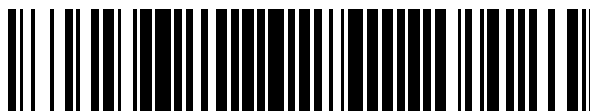


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 277**

51 Int. Cl.:
C07D 239/545 (2006.01)
C07F 9/02 (2006.01)
C07F 9/28 (2006.01)
C07F 9/50 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
C07F 9/6512 (2006.01)
B01J 31/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05741741 .2**
96 Fecha de presentación: **11.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1747205**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2007**

54 Título: **Ligandos fosfina quirales, su preparación, catalizadores de los mismos y su uso**

30 Prioridad:
11.05.2004 US 569826 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2012

73 Titular/es:
**THE HONG KONG POLYTECHNIC UNIVERSITY
(100.0%)
HUNG HOM, KOWLOON
HONG KONG, CN**

72 Inventor/es:
**CHAN, SUN-CHI ALBERT;
CHEN, GANG;
GUO, RONGWEI y
WU, JING**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 390 277 T3

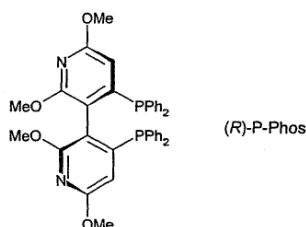
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Ligandos fosfina quirales, su preparación, catalizadores de los mismos y su uso

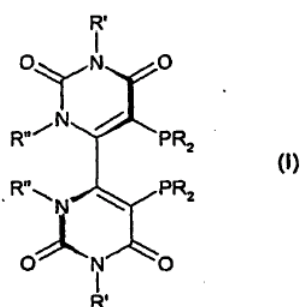
El diseño y síntesis de ligandos fosfina quirales han cumplido una función significativa en el desarrollo de reacciones catalizadas con el metal de transición asimétrico eficiente. Así, se han sintetizado y evaluado un gran número de ligandos difosfina quirales eficientes. Las difosfinas atropisoméricas quirales, tales como BINAP (Patente Estadounidense No. 4, 739, 084; J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932), BIPHEP (Helv. Chim. Acta. 1988, 71, 897), MeO-BIPHEP (Helv. Chim. Acta. 1991, 74, 370), BICHEP, (Patente Estadounidense No. 5, 021, 593; Chem. Lett. 1989, 1849), SEGPPOS (Patente Estadounidense No. 5, 872, 273; Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 264), SYNPHOS (Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2789; Tetrahedron Lett. 2003, 44, 823), TunaPhos (J. Org. Chem. 2000, 65, 6223), tetraMe-BITANP (Patente Estadounidense No. 5, 907, 045; J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 685), tetraMe-BTIOP (J. Org. Chem. 2000, 65, 2043), y P-Phos (Patente Estadounidense No. 5, 886, 182; J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 11513), exhiben excelente enantioselectividad particularmente en reacciones asimétricas catalizadas con rodio (Rh), rutenio (Ru) y paladio (Pd). Entre estos ligandos, la familia P-Phos incorpora una estructura biheterocíclica que contiene nitrógeno, como se ilustra adelante en la Figura 1. Se ha encontrado que los complejos de rodio y rutenio formados con los ligandos P-Phos catalizan la hidrogenación asimétrica de un amplio rango de sustratos con excelente enantioselectividad.

Figura 1



A pesar de la investigación extensa en esta área, aún subsiste una variedad de reacciones en las que solo se han logrado enantioselectividades modestas con estos ligandos. Por ejemplo, en reacciones de sustitución alílica catalizadas con paladio, que son herramientas extremadamente poderosas para la introducción controlada enlaces de formación carbono-carbono y carbono-heteroátomo, solo unos pocos ligandos difosfina quirales han encontrado una aplicación (Chem. Rev., 1996, 96, 395). Sin embargo, permanece altamente deseable desarrollar ligandos difosfina quirales novedosos con propiedades especiales y que son selectivos y efectivos en una variedad de reacciones catalíticas asimétricas tal como reacciones de sustitución alílica asimétricas, y que son sintéticamente fácilmente accesibles en alta pureza óptica.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona compuestos difosfina biperimidinilo de la fórmula



en donde

30 R,

R' y R'' son como se define en la reivindicación 1.

Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos difosfina biperimidinilo atropisoméricos quirales y, así, se pueden emplear como ligandos para generar los catalizadores de metal de transición quirales que se pueden aplicar en una variedad de reacciones asimétricas, por ejemplo, en reacciones de sustitución alílica asimétrica catalizadas con paladio. Los compuestos de la presente invención son fácilmente accesibles en alta pureza enantiomérica de acuerdo con los métodos descritos aquí.

Se mencionan adelante las definiciones de diversos términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones aplican a los términos cuando estos se utilizan a través de la especificación a menos que se limiten de otra forma en casos específicos individualmente o como parte de un grupo más grande.

