicloro (η²,η²-1,5-ciclooctadieno)rutenio(II) (119,7 mg, 0,43 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftilo (429,8 mg, 0,47 mmol) sintetizado en el Ejemplo 3 se les añadieron tolueno (7,5 mL) y trietilamina (0,35 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 135°C durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo (24,3 mg, 10,71 μmol) y a (1S,2S)-(-)-1,2-difeniletilenodiamina ((S,S)-

DPEN) (49,0 mg, 68,8 μmol) se les añadió una mezcla (15 mL) de 2-propanol/tetrahidrofurano (14/11), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 2-amino-5-cloro-2',3'-dimetoxibenzofenona (6,25 g, 21,42 mmol) e hidróxido de potasio (47,7 mg, 0,85 mmol), y la mezcla se sometió a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 1 MPa a 23 °C. La TOF ($\text{mmol}/\mu\text{mol}\cdot\text{h}$, frecuencia de recambio) fue $29,0 \times 10^{-3}$. La mezcla de reacción se analizó por HPLC (columna: CHIRALCEL OJ-RH, 4,6 $\text{mm} \times 15 \text{ cm}$) para hallar una pureza óptica de 96,0%ee (S).

Ejemplo comparativo 3

Hidrogenación asimétrica de 2-amino-5-cloro-2',3'-dimetoxibenzofenona



En atmósfera de argón, a dicloro (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)rutenio(II) (149,6 mg, 0,53 mmol) y (S)-2,2'-bis(bis(3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftilo (433,7 mg, 0,59 mmol) se les añadieron tolueno (9 mL) y trietilamina (0,45 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 135 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo (20,6 mg, 10,71 mmol) y (1S,2S)-(-)-1,2-difeniletlenodiamina ((S,S)-DPEN) (49,0 mg, 68,8 μmol) se les añadió una mezcla (15 mL) de 2-propanol/tetrahidrofurano (14/11), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 2-amino-5-cloro-2',3'-dimetoxibenzofenona (6,25 g, 21,42 mmol) e hidróxido de potasio (47,7 mg, 0,85 mmol), y la mezcla se sometió a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 1 MPa a 23 °C. La TOF ($\text{mmol}/\mu\text{mol}\cdot\text{h}$, frecuencia de recambio) fue $10,0 \times 10^{-3}$. La mezcla de reacción se analizó por HPLC (columna: CHIRALCEL OJ-RH, 4,6 $\text{mm} \times 15 \text{ cm}$) para hallar una pureza óptica de 96,0%ee (S).

Ejemplo 54

Hidrogenación asimétrica de (Z)-3-acetilamino-3-fenil-acrilato de etilo



En atmósfera de argón, a trifluorometanosulfonato de bis(η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (1,1 mg, 0,0023 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (3,0 mg, 0,0033 mmol) sintetizados en el Ejemplo 12 se les añadió metanol (2 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La disolución se hizo reaccionar con una disolución de (Z)-3-acetilamino-3-fenil-acrilato de etilo (37,4 mg, 0,160 mmol) en metanol (0,5 mL) bajo una presión de hidrógeno de 1 MPa a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción obtenida se analizó por cromatografía de líquidos (columna: CHIRALCEL OJ-H) para hallar una pureza óptica de 50,9%ee (R). La relación de conversión se analizó por $^1\text{H-NMR}$ y se halló que era de 100%.

Ejemplos 55-58

De acuerdo con el método del Ejemplo 54, la reacción se llevó a cabo usando los ligandos ópticamente activos de los Ejemplos 3, 6 y 15, y el Ejemplo de referencia 8. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	ligando	ee,%	Conv.,%	configuración absoluta
55	Ejemplo 3	72,8	100	R
56	Ejemplo de referencia 8	60,4	100	R
57	Ejemplo 6	76,3	100	R

58	Ejemplo 15	42,3	100	R
----	------------	------	-----	---

Ejemplo comparativo 4

Hidrogenación asimétrica de (Z)-3-acetilamino-3-fenil-acrilato de etilo



- 5 De acuerdo con el método del Ejemplo 54, la reacción se llevó a cabo usando (S)-2,2'-bis[difenilfosfino]-1,1'-binaftilo (BINAP) como ligando. Como resultado, la pureza óptica fue de 36,9%ee (R). La relación de conversión se analizó por ¹H-NMR y se halló que era de 100%.

