

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 706**

51 Int. Cl.:

B01J 31/24 (2006.01)

C07C 29/145 (2006.01)

C07C 29/143 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2006 E 06748214 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1858644**

54 Título: **Método para la hidrosililación asimétrica de cetonas**

30 Prioridad:

18.02.2005 US 654581 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.03.2013

73 Titular/es:

**THE HONG KONG POLYTECHNIC UNIVERSITY
(100.0%)
HUNG HOM, KOWLOON
HONG KONG, CN**

72 Inventor/es:

**CHAN, ALBERT SUN-CHI;
JI, JIANXIN y
WU, JING**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 397 706 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la hidrosililación asimétrica de cetonas

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un método para utilizar hidrosililación asimétrica con el fin de convertir las cetonas en alcoholes, por ejemplo alcoholes secundarios.

Antecedentes de la Invención

10 Se ha dedicado un esfuerzo considerable al desarrollo de métodos eficientes para la preparación de alcoholes secundarios enantioméricamente puros, debido al significado de estos intermediarios, por ejemplo, en la fabricación de productos farmacéuticos. La reducción asimétrica catalítica de las cetonas pro-quirales como una ruta directa hacia los alcoholes enantioméricos está entre las estrategias más estudiadas y desarrolladas. Aunque se han enfocado estudios intensos en la hidrogenación asimétrica que muestre excelentes enantioselectividades para un gran número de cetonas simples, la hidrosililación asimétrica también ha atraído mucha atención, debido a las condiciones de reacción suaves y a su simplicidad técnica.

15 Se han explorado extensamente las hidrosililaciones asimétricas de cetonas simples pro-quirales, mediadas por catalizadores de rodio (I) y rutenio (II), titanio, zinc, estaño y cobre (I). Desafortunadamente, muchas de estas reacciones se conducen rutinariamente en una baja proporción del sustrato al ligando (S/L), de 50 a 500. El alto costo del catalizador y la baja proporción del sustrato al catalizador, hacen que el procesamiento de hidrosililación anterior sea comercialmente poco atractivo.

20 Más recientemente, Lipshutz y colaboradores desarrollaron un sistema catalizador formado in situ a partir de CuCl y fosfinas bidentadas no racémicas (por ejemplo, 3,5-xil-MeO-BIPHEP ó DTBM-SEGPHOS), junto con t-BuONa. Véase Lipshutz y colaboradores, Ligand-accelerated copper-catalyzed asymmetric hydrosilylations of aryl ketones, 123 J. AM. CHEM. SOC. 12917-18 (2001). Este sistema permitió tener hidrosililaciones altamente activas y enantioselectivas tanto del aril-alquilo como de las cetonas hetero-aromáticas en la presencia de un reductor estequiométrico económico, poli-metil-hidrosiloxano (PMHS), inclusive en una proporción del sustrato al ligando de hasta 100,000 que se aproximaba a los niveles alcanzados en las hidrogenaciones asimétricas basadas en rutenio relacionadas. Sin embargo, las reacciones se deben llevar a cabo empleando técnicas de Schlenk convencionales, y a bajas temperaturas (por ejemplo, de -50°C a -78°C) para un máximo exceso enantiomérico (ee). Más aún, la presencia de una base, tal como t-BuONa, era crítica para la generación del catalizador activo.

30 Olivier Riant y colaboradores también reportaron recientemente un sistema de CuF₂/BINAP/PhSiH₃ sin base y acelerado por aire para la misma transformación, que proporcionó alcoholes secundarios en enantioselectividades moderadas a buenas bajo condiciones ambientales y en bajas proporciones del sustrato al ligando de 100-200. Véase Sabine Sirol y colaboradores, Efficient enantioselective hydrosilylation of ketones catalyzed by air stable copper fluoride-phosphite complexes, 3 ORG. LETT. 4111-13 (2001). Aunque el sistema de Riant es estable al aire y se conduce a temperaturas de reacción leves, las actividades, las enantioselectividades, y el alcance del sustrato, no son comparables con aquéllos descritos por Lipshutz.