- 5 El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena recta o ramificada sustituidos o no sustituidos que tienen 1-20 átomos de carbono, preferiblemente 1-7 átomos de carbono. Los grupos alquilo no sustituidos de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo y similares. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo o alcoxi.
- 10 El término "alquilo inferior" se refiere a aquellos grupos alquilo opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente que tienen 1-6 átomos de carbono.
- El término "alquenilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tienen por lo menos dos átomos de carbono y que contienen adicionalmente un enlace doble carbono a carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen 2 a 4 átomos de carbono.
- 15 El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- El término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo alifáticos monocíclicos opcionalmente sustituidos de 3-6 átomos de carbono, que se pueden sustituir por uno o más sustituyentes, tales como alquilo o alcoxi.
- 20 Los grupos de hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
- El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-12 átomos de carbono en la parte del anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo y tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente mediante 1-4 sustituyentes, tal como alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o alcoxi.
- El término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo opcionalmente sustituido como se describe bajo arilo.
- 25 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, por ejemplo arilo monocíclico o bicíclico, tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, thienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofurilo y similares: opcionalmente sustituido mediante, por ejemplo, un alquilo sustituido o no sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 30 Como se describió aquí anteriormente, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), con métodos para su preparación, y con el uso de tales compuestos en catálisis asimétrica. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles cuando se emplean como ligados quirales en reacciones de sustitución alílica asimétrica catalizadas con paladio.
- 35 Cuando se requiere, se pueden introducir grupos protectores para proteger los grupos funcionales presentes de reacciones indeseadas con componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química particular de la presente invención. Se conoce la necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular por aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (amino, hidroxilo etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual es una parte el sustituyente y las condiciones de reacción.
- 40 Se describen grupos protectores bien conocidos que cumplen estas condiciones y su introducción y remoción, por ejemplo, en McMle, "Protective Groups in Organic Chemistry"; Plenum Press, Londres, NY (1973); Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. NY (1999).
- Se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en donde
- R es arilo monocíclico;
- 45 R' y R" son independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.
- Se prefieren adicionalmente los compuestos de la fórmula (I) en donde
- R es fenilo;
- 50 R' y R" son metilo; o

un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

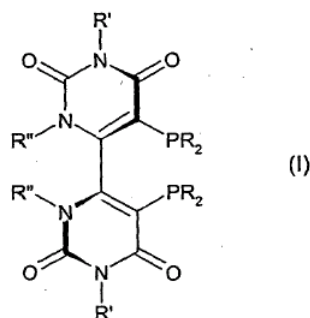
La realización particular de la invención son:

(*R*)-5,5'-bis(fosfina disustituida)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*, 1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona, también designado como (*R*)-PM-Phos; y

- 5 (*S*)-5,5'-bis(fosfina disustituida)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*, 1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona, también designado como (*S*)-PM-Phos.

Los compuestos de la presente invención preferiblemente tienen una pureza óptica de por lo menos 85 % de exceso enantiomérico (ee), más preferiblemente por lo menos 95% ee, y más preferiblemente por lo menos 98% ee.

- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear para generar un catalizador de metal de transición quiral que comprende un metal de transición adecuado unido a un compuesto de la fórmula



en donde

R,

R' y R'' son como se define en la reivindicación 5.

- 15 Son particularmente útiles los catalizadores de la presente invención en donde el metal de transición se une a un compuesto de la fórmula (I) en donde

R es arilo monocíclico;

- 20 R' y R'' son independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alqueno y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

Son especialmente útiles los catalizadores de la presente invención en donde el metal de transición se une a un compuesto de la fórmula (I) en donde

R es fenilo;

R' y R'' son metilo;

- 25 o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

Son especialmente útiles también los catalizadores de la presente invención en donde el metal de transición se une a un compuesto de la fórmula (I) que se selecciona del grupo que consiste de:

(*R*)-5,5'-bis(fosfina disustituida)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*, 1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetraona; y

(*S*)-5,5'-bis(fosfina disustituida)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*, 1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona.

- 30 Los metales de transición adecuados para el sistema de catalizador de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cobre (Cu), iridio (Ir), níquel (Ni), paladio (Pd), platino (Pt), rodio (Rh) y rutenio (Ru). Preferiblemente, el metal de transición es paladio.

Son particularmente útiles los catalizadores de la presente invención en donde el metal de transición es paladio, y el metal de transición se une a un compuesto de la fórmula (I) en donde

- 35 R es arilo monocíclico;

R' y R'' son independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alqueno y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

5 Son especialmente útiles los catalizadores de la presente invención en donde el metal de transición es paladio, y el metal de transición se une a un compuesto de la fórmula (I) en donde

R es fenilo;

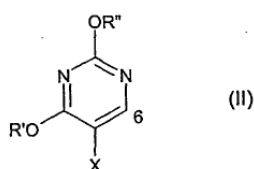
R' y R'' son metilo; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

10 Son especialmente útiles también los catalizadores de la presente invención en donde el metal de transición es paladio, y el metal de transición se une a un compuesto de la fórmula (I) que se selecciona del grupo que consiste de:

(R)-5,5'-bis(fosfina disustituída)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona; y

(S)-5,5'-bis(fosfina disustituída)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona.