Ejemplo 59

Hidrogenación asimétrica de ácido itacónico



- 10 En atmósfera de argón, a trifluorometanosulfonato de bis(η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (1,0 mg, 0,0021 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (4-6 mg, 0,0058 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 8 se les añadió metanol (4 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a una disolución de ácido itacónico (21,8 mg, 0,168 mmol) en metanol (1 mL), y la mezcla se sometió a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 1 MPa a 25°C durante 15 h. Se tomaron 2 mL de la mezcla de reacción, se añadió ácido sulfúrico, y la mezcla se sometió a reflujo a 85°C durante 1 h. La disolución metilada se analizó por cromatografía de gases (columna: β DEX-225 (0,25 mm i.d. x 30 m, 0,25 μ m)) para hallar una relación de conversión de 100%, y una pureza óptica de 56,2%ee.

Ejemplos 60-63

- 20 De acuerdo con el método del Ejemplo 59, la reacción se llevó a cabo usando los ligandos ópticamente activos de los Ejemplos 3, 6, 12 y 15. Los resultados se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	ligando	ee, %	Conv., %	configuración absoluta
60	Ejemplo 3	61,9	100	R
61	Ejemplo 6	29,9	100	R
62	Ejemplo 12	64,1	100	R
63	Ejemplo 15	47,3	100	R

Ejemplo comparativo 5

- 25 Hidrogenación asimétrica de ácido itacónico



De acuerdo con el método del Ejemplo 57, la reacción se llevó a cabo usando (S)-2,2'-bis[difenilfosfino]-1,1'-binaftilo (BINAP) como ligando. Como resultado, la relación de conversión fue de 100% y la pureza óptica fue de 6,9%ee (R).

Ejemplo 64

5 Isomerización asimétrica de N,N-dietilmetilamina



10 Perclorato de $(\eta^2, \eta^2\text{-}1,5\text{-ciclooctadieno})\{(S)\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{bis}(4\text{-dimetilamino-}3,5\text{-dimetilfenil)fosfino}]\text{-}1,1'\text{-binaftil}\}$ rodio (I) (25,9 mg, 0,0213 mmol) sintetizado en el Ejemplo 38 y N,N-dietilmetilamina (480 mg, 2,296 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se sometió a isomerización a 40°C. La TOF (mol/mol·h, frecuencia de recambio) fue 131,9. La mezcla de reacción se analizó por cromatografía de gases (columna: Inert Cap CHIRAMIX, 0,32 mm²30 m) para hallar una relación de conversión de 100% y una pureza óptica de 100%ee (S).

Ejemplo de referencia 9

Síntesis de perclorato de $(\eta^2, \eta^2\text{-}1,5\text{-ciclooctadieno})\{(S)\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{difenilfosfino}]\text{-}1,1'\text{-binaftil}\}$ rodio(I)

$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ L=(S)-2,2'-bis[difenilfosfino]-1,1'-binaftilo

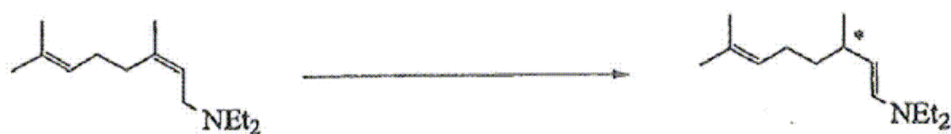
15 En atmósfera de argón, a di- μ -clorobis [$(\eta^2, \eta^2\text{-}1,5\text{-ciclooctadieno})\text{rodio(I)}$] (310,5 mg, 0,630 mmol) y perclorato de plata (267,5 mg, 1,290 mmol) se les añadió acetona (60 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se añadió a (S)-2,2'-bis[difenilfosfino]-1,1'-binaftilo ((S)-BINAP) (784,9 mg, 1,206 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el material insoluble por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetona y éter dietílico para dar el compuesto del título (0,65 g). Rendimiento 55%.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, CD₂Cl₂) δ: 2,1-2,6(m, 8H), 4,6 (m, 2H), 4,9(bs, 2H), 6,52(d, 2H), 6,7(t, 4H), 6,8(t, 2H), 7,0(t, 2H), 7,4(m, 6H), 7,55(m, 10H), 7,6-7,7(d,2H), 7,7-7,8(d, 2H), 7,8-7,9(m, 2H).

³¹P-NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 85% H₃PO₄) δ: 25,2(s), 26,4(s).

Ejemplo comparativo 6

25 Isomerización asimétrica de N,N-dietilmetilamina



30 Perclorato de $(\eta^2, \eta^2\text{-}1,5\text{-ciclooctadieno})\{(S)\text{-}2,2'\text{-bis}[\text{difenilfosfino}]\text{-}1,1'\text{-binaftil}\}$ rodio(I) (27,0 mg, 0,0289 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 9 y N,N-dietilmetilamina (546,2 mg, 2,609 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se sometió a isomerización a 40°C. La TOF (mol/mol·h, frecuencia de recambio) fue 78,1. La mezcla de reacción se analizó por cromatografía de gases (columna: Inert Cap CHIRAMIX, 0,32 mm²30 m) para hallar una relación de conversión de 100% y una pureza óptica de 100%ee (S).