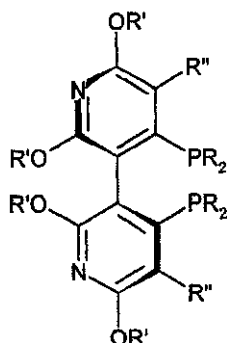
40 Por consiguiente, existe una necesidad de un sistema catalizador para el proceso para preparar alcoholes secundarios que dé como resultado altas reactividades y enantioselectividades, y que se conduzca bajo condiciones suaves, a una atmósfera normal, y sin la adición de una base. La presente invención resuelve esta necesidad.

Breve Descripción de la Invención

45 La presente invención se refiere a un método para convertir una cetona, en la presencia de un catalizador, en un alcohol enantiomérico. De una manera más específica, los métodos de la presente invención utilizan un catalizador de metal de transición que tiene el metal de transición cobre enlazado a un compuesto de la siguiente Fórmula (I):

Compuesto (1)

5



en donde:

R es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

10 R' es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R'' es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino (por ejemplo, primario, secundario, o terciario), alqueno;

o un enantiómero del mismo; o una mezcla enantiomérica del mismo.

15 Los métodos de la presente invención se pueden conducir en la presencia de aire, por ejemplo una atmósfera normal, y a temperaturas suaves, por ejemplo desde la temperatura ambiente hasta -20°C. Adicionalmente, los métodos de la presente invención no requieren del uso de una base orgánica o inorgánica en la reacción. Adicionalmente, los métodos emplean una proporción molar del sustrato al ligando, por ejemplo, de 20,000-500,000, por ejemplo de 30,000-250,000, por ejemplo de 50,000-100,000.

20 En una modalidad particular, el catalizador de metal de transición es pobre enlazado al ligando de (S)-2,2',6,6'-tetra-metoxi-4,4'-bis-(difenil-fosfino)-3,3'-bipiridina o un enantiómero de la misma, y sus mezclas enantioméricas. En otra modalidad, el ligando es 2,2',6,6'-tetra-metoxi-4,4'-bis-[di-(3,5-dimetil-fenil)-fosfino]-3,3'-bipiridina o un enantiómero de la misma, y sus mezclas enantioméricas.

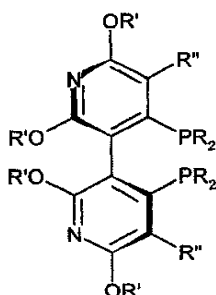
25 En todavía otra modalidad particular, la reacción es la hidrosililación asimétrica de una cetona hasta un alcohol. En una modalidad adicional, la reacción es la hidrosililación asimétrica de una diaril-cetona hasta un alcohol.

Descripción Detallada de la Invención

30 La presente invención se refiere a un método para convertir una cetona pro-quiral, mediante una reacción asimétrica, en la presencia de un catalizador, hasta un alcohol enantiomérico. De una manera más específica, la presente invención se refiere al uso de ligandos de dipiridil-fosfina quirales enlazados a un catalizador de metal de transición, siendo el metal de transición cobre, o una sal del mismo, para la catálisis de reacciones conducidas bajo una atmósfera de aire, o bajo una atmósfera normal, y a temperaturas suaves, sin la adición de una base orgánica o inorgánica. Estos ligandos quirales son en especial útiles, por ejemplo, para las reacciones de hidrosililación asimétrica catalizadas por cobre (II), aceleradas por aire.

Los ligandos de dipiridil-fosfina, como se utilizan en la presente, incluyen los compuestos de la Fórmula (I):

35



Compuesto (1)

en donde:

R es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R' es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

5 R" es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino (por ejemplo, primario, secundario, o terciario), alquenilo;

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

10 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a los grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada insustituídos o sustituidos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo insustituídos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, butilo terciario, isobutilo, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, y similares. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, los grupos alquilo sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: hidroxilo, alquil-amino, dialquil-amino, cicloalquilo, alquenilo, o alcoxilo.

15 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo opcionalmente sustituidos, como se describen anteriormente, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término "alquenilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, que tienen cuando menos dos átomos de carbono y que además contienen un doble enlace de carbono a carbono en el punto de unión. Son útiles los grupos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

20 Como se utilizan en la presente, los términos "halógeno", "haluro", o "halo", se refieren a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo alifáticos monocíclicos opcionalmente sustituidos de 3 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes, tales como alquilo o alcoxilo.