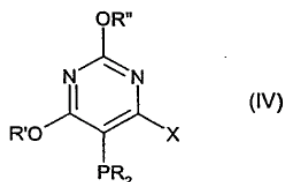
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar al desprotonar un compuesto de la fórmula



15 en donde R' y R'' tienen los significados como se definió aquí anteriormente y X representa halógeno, tal como yodo, bromo o cloro, con una base tal como diisopropilamida de litio (LDA) o bis(trimetilsilil)amida de litio en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano (THF), preferiblemente, a una temperatura de aproximadamente -78° C. El anión resultante, en donde X ha migrado espontáneamente en la posición 6, luego se puede tratar con un compuesto de la fórmula

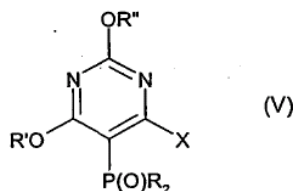
20 Cl-PR_2 (III)

en donde R tiene el significado como se definió aquí anteriormente, para proporcionar un compuesto de la fórmula



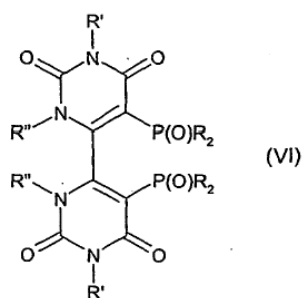
25 en donde R, R', R'' y X tienen los significados como se definió aquí anteriormente. Se conocen los compuestos de las fórmulas (II) y (III), o si estos son novedosos, se pueden preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

Un compuesto resultante de la fórmula (IV) luego se puede tratar con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno en un solvente inerte tal como acetona para proporcionar un compuesto de la fórmula



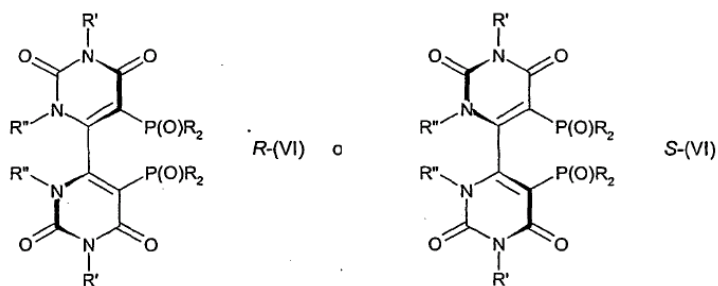
30 en donde R, R', R'' y X tienen los significados como se definió aquí anteriormente. Preferiblemente, la oxidación se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente -10° C a aproximadamente 0° C.

Un compuesto resultante de la fórmula (V) se puede convertir a un compuesto de la fórmula (VI) bajo condiciones de acoplamiento Ullmann, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (V) se puede tratar con polvo de cobre en un solvente inerte, tal como N, N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde R, R' y R'' tienen los significados como se definió aquí anteriormente. La reacción de acoplamiento Ullmann se conduce preferiblemente a una temperatura que varía de aproximadamente 100° C a aproximadamente 160° C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 140° C, en la presencia de una sal inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o oxalato de sodio, o una mezcla de sales de los mismos, para facilitar la reacción de acoplamiento. De forma interesante, la reacción de acoplamiento se acompaña por la migración espontánea de los grupos R' y R'' de los átomos de oxígeno a los átomos de nitrógeno.

Un compuesto racémico resultante de la fórmula (VI) luego se puede resolver en sus antípodas ópticas, es decir, enantiómeros, mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sales diastereoisoméricas de los mismos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal de ácido (+)- o (-)-dibenzoiltartárico de los mismos, por ejemplo, de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y cloroformo. El compuesto ópticamente activo de la fórmula



en donde R, R' y R'' tienen los significados como se definió aquí anteriormente, luego se pueden liberar, por ejemplo, mediante tratamiento con base tal como hidróxido de sodio acuoso (NaOH) para proporcionar un compuesto libre de la fórmula R-(VI) o S-(VI), o una mezcla enantiomérica de los mismos. También se puede resolver un compuesto racémico de la fórmula (VI) mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Finalmente, un compuesto de la fórmula (VI), o un enantiómero de los mismos, o una mezcla enantiomérica de los mismos, se puede tratar con un agente de reducción, tal como triclorosilano, en la presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o tri-*n*-butilamina, y un solvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno o xileno, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), o un enantiómero de los mismos, o una mezcla enantiomérica de los mismos, respectivamente, en donde R, R' y R'' tienen los significados como se definió aquí anteriormente. Preferiblemente, la reducción se conduce en tolueno en un autoclave, a una temperatura de aproximadamente 120° C.

Los compuestos de la fórmula (I) luego se pueden convertir a los catalizadores de metal de transición quirales de la presente invención al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I), o un enantiómero de los mismos, o una mezcla enantiomérica de los mismos, con una sal de metal de transición adecuado, o un complejo del mismo, para proporcionar un catalizador de la presente invención. La elección de una sal de metal de transición adecuado, o un complejo del mismo, se conoce de manera general por aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza de la reacción asimétrica que se va a realizar. Se puede seleccionar una sal del metal de transición adecuado, o un complejo de la misma, para la preparación de un catalizador de la presente invención, por ejemplo, de aquellas descritas aquí en los ejemplos ilustrativos. Ejemplos adicionales de tales sales de metal de transición se pueden encontrar, por ejemplo, en Seyden-Penne, "Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., NY (1995). Un catalizador de la presente invención se puede generar *in situ*, o se puede aislar antes de uso.

Los catalizadores de la presente invención obtenibles como se describe aquí se pueden emplear para convertir un sustrato racémico o proquiral a un producto quiral bajo condiciones de reacción adecuadas de otra forma para inducción asimétrica.

Dichas reacciones asimétricas incluyen, pero no se limitan a, hidrogenación catalítica, hidrosililación, hidroboración, hidroformilación, hidrocarboxilación, hidroacilación, reacción Heck y reacciones de sustitución alílicas. Los catalizadores de la presente invención son especialmente efectivos cuando se emplean en reacciones de sustitución alílicas. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con un complejo de paladio tal como un dímero de cloruro de paladio y alilo o tris(dibencilidenoacetona) paladio en un solvente orgánico adecuado tal como diclorometano (DCM) para obtener un catalizador de la presente invención. El catalizador resultante luego se puede utilizar *in situ* en una reacción adecuada catalizada con paladio, por ejemplo, en una reacción de sustitución alílica asimétrica tal como una reacción de alquilación alílica o de aminación alílica.

Como se ilustra en las Tablas 1 y 2, se puede emplear el sistema de catalizador de la presente invención efectivamente en reacciones de alquilación y aminación alílica catalizadas con paladio asimétrico con buena actividad catalítica y enantioselectividad.

Los resultados de una alquilación alílica catalizada con paladio utilizando un trimetilsilil enolato de dimetilmalonato como el nucleófilo y (R)-PM-Phos como el ligando quiral bajo diversas condiciones se resumen en la Tabla 1. Como se espera, se obtienen mejores enantioselectividades a menores temperaturas de reacción a expensas de la velocidad de reacción. De manera interesante, se logra mejor enantioselectividad en cada uno cuando el enolato se genera utilizando acetato de sodio (NaOAc) como la base.

Tabla 1. Alquilación alílica catalizada con paladio con (R)-PM-Phos

Entrada	Base	Pd/ Substrato	T/°C	t/h	% Conversión ^b	% ee (S) ^{a,c}
1	LiOAc	1/100	25	1.5	99	82.6
2	NaOAc	1/100	25	2	99	85
3	KOAc	1/100	25	1.5	99	82
4	Cs ₂ CO ₃	1/100	25	1.5	99	81
5	LiOAc	1/100	0	3	99	86
6	NaOAc	1/100	0	6	99	88.5
7	KOAc	1/100	0	10	95	86.5
8	Cs ₂ CO ₃	1/100	0	10	99	87
9	NaOAc	1/50	-20	12	99	92
10	NaOAc	1/50	-40	24	91	95

^a El exceso enantiomérico se determina mediante HPLC (columna Daicel Chiralcel AD, 1.0 mL/min, hexano:i-PrOH:95:5)
^b La conversión del sustrato se determina mediante espectroscopía de 1H RMN.
^c N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida.

De forma similar, los resultados de una aminación alílica catalizada con paladio utilizando bencilamina como el nucleófilo y (R)-PM-Phos como el ligando quiral se resumen en la Tabla 2. Como se ejemplifica en las entradas 1 y 2, una aminación alílica asimétrica que emplea un catalizador de la presente invención proporciona las aminas alílicas quirales con actividad catalíticamente considerablemente mayor y enantioselectividad que se obtiene con el ligando difosfina BINAP bien conocido bajo condiciones de reacción idénticas.

Tabla 2. Aminación alílica catalizada con paladio con (R)-PM-Phos y (S)-BINAP

Entrada	Ligando	Solvente	Pd/substrato	T/C	t/h	% Conversión ^b	% ee ^a
1	(S)-Binap	DCM	1/50	25	24	67	28 (S)
2	(R)-PM-Phos	DCM	1/50	25	2	99	81 (R)
3	(R)-PM-Phos	DCM	1/50	0	24	96	88 (R)
4	(R)-PM-Phos	CH ₃ CN	1/50	-20	15	99	94.7 (R)

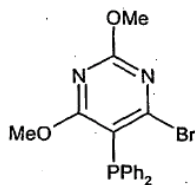
^a El exceso enantiomérico se determina por HPLC (columna Daicel Chiralcel OJ, 0.6 ml/min, hexano: i-PrOH 90:10).

^b La conversión del sustrato se determina por espectroscopia de ¹H RMN

5 Se pretende que los siguientes Ejemplos ilustren adicionalmente la invención y no se constituyen como limitaciones de la misma. Si no se menciona de otra forma, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 670 y 6700 N/m² (5 y 50 mmHg). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de ebullición, y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Ejemplo 1

4-Bromo-5-(difenilfosfina)-2,6-dimetoxipirimidina

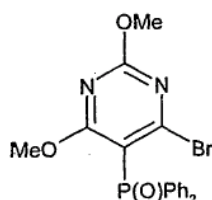


10 A una solución magnéticamente agitada de 8.2 mL (58.4 mmol) de diisopropilamina en 50 mL de THF seco a 0° C se agrega en forma de gotas 34.2 mL (54.7 mmol) de una solución de *n*-BuLi (1.6 M) en hexano. Después de la adición,

la solución resultante se mantiene a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfría a -78°C . A la solución de LDA anterior, se agrega en forma de gotas una solución de 5-bromo-2,4-dimetoxipirimidina (10 g, 45.6 mmol) en 50 mL de THF en 1 h. La temperatura se mantiene o se eleva un poco hasta que el color de la solución llega a ser marrón oscuro, y luego se enfría a -78°C de nuevo. Una solución de ClPPh_2 (10 mL, 55.5 mmol) en 50 mL de THF se agrega en forma de gotas a la solución anterior, y finalmente la temperatura se deja elevar en forma natural a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h adicionales. Al final, la mezcla de reacción se vierte en 300 mL de agua con agitación vigorosa. El producto se extrae con DCM (3 x 50 mL). El extracto combinado se lava con agua durante 3 veces y se seca con sulfato de sodio anhidro. El solvente se retira *in vacuo* para dar un producto crudo que se purifica mediante cromatografía flash con DCM como eluyente y luego mediante recristalización en una mezcla 1:1 de metanol y acetona para dar 4-bromo-5-(difenilfosfina)-2,6-dimetoxipirimidina en polvo blanco, puro: ^1H RMN (500 MHz) (CDCl_3) δ 3.55 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 7.31-7.38 (m, 10H, PhH); ^{13}C -RMN (126 MHz) (CDCl_3) δ 54.4, 55.8, 110.9 (d, $J = 24.0$ Hz), 128.4 (d, $J = 5.7$ Hz), 128.6, 132.6 (d, $J = 20.1$ Hz), 135.3 (d, $J = 10.6$ Hz), 162.6 (d, $J = 41.5$ Hz), 165.0, 172.3 (d, $J = 2.9$ Hz); ^{31}P -RMN (202 MHz) (CDCl_3) δ -9.0 (s).

15 Ejemplo 2

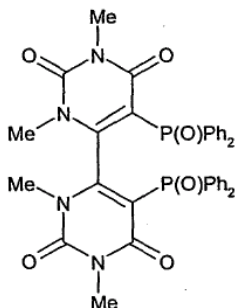
4-Bromo-5-(difenilfosfinil)-2,6-dimetoxipirimidina



Un matraz de fondo redondo con un agitador magnético se carga con 4-bromo-5-(difenilfosfina)-2,6-dimetoxipirimidina del Ejemplo 1 (13 g) y 150 mL de acetona, la mezcla de reacción se agita vigorosamente y se enfría a 0°C . A esta mezcla se agrega lentamente 15 mL de ca. 35 % de peróxido de hidrógeno. La reacción se supervisa mediante TLC. Después que el sólido se disuelve completamente, la reacción se completa. Después de agregar 100 mL de agua, el producto se extrae con DCM (3 x 50 mL). El extracto combinado se lava con agua durante tres veces y se seca con sulfato de sodio anhidro. La solución se concentra *in vacuo* para dar un producto crudo que se purifica mediante recristalización a partir de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano para proporcionar 4-bromo-5-(difenilfosfinil)-2,6-dimetoxipirimidina cristalino incoloro, puro: ^1H RMN (500 MHz) (CDCl_3) δ 3.49(s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.43-7.46 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 4H); ^{13}C -RMN (126 MHz) (CDCl_3) δ 54.7, 56.1, 128.6 (d, $J = 12.6$ Hz), 131.5 (d, $J = 10.6$ Hz), 132.0, 133.1, 134.0, 158.8 (d, $J = 6.8$ Hz), 165.2, 172.3 (d, $J = 5.8$ Hz); ^{31}P -RMN (202 MHz) (CDCl_3) δ 24.8 (s).

30 Ejemplo 3

5,5'-Bis(difenilfosfinil)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona



Una mezcla de 4-bromo-5-(difenilfosfinil)-2,6-dimetoxipirimidina del Ejemplo 2 (4.8 g, 11.5 mmol), polvo de cobre (7.36 g, 115 mmol), carbonato de sodio (6.1 g, 58 mmol) y 10 mL de DMF seco se agita a 140°C durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evapora casi hasta secado. El residuo se hierve durante unos pocos minutos con 50 mL de cloroformo, el sólido insoluble se retira mediante filtración y se lava con cloroformo caliente (2x 10 mL). El filtrado combinado se lava con 5 N amoníaco acuoso (2 x 100 mL), agua (2 x 100 mL) y solución salina (100 mL), y luego se seca con sulfato de sodio. El solvente se evapora *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante cromatografía flash con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y cloroformo como eluyente. El eluado se concentra *in*

5 *vacuo*, y el producto se puede purificar adicionalmente mediante recristalización a partir de la solución de acetato de etilo y DCM para dar 5,5'-bis (difenilfosfinail)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona cristalino incoloro, puro: ¹H RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 3.32 (s, 6H), 3.41 (s, 6H), 6.94-6.98 (m, 4H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 10H), 8.03-8.07 (m, 4H); ¹³C-RMN (126 MHz) (CD₂Cl₂) δ 28.4, 34.0, 104.7 (d, *J* = 113 Hz), 127.8 (d, *J* = 13.9 Hz), 128.2 (d, *J* = 12.6 Hz), 131.7 (d, *J* = 81.3 Hz), 131.8, 131.8 (d, *J* = 12.3 Hz), 132.6 (d, *J* = 86.9 Hz), 132.4 (d, *J* = 2.5 Hz), 133.7 (d, *J* = 10.1 Hz), 153.9 (d, *J* = 12.6 Hz), 161.5 (d, *J* = 8.8 Hz); ³¹P-RMN (202 MHz) (CDCl₃) δ 29.1 (s).

Ejemplo 4

Resolución óptica de 5,5'-Bis(difenilfosfinail)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*,3'*H*)-tetrona

10 A una mezcla de 5,5'-bis(difenilfosfinail)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*,3'*H*)-tetrona racémico del Ejemplo 3 (1.4 g, 2.1 mmol) y ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico [(-)-DBTA] (0.78 g, 2.1 mmol) se agrega 15 mL de acetato de etilo y 15 mL de cloroformo. La mezcla se calienta para disolver y se pone en reflujo durante 24 h. Luego se enfría en forma natural a temperatura ambiente y se mantiene durante otras 24 h a temperatura ambiente.

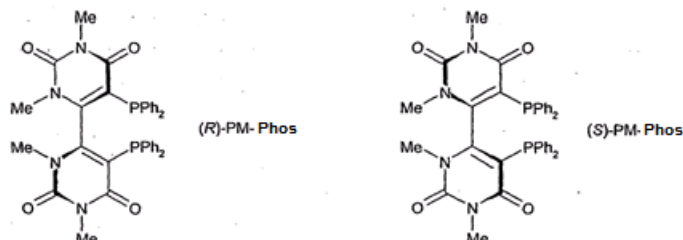
15 Se forman cristales de un complejo 1:1 de (*R*)-5,5'-bis(difenilfosfinail)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona y (-)-DBTA. El complejo se recolecta mediante filtración, se lava 3 veces con cloroformo y se seca. (El licor madre y la solución de lavado contienen principalmente el enantiómero (*S*) que se puede resolver mediante (+)-DBTA). El complejo se agita con 20 mL de solución de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y 20 mL de cloroformo hasta que se disuelve completamente. La capa orgánica se separa, se lava con agua (3 x 20 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra *in vacuo* para proporcionar (*R*)-5,5'-bis(difenilfosfinail)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2', 6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona crudo. Este procedimiento se repite durante otras dos veces para proporcionar (*R*)-5,5'-bis(difenilfosfinail)- 1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona puro.

20

El isómero (*S*) se puede resolver mediante el mismo procedimiento con (+)-DBTA.

Ejemplo 5

25 (*R*)- o (*S*)-5,5'-Bis(difenilfosfina)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona; (*R*)- o (*S*)-PM-Phos



30 Un autoclave recubierto de vidrio de 50 mL con una barra de agitación magnética se carga con 400 mg (0.60 mmol) de (*R*)- o (*S*)-5,5'-bis(difenilfosfinail)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona del Ejemplo 4, 1.2 mL (12 mmol) de triclorosilano, 1.6 mL (12 mmol) de trietilamina y 5 mL de tolueno. El autoclave se cierra y la mezcla se calienta con agitación en un baño de aceite a 120° C a 140° C durante 1-3 días. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agrega 30 mL de cloroformo con agitación seguido por la adición en forma de gotas de 3 mL de 50 % de solución de hidróxido de sodio acuosa. La mezcla se filtra a través de una columna corta de gel de sílice con succión, y la columna se lava mediante cloroformo

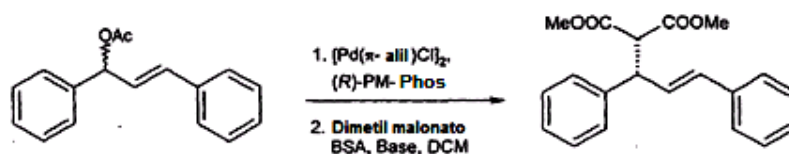
35 durante 3 veces. El filtrado combinado se concentra *in vacuo* para dar un producto crudo, que se purifica mediante recristalización en 10 mL de cloroformo para proporcionar (*R*)- o (*S*)-5,5'-bis(difenilfosfina)-1,1',3,3'-tetrametil-4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1*H*,1'*H*, 3*H*, 3'*H*)-tetrona, (*R*)-PM-Phos cristalino incoloro, puro: ¹H RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 3.17 (s, 6H), 3.37 (s, 6H), 6.99-7.10 (m, 10H), 7.36-7.42 (m, 6H), 7.74-7.77 (m, 4H); ¹³C-RMN (126 MHz) (CD₂Cl₂) δ 28.7, 34.3, 127.6, 127.8 (d, *J* = 3.8 Hz), 128.7 (d, *J* = 8.8 Hz), 130.2, 131.1 (d, *J* = 2.5 Hz), 131.2 (d, *J* = 2.5 Hz), 134.3 (d, *J* = 8.8 Hz), 135.2 (d, *J* = 3.8 Hz), 135.8 (d, *J* = 23.9 Hz), 151.6, 153.9 (d, *J* = 3.8 Hz), 154.3 (d, *J* = 5.0 Hz), 160.7; ³¹P-RMN (202 MHz) (CD₂Cl₂) δ -12.7 (s).

40

Ejemplo 6

Preparación de un catalizador de paladio que comprende (*R*)-PM-Phos y su aplicación en alquilación alílica asimétrica catalítica

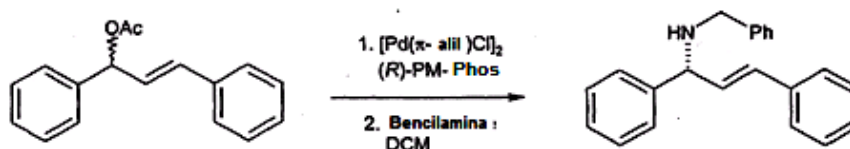
45



- 5 A una solución agitada de $[\text{Pd}(\pi\text{-alil})\text{Cl}]_2$ (0.18 mg, 5.0×10^{-4} mmol) en 0.5 mL de DCM se agrega (*R*)-PM-Phos del Ejemplo 5 (0.71 mg, 1.1×10^{-3} mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, se agrega 1,3-difenilalil acetato racémico (25 mg 0.10 mmol) en 0.5 mL de DCM y la solución se agita durante 0.5 h. Se agregan N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA, 0.074 mL, 0.30 mmol), dimetil malonato (0.035 mL, 0.30 mmol) y NaOAc (0.4 mg, 0.005 mmol) y la solución se agita a 25° C. La reacción se supervisa mediante TLC. Después de 2 h, el solvente se evapora *in vacuo* y la cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc - 8:1) del residuo proporciona el producto en la configuración (*S*) en 85.2 % ee (el exceso enantiomérico se determina por HPLC: columna Daicel Chiracel AD, 1.0 mL/min, hexano:*i*-PrOH - 95:5).

10 Ejemplo 7

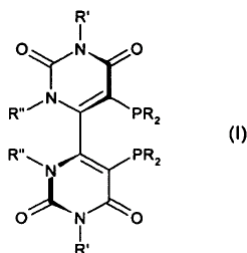
Preparación de un catalizador de paladio que comprende (*R*)-PM-Phos y su aplicación en aminación alílica asimétrica catalítica



- 15 A una solución agitada de $[\text{Pd}(\pi\text{-alil})\text{Cl}]_2$ (0.37 mg, 1.0×10^{-3} mmol) en 0.5 mL de DCM se agrega (*R*)-PM-Phos del Ejemplo 5 (1.4 mg, 2.2×10^{-3} mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, se agrega 1,3-difenilalil acetato racémico (25 mg 0.10 mmol) en 0.5 mL de DCM y la solución se agita durante 0.5 h. Se agrega bencilamina (0.026 mL, 0.24 mmol) y la solución se agita a 25° C. La reacción se supervisa mediante TLC. Después de 2 h, el solvente se evapora *in vacuo* y la cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc - 5:1) del residuo proporciona el producto en la configuración (*R*) en 81.1% ee (el exceso enantiomérico se determinad mediante HPLC: columna Daicel Chiracel OJ, 0.6 mL/min, hexano: *i*-PrOH -90:10).
- 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en donde

5 R es

a) alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;

b) cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi;

10 c) arilo, en donde dicho arilo es un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de

15 (i) alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;

(ii) cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, en donde dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi; y

(iii) alcoxi; o

20 d) heteroarilo, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de

(i) alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo o alcoxi; y

(ii) alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

25 R' y R'' son independientemente alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R es arilo monocíclico;

30 R' y R'' son independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

R es fenilo;

R' y R'' son metilo;

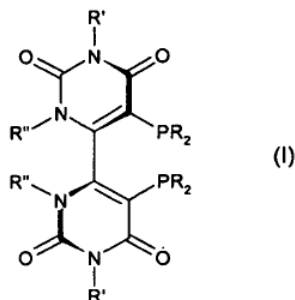
35 o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste de:

(R)-5,5'-bis(fosfina disustituída)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona; y

(S)-5,5'-bis(fosfina disustituída)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona.

5. Un catalizador que comprende un metal de transición unido a un compuesto de la fórmula



en donde

R es

- 5 a) alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;
- b) cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi;
- 10 c) arilo, en donde dicho arilo es un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
- (i) alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;
- 15 (ii) cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, en donde dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi; y
- (iii) alcoxi; o
- d) heteroarilo, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de
- 20 (i) alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo o alcoxi; y
- (ii) alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono;
- R' y R'' son independientemente alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.
- 25

6. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

R es arilo monocíclico;

- 30 R' y R'' son independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

7. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

R es fenilo;

R' y R'' son metilo; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

8. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

35

(R)- 5,5'- bis (fosfina disustituida)- 1,1', 3,3'- tetraalquil- 4,4'- bupirimidina- 2,2', 6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona; y

(S)-5,5'-bis(fosfina disustituida)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bupirimidina-2,2',6,6'-(1H,1'H, 3H, 3'H)-tetrona.

9. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el metal de transición se selecciona del grupo que consiste de cobre, iridio, níquel, paladio, platino, rodio y rutenio.

10. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el metal de transición es paladio.

11. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

5 R es arilo monocíclico;

R' y R'' son independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

12. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

10 R es fenilo;

R' y R'' son metilo;

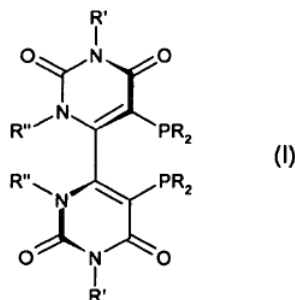
o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

13. Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

15 (R)-5,5'-bis(fosfina disustituida)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona; y

(S)-5,5'-bis(fosfina disustituida)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona.

14. Un método para convertir un sustrato racémico o proquiral a un producto quiral mediante una reacción de sustitución alílica asimétrica en la presencia de un catalizador que comprende un metal de transición unido a un compuesto de la fórmula



20

en donde

R es

a) alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;

25 b) cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi;

c) arilo, en donde dicho arilo es un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de

30 (i) alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;

(ii) cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, en donde dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi; y

35 (iii) alcoxi; o

d) heteroarilo, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de

(i) alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo o alcoxi; y

(ii) alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

5 R' y R" son independientemente alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el metal de transición es paladio.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde

R es arilo monocíclico;

10 R' y R" son independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde

R es fenilo;

15 R' y R" son metilo;

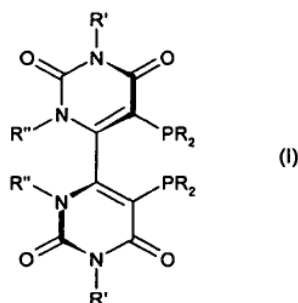
o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto de la fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste de:

(R)-5,5'-bis(fosfina disustituída)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona; y

20 (S)-5,5'-bis(fosfina disustituída)-1,1',3,3' -tetraalquil -4,4'-bipirimidina-2,2',6,6'-(1H, 1'H, 3H, 3'H)-tetrona.

19. Un método para preparar un compuesto de la fórmula



en donde

R es

25 a) alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;

b) cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi;

30 c) arilo, en donde dicho arilo es un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de

(i) alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi;

35 (ii) cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, en donde dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono y alcoxi; y

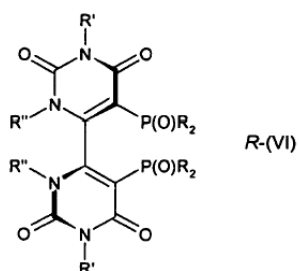
(iii) alcoxi; o

d) heteroarilo, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de

5 (i) alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo o alcoxi; y

(ii) alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

10 R' y R'' son independientemente alquilo, en donde dicho alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos; cuyo método comprende tratar un compuesto de la fórmula

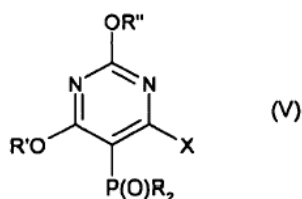


en donde R, R' y R'' tienen los significados como se definió para la fórmula (I); con un agente de reducción en la presencia de una base orgánica y un solvente de hidrocarburo aromático para proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

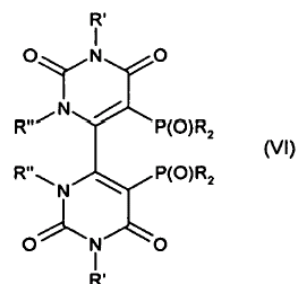
15 20. Un método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el agente de reducción es triclorosilano, la base orgánica es trietilamina, el solvente de hidrocarburo aromático es tolueno y la reacción de reducción se lleva a cabo en un autoclave.

20 21. Un método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde un compuesto de la fórmula R-(VI); o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos; se prepara mediante un proceso que comprende:

(a) convertir un compuesto de la fórmula

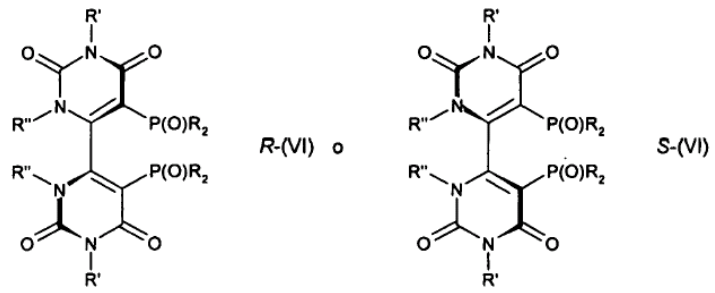


en donde R, R' y R'' tienen los significados como se define en dicha reivindicación y X representa halógeno; con un compuesto de la fórmula



25 en donde R, R' y R'' tienen los significados como se definió para la fórmula (V); en la presencia de polvo de cobre, un solvente inerte y una sal inorgánica; y

(b) resolver un compuesto resultante de la fórmula (VI) en sus antípodas ópticas de la fórmula



en donde R, R' y R'' tienen los significados como se definió para la fórmula (VI); o una mezcla enantiomérica de los mismos.