Ejemplo 65

Fluoración asimétrica de 2-metil-3-oxo-3-fenil-propionato de terc-butilo



5 En atmósfera de argón, bistetrafluoroborato de {di- μ -hidroxobis [(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil]paladio(II)} (22,4 mg, 0,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo 44, etanol (0,3 mL), 2-metil-3-oxo-3-fenil-propionato de terc-butilo (46,9 mg, 0,2 mmol) y N-fluorobencenosulfonimida (95 mg, 0,3 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (2 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto. Por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 mm^x15 cm, n-hexano/2-propanol-200/1), la pureza óptica fue de 72,5%ee (S).

10 Ejemplo de referencia 10

Síntesis de bistetrafluoroborato de {di- μ -hidroxobis[(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil] paladio(II)}

[[Pd(L)]₂(μ -OH)₂](BF₄)₂ L=(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

15 En atmósfera de argón, dicloro{(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil] paladio(II)} (100 mg, 0,125 mmol) se agitó con diclorometano (10 mL), agua (1 mL), tetrafluoroborato de plata (48 mg, 0,25 mmol, 2 equivalentes) y tamices moleculares 4A (1,5 g) a temperatura ambiente durante 28 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente del filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (59 mg). Rendimiento 48,4%.

Ejemplo comparativo 7

Fluoración asimétrica de 2-metil-3-oxo-3-fenil-propionato de terc-butilo



20 En atmósfera de argón, bistetrafluoroborato de {di- μ -hidroxobis[(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II)} (19,5 mg, 0,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 10, etanol (0,3 mL), 2-metil-3-oxo-3-fenil-propionato de terc-butilo (46,9 mg, 0,2 mmol) y N-fluorobencenosulfonimida (95 mg, 0,3 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (2 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó usando una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto. Por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 mm^x15 cm, n-hexano/2-propanol-200/1), la pureza óptica fue de 58,1%ee (S).

Ejemplo 66

Síntesis de (η^2, η^2 -1,5-ciclooctadieno){(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftil}níquel (0)

30 [Ni(cod)(L)] L=(S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

En atmósfera de argón, bis(1,5-ciclooctadieno)níquel(0) (48,3 mg, 0,1756 mmol) y (S)-2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (175,3 mg, 0,1932 mmol) se agitaron en tolueno (2 mL) a 60 °C durante 10 min, y se sometieron a reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Después de filtrar la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (198,0 mg). Polvo púrpura oscuro.

35 ³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, 85% H₃PO₄) δ : 30,6(s).

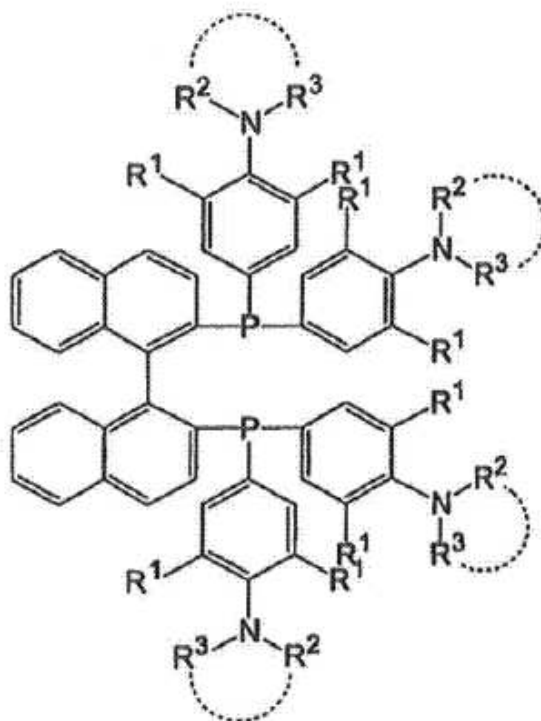
Aplicabilidad industrial

Usando el complejo de metales de transición que contiene el compuesto (II) de la presente invención como ligando para una reacción de síntesis asimétrica (particularmente, reducción asimétrica), puede obtenerse eficientemente el compuesto objetivo que tiene una configuración absoluta.

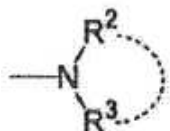
40

REIVINDICACIONES

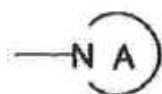
1. Un compuesto representado por la fórmula



5 en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R² y R³ son cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



es un grupo representado por la fórmula



10 donde el anillo A es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s), siempre que se excluya 2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, o su sal.