25 Los ejemplos de los grupos hidrocarburo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

30 Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a los grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, y tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o alcoxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo opcionalmente sustituido, como se describe bajo arilo.

35 Como se utiliza en la presente, 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, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, y similares; opcionalmente sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior o alcoxilo inferior.

Los compuestos de la Fórmula (I) y los métodos para su preparación se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,886,182.

40 Cuando se requiera, se pueden introducir grupos protectores para proteger a los grupos funcionales presentes de las reacciones indeseadas con los componentes de reacción, bajo las condiciones empleadas para llevar a cabo una transformación química particular de la presente invención. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular son conocidas por un experto en la materia, y depende de la naturaleza del grupo funcional que se vaya a proteger (amino, hidroxilo, etc.), de la estructura y estabilidad de la molécula de la que sea parte el sustituyente, y de las condiciones de reacción.

45

Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones, y su introducción y remoción, se

describen, por ejemplo, en McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres, NY (1973); y en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

5 En la presente invención, son particularmente útiles los compuestos de dipiridil-fosfina de la Fórmula (I), en donde R es arilo opcionalmente sustituido, R' es alquilo, y R'' es hidrógeno o un enantiómero de los mismos; o una mezcla enantiomérica de los mismos. También son particularmente útiles en la presente invención, los compuestos de la Fórmula (I), en donde R es fenilo opcionalmente sustituido, R' es metilo y R'' es hidrógeno. Las modalidades de ejemplo del compuesto de la Fórmula (I) son: (S)-2,2',6,6'-tetra-metoxi-4,4'-bis-(difenil-fosfino)-3,3'-bipiridina, también designada como (S)-P-Fos ó (S)-1a; y 2,2',6,6'-tetra-metoxi-4,4'-bis-[di-(3,5-dimetil-fenil)-fosfino]-3,3'-bipiridina, también designada como (S)-Xil-P-Fos ó (S)-1b.

10 Los compuestos de dipiridil-fosfina de la Fórmula (I), como se utilizan en la presente invención, por ejemplo, tienen una pureza óptica de cuando menos el 85 por ciento de exceso enantiomérico, por ejemplo cuando menos el 95 por ciento de exceso enantiomérico, por ejemplo del 98 por ciento de exceso enantiomérico.

15 Los compuestos de la Fórmula (I), como se utilizan en la presente invención, se pueden convertir hasta los catalizadores de metal de transición quirales, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (I) o un enantiómero del mismo, o una mezcla enantiomérica del mismo, con una sal de metal de transición adecuada, o un complejo de la misma, para generar un catalizador de metal de transición cobre quiral que subsiguientemente se pueda utilizar en la presente invención. La elección de la sal de metal de transición adecuada, o de un complejo de la misma, para la preparación de un catalizador de la presente invención, se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de las descritas en la presente, en los ejemplos ilustrativos. Otros ejemplos de estas sales de metal de transición se pueden encontrar, por ejemplo, en Seyden-Penne, *Chiral Auxillaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1995), el cual se incorpora a la presente como referencia. El catalizador se puede generar in situ, o se puede aislar antes de usarse.

El catalizador de metal de transición quiral incluye un metal de transición adecuado enlazado a un compuesto de la Fórmula (I).

25 Metales de transición adecuados para el sistema catalizador incluyen cobre y sales del mismo.

30 Son particularmente útiles en la presente invención los catalizadores en donde el metal de transición es cobre, y el metal de transición se enlaza a un compuesto de la Fórmula (I), en donde R es fenilo opcionalmente sustituido, R' es metilo, y R'' es hidrógeno; o un enantiómero del mismo; o una mezcla enantiomérica del mismo. Los ejemplos de estos catalizadores incluyen, pero no se limitan a, Cu(II) enlazado con (S)-P-Fos, y Cu(II) enlazado con (S)-Xil-P-Fos. El cobre, por ejemplo, puede estar presente en el catalizador en una forma de sal. Las formas de sal del cobre incluyen, pero no se limitan a, CuF₂, CuCl₂, CuCl, CuBr₂, CuBr, y CuI. También se ha encontrado que estos catalizadores son estables en aire y en la presencia de oxígeno. Más aún, los catalizadores de la presente invención, por ejemplo, son estables en la presencia de agente oxidantes.

35 Los sistemas catalizadores anteriormente mencionados, por ejemplo, son particularmente útiles para las hidrosililaciones de las cetonas no funcionales. Además, los sistemas catalizadores proporcionan un sistema altamente efectivo para la hidrosililación de un gran número de aril-alquil-cetonas, sin la necesidad de agregar una base orgánica o inorgánica. Estas reacciones se pueden conducir bajo una atmósfera de aire, y a temperaturas suaves. Como se utiliza en la presente, el término "temperatura suave" significa una temperatura en el intervalo desde la temperatura ambiente (RT) hasta -20°C. Adicionalmente, la fuente de hidrosililación, es decir, el donador de hidruro, puede ser, por ejemplo, un silano, por ejemplo fenil-silano (PhSiH₃), PMHS, difenil-silano (Ph₂SiH₂), (PhMeSiH₂) y (Et₂SiH₂).

40 Cada una de las reacciones de hidrosililación (discutidas más adelante), se conduce de acuerdo con el siguiente ejemplo representativo, el cual representa el número 5 de la Tabla 1 que se encuentra más adelante.

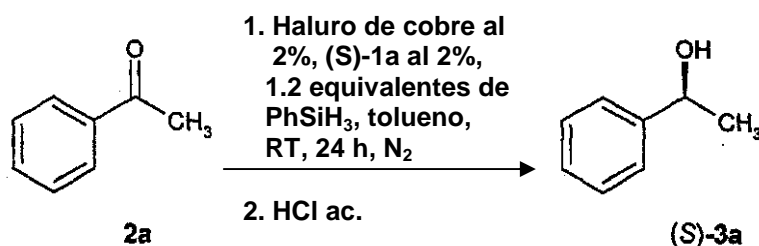
45 Se pesan CuF₂ (5.4 miligramos, 0.054 milimoles) y (S)-Xil-P-Fos (1b, 2.1 miligramos, 2.72 x 10⁻³ milimoles) bajo aire, y se colocan en un matraz de fondo redondo de 25 mililitros equipado con un agitador magnético. Se agrega tolueno (5.4 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregan en secuencias fenil-silano (800 microlitros, 6.43 milimoles) y acetofenona (2a, 640 microlitros, 5.43 milimoles) bajo agitación vigorosa, y se tapa el matraz. La reacción se monitorea mediante cromatografía de capa delgada. Al terminar, la mezcla de reacción se trata con HCl al 10 por ciento (3 mililitros), y el producto orgánico se extrae con éter (20 mililitros, tres veces). El extracto combinado se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra a través de un tapón de sílice, y se concentra al vacío para dar el producto crudo. La conversión y el exceso enantiomérico del producto de (S)-1-fenil-etanol [(S)-3a] se determinan mediante resonancia magnética nuclear y análisis de cromatografía de gas quiral, en >99 por ciento y 77 por

ciento, respectivamente (columna, Chirasil-DEX CB; 25 m x 0.25 milímetros, CHROMPACK, gas portador, N₂). El producto puro se aísla mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4).

Para el análisis, se registran los espectros de ¹H RMN, ¹³C RMN y ³¹P RMN en CDCl₃, en un Varian AS 500 (500, 202, y 125 MHz, respectivamente), a temperatura ambiente. Los cambios químicos (δ) se dan en partes por millón, y son referenciados con los picos de solvente residual (¹H RMN, ¹³C RMN), o con un estándar externo (H₃PO₄ al 85 por ciento, ³¹P RMN). Los excesos enantioméricos de los productos de la hidrosililación asimétrica se determinan mediante GS quiral y HPLC. Los análisis cromatográficos de gas se conducen en un HP 4890A con un detector FID. Los análisis de HPLC se llevan a cabo utilizando un Waters Modelo 600 con un detector ultravioleta Waters 486. Las rotaciones ópticas se miden en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 en una celda de 10 centímetros. Los P-Fos (1a) y Xil-P-Fos (1b) ópticamente puros se sintetizan como se menciona en los siguientes artículos: Cheng-Chao Pai y colaboradores, Highly effective chiral dipyrldylphosphine ligands: synthesis structural determination, and applications in the Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation reactions, 122, J. AM. CHEM. SOC. 11513-514 (2000), y Jing Wu y colaboradores, A new chiral dipyrldylphosphine ligand Xyl-P-Phos and its application in the Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of β-ketoesters, 43 TETRAHEDRON LETT. 1539-43 (2002), los cuales se incorporan ambos como referencia en su totalidad. El fluoruro de cobre, el fenil-silano, el PMHS, y los sustratos de cetona se adquirieron en Sigma Aldrich Co. (St. Louis, Missouri) o en Fisher-Scientific (Acros Organics) (Hampton, New Hampshire), y se utilizaron como fueron recibidos sin mayor purificación, a menos que se informe de otra manera.

Se examina una serie de haluros de cobre (I) y de cobre (II) en la hidrosililación de la acetofenona (2a) en tolueno a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de N₂, empleando el ligando (S)-1a y PhSiH₃ como un donador de hidruro. En seguida se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



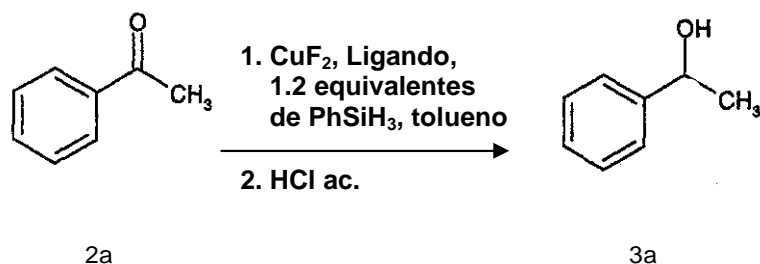
30

CuF₂, >99% conv. 79% ee
CuCl, CuBr₂, CuCl, CuBr, ó CuI, <23% conv.

El índice de reacción se apoya en gran parte en la elección de halógeno en las sales de cobre y el fluoruro en el precursor de cobre es importante para la generación de un catalizador activo. El CuF₂ proporciona un producto deseable, es decir, (S)-3a en un rendimiento cuantitativo con un exceso enantiomérico del 79 por ciento después de 24 horas. En contraste, otras sales de Cu(I) y Cu(II) mostraron menores reactividades (es decir, conversión menor del 23 por ciento) bajo condiciones de otra manera idénticas.

Como se muestra en la Tabla 1, se examinan diferentes sistemas catalizadores con CuF₂ y diferentes ligandos en la hidrosililación de la acetofenona 2a. Las condiciones de reacción son tales que se reducen entre 120 y 700 miligramos de sustrato en una concentración de sustratos de 0.6-1M en tolueno. La configuración absoluta se determina mediante una comparación con los tiempos de retención como se encuentran en los datos de Takeshi Ohkuma y colaboradores, Asymmetric hydrogenation of alkenyl, cyclopropyl, and aryl ketones. RuCl₂(xylbinap)(1,2-diamine) as a precatalyst exhibiting a wide scope, 120 J. AM. CHEM. SOC. 13529-30 (1998) (posteriormente en la presente "Ohkuma").

Tabla 1



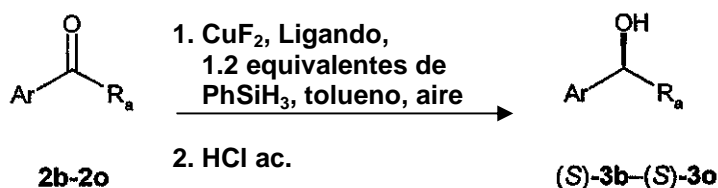
5

Entrada	CuF ₂ , % molar	Ligando	S/L	T, °C	Atm.	Tiempo	Conv., %	ee, *%
1	3	(S)-1a	33	RT	N ₂	3 h	20	78 (S)
2	1	(S)-1a	2000	RT	Aire	25 min	52	77 (S)
3	1	(S)-1a	2000	RT	Aire	3 h	>99	78 (S)
4	3	(S)-1a	33	RT	N ₂	3 h	63	76 (S)
5	1	(S)-1b	2000	RT	Aire	10 min	>99	77 (S)
6	1	(R)-BINAP	2000	RT	Aire	25 min	14	73 (R)
7 [†]	0.5	(S)-BINAP	200	RT	Aire	6 h	94	78 (S)
8	3	(S)-1a	33	-20	Aire	24 h	91	89 (S)
9	3	(S)-1a	100	-20	Aire	6 h	>99	87 (S)

La Tabla 1 también muestra que la presencia de aire en el sistema de reacción mejora de una manera notoria y sorprendente el índice de reacción. Por ejemplo, cuando se lleva a cabo la hidrosililación del 2a con el 3 por ciento molar de CuF₂ y (S)-Xil-P-Fos (1b) a temperatura ambiente bajo N₂, se observa una conversión del 63 por ciento después de 3 horas. En contraste, bajo aire, se observa una conversión completa en solamente varios minutos, en una proporción del sustrato al ligando de 2,000, sin disminución alguna de la enantioselectividad. Más aún, esto es más rápido con el ligando progenitor de P-Fos (1a). Una comparación directa de las actividades catalíticas de P-Fos (1a) y Xil-P-Fos (1b) comparándose con 2,2'-bis-(difosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) muestra que los sistemas tanto con el 1a como con el 1b, son superiores a aquél del sistema con BINAP [los datos para la entrada 7 se toman de Sabine Sirol y colaboradores, Efficient enantioselective hydrosilylation of ketones catalyzed by air stable copper fluoride-phosphite complexes, 3 ORG. LETT. 4111-13 (2001)]. Otra investigación muestra que la disminución de la temperatura de reacción desde la temperatura ambiente hasta -20°C mejora la enantioselectividad.

La Tabla 2 muestra la hidrosililación asimétrica de las aril-alkil-cetonas 2 catalizadas por Cu(II) y dipiridilfosfina 1 bajo una atmósfera de aire.

Tabla 2



25

Entrada	Cetona	Ar	R _a	CuF ₂ , %molar	Ligan do	S/L	T, °C	Tiempo	ee, *%
1	2b	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	12 h	93
2	2c	2'-naftilo	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	24 h	92
3	2d	2-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	24 h	72
4	2e	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	10 h	77
5	2f	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	10 h	70
6	2g	3-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	12 h	87
7	2h	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	12 h	92
8	2i	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	12 h	89
9	2j	3-CF ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	12 h	91
10	2k	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	24 h	91
11	2l	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	6 h	94
12	2m	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	6 h	96
13	2n	4-CF ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	24 h	96
14	2n	4-CF ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	6 h	94
15	2o	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	1	(S)-1b	100	RT	1 h	93
16	2o	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	100	-20	4 h	97
17	2o	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	1.2	(S)-1b	20,000	RT	30 min	91
18 [†]	2o	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	1.2	(S)-1b	100,000	RT	20 h	90
19	2o	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	50,000	-10	48 h	94
20	2m	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3	(S)-1b	50,000	-10	48 h	93

Condiciones de reacción: 100 miligramos-42 gramos de sustrato, concentración de sustrato = 0.6-1M en tolueno, se observa una conversión de >99 por ciento en todos los casos.

5 *La configuración absoluta se determina mediante una comparación del signo de rotación óptica o de los tiempos de retención con los datos de Ohkuma.

†El rendimiento del producto aislado mediante cromatografía en columna es del 95 por ciento.

10 Se realizan las hidrosililaciones completas de la mayoría de los sustratos utilizando el 1b en unas cuantas horas, por ejemplo de 4 a 12 horas. La colocación de los sustituyentes sobre el anillo aromático de acetofenona afecta al resultado de la reacción. Por ejemplo, las acetofenonas orto-sustituidas (2d-2f) se convierten hasta los alcoholes deseados con enantioselectividades moderadas (un exceso enantiomérico de

entre el 70 y el 77 por ciento), mientras que las acetofenonas meta- y para-sustituidas (2g-2o) dan enantioselectividades consistentemente altas (exceso enantiomérico del 87 al 97 por ciento).

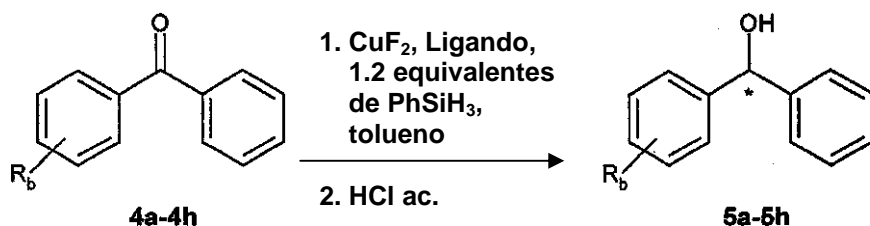
- 5 Para evaluar adicionalmente la actividad y la estabilidad al aire del presente catalizador, se conduce el experimento de reducir el 2o en aire a temperatura ambiente con una proporción del sustrato al ligando de 20,000. No se detecta el 2o sin reaccionar después de solamente 30 minutos. Más aún, esta reacción funciona inclusive cuando se aumente la proporción molar del sustrato al ligando hasta tan alta como de 100,000. Por consiguiente, en la presencia de solamente 2 miligramos del (S)-1b, la hidrosililación de 42 gramos del 2o procede suavemente a temperatura ambiente bajo una atmósfera normal, y conduce a una conversión del 100 por ciento dentro de 30 horas, para proporcionar el (S)-3o que tiene una enantioselectividad consistentemente alta. Adicionalmente, se confirma la eficiencia catalítica del (S)-1b/CuF₂/PhSiH₃ llevando a cabo las reacciones a -10°C con proporciones del sustrato al ligando de 50,000. Se mantienen conversiones netas y altas enantioselectividades para la hidrosililación tanto del 2m como del 2o. Estos resultados indican que la actividad de este sistema catalizador de cobre (II) acelerado por aire utilizando el ligando de dipiridil-fosfina es significativamente mayor que aquélla que emplea BINAP.
- 10
- 15 Se sabe que un problema usual asociado con el uso de los catalizadores de fosfina de metal es su sensibilidad al aire, especialmente en solución, y las cantidades de traza de aire en el sistema de reacción con frecuencia destruyen los catalizadores activos, y hacen que los resultados sean irreproducibles. De una manera sorprendente, en las reacciones de la presente invención, el aire mejora los índices de reacción.
- 20 Lo siguiente enlista las condiciones de los análisis de los alcoholes secundarios quirales de las Tablas 1 y 2, es decir, 3a-5h.
- 1-fenil-etanol (3a). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 120°C; isotérmica; t_R (2a) = 5.25 minutos; t_R (R) = 10.36 minutos; t_R (S) = 11.09 minutos.
- 1-fenil-propanol (3b). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 122°C; isotérmica; t_R (2b) = 7.35 minutos; t_R (R) = 15.62 minutos; t_R (S) = 16.12 minutos.
- 25 1-(2'-naftil)-etanol (3c). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 160°C; isotérmica; t_R (2c) = 13.40 minutos; t_R (R) = 20.71 minutos; t_R (S) = 21.65 minutos.
- 1-(2-metil-fenil)-etanol (3d). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 140°C; isotérmica; t_R (2d) = 3.79 minutos; t_R (R) = 7.78 minutos; t_R (S) = 8.90 minutos.
- 30 1-(2-cloro-fenil)-etanol (3e). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 145°C; isotérmica; t_R (2e) = 4.91 minutos; t_R (R) = 9.40 minutos; t_R (S) = 11.02 minutos.
- 1-(2-bromo-fenil)-etanol (3f). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 150°C; isotérmica; t_R (2f) = 5.21 minutos; t_R (R) = 11.79 minutos; t_R (S) = 14.48 minutos.
- 1-(3-metil-fenil)-etanol (3g). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 122°C; isotérmica; t_R (2g) = 6.90 minutos; t_R (R) = 14.02 minutos; t_R (S) = 15.05 minutos.
- 35 1-(3-metoxi-fenil)-etanol (3h). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 135°C; isotérmica; t_R (2h) = 8.11 minutos; t_R (R) = 16.50 minutos; t_R (S) = 17.63 minutos.
- 1-(3-bromo-fenil)-etanol (3i). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 145°C; isotérmica; t_R (2i) = 6.65 minutos; t_R (R) = 15.19 minutos; t_R (S) = 16.32 minutos.
- 40 1-(3-trifluoro-metil-fenil)-etanol (3j). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 125°C; isotérmica; t_R (2i) = 3.82 minutos; t_R (R) = 9.90 minutos; t_R (S) = 11.06 minutos.
- 1-(4-metil-fenil)-etanol (3k). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 125°C; isotérmica; t_R (2k) = 6.93 minutos; t_R (R) = 10.78 minutos; t_R (S) = 12.01 minutos.
- 1-(4-cloro-fenil)-etanol (3l). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 144°C; isotérmica; t_R (2l) = 5.75 minutos; t_R (R) = 10.89 minutos; t_R (S) = 11.97 minutos.
- 45 1-(4-bromo-fenil)-etanol (3m). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 150°C; isotérmica; t_R (2m) = 6.87 minutos; t_R (R) = 13.02 minutos; t_R (S) = 14.15 minutos.

1-(4-trifluoro-metil-fenil)-etanol (3n). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 125°C; isotérmica; t_R (2n) = 4.72 minutos; t_R (R) = 12.38 minutos; t_R (S) = 14.53 minutos.

1-(4-nitro-fenil)-etanol (3o). GC capilar, columna Chirasil-DEX CB; 172°C; isotérmica; t_R (2o) = 5.86 minutos; t_R (R) = 14.01 minutos; t_R (S) = 15.30 minutos.

- 5 o-cloro-benzhidrol (5a). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 232°C; isotérmica; t_R (4a) = 8.60 minutos; t_R (5a) = 14.88 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OD de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 10:90 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 1.0 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 8.33 minutos; t_R (S) = 10.33 minutos.
- 10 o-fluoro-benzhidrol (5b). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 230°C; isotérmica; t_R (4b) = 6.23 minutos; t_R (5b) = 9.95 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OD de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 4:96 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 0.4 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 26.96 minutos; t_R (S) = 34.35 minutos.
- 15 o-metil-benzhidrol (5c). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 230°C; isotérmica; t_R (4c) = 6.18 minutos; t_R (5c) = 11.76 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OB-H de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 10:90 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 0.5 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 19.96 minutos; t_R (S) = 21.74 minutos.
- 20 o-trifluoro-metil-benzhidrol (5d). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 230°C; isotérmica; t_R (4d) = 5.06 minutos; t_R (5d) = 6.96 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OD de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 10:90 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 0.9 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 6.39 minutos; t_R (S) = 7.64 minutos.
- 25 m-metil-benzhidrol (5e). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 232°C; isotérmica; t_R (4e) = 6.90 minutos; t_R (5e) = 10.73 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OB-H de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 10:90 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 0.9 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 14.96 minutos; t_R (S) = 27.55 minutos.
- 30 p-cloro-benzhidrol (5f). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 232°C; isotérmica; t_R (4f) = 9.20 minutos; t_R (5f) = 19.93 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OB-H de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 10:90 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 0.8 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 19.98 minutos; t_R (S) = 29.03 minutos.
- 35 p-cloro-benzhidrol (5g). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 230°C; isotérmica; t_R (4g) = 8.13 minutos; t_R (5g) = 12.28 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OB-H de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 10:90 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 0.4 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 28.90 minutos; t_R (S) = 33.38 minutos.
- 40 p-trifluoro-metil-benzhidrol (5h). La conversión se determina mediante GC capilar con una columna J & W Scientific INNOWAX de 30 m x 0.25 mm; 230°C; isotérmica; t_R (4h) = 4.67 minutos; t_R (5h) = 9.62 minutos. El valor del exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC quiral con una columna Daicel Chiralcel OB-H de 25 cm x 4.6 mm (eluyente: 10:90 de 2-propanal-hexano; velocidad de flujo = 0.8 mililitros/minuto; detección: luz a 254 nanómetros); t_R (R) = 9.17 minutos; t_R (S) = 11.95 minutos.
- 45 La Tabla 3 muestra la hidrosililación asimétrica de las benzofenonas sustituidas 4 catalizadas por Cu(II) y dipiridil-fosfina 1 bajo