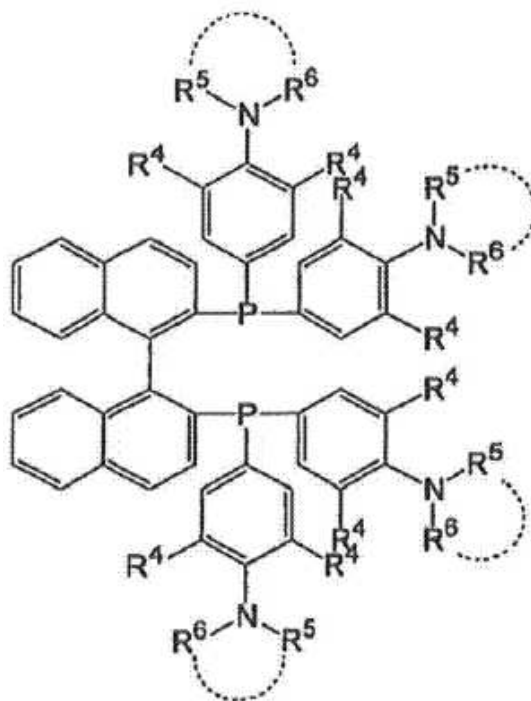
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, R² y R³ son cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s).

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, R² y R³ son cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido.

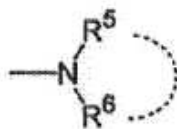
15 4. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dietilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un compuesto ópticamente activo.

6. Un complejo de metales de transición que tiene, como ligando, un compuesto representado por la fórmula



en la que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^5 y R^6 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



5 es un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo B es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s).

7. El complejo de metales de transición según la reivindicación 6, en el que el metal de transición es rodio, rutenio, iridio, paladio, níquel o cobre.

10 8. El complejo de metales de transición según la reivindicación 6, en el que el metal de transición es rodio, rutenio o paladio.

9. El complejo de metales de transición según la reivindicación 6, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido, y R^5 y R^6 son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido.

10. El complejo de metales de transición según la reivindicación 6, que se selecciona entre lo siguiente:

- 15 (1) $[Ru(OAc)_2(L)]$;
 (2) $[RuCl_2(L)(dmf)_n]$;
 (3) $(RuCl(Ar)(L)Cl)$;
 (4) $[Ru(2\text{-metilalil})_2(L)]$;

(5) $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{X})]$;

(6) $(\text{NH}_2\text{Et}_2)[(\text{RuCl}(\text{L}))_2(\mu\text{-Cl})_3]$;

(7) $[\text{Rh}(\text{Y})(\text{L})]\text{Z}$;

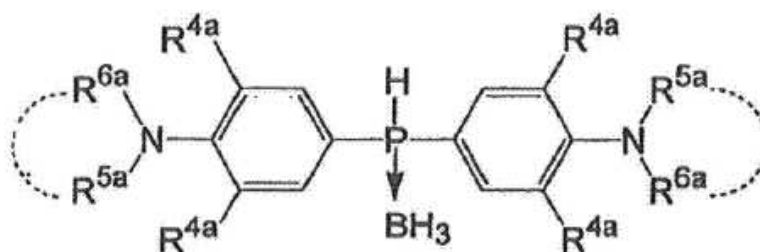
(8) $[\text{Pd Cl}_2(\text{L})]$; y

5 (9) $\{[\text{Pd}(\text{L})]_2(\mu\text{-OH})_2\}\text{Z}_2$

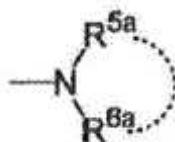
10 donde L es 2,2'-bis[bis(4-dimetilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis[bis(4-dietilaminofenil)fosfino]-1,1'-binaftilo o 2,2'-bis[bis[4-(pirrolidin-1-il)fenil]fosfino]-1,1'-binaftilo, Ac es acetilo, dmf es N,N-dimetilformamida, n es un número entero no inferior a 1, Ar es benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), 2-metilalilo es η^3 -2-metilalilo, X es etilendiamina, 1,2-difeniletlenodiamina o 1,1-di(4-anisil)-2-isopropil-1,2-etilenodiamina, Y es 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, Z es un contra anión y trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, perclorato, hexafluorofosfato o tetrafenilborato.

11. Un catalizador que comprende el complejo de metales de transición según la reivindicación 6.

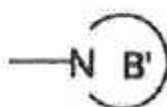
12. Un compuesto representado por la fórmula



15 en la que R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^{5a} y R^{6a} son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o la fórmula



es un grupo representado por la fórmula



20 en la que el anillo B' es un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s), siempre que se excluya el complejo bis(4-dimetilaminofenil)fosfina-borano, o su sal.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que R^{4a} , R^{5a} y R^{6a} son cada uno un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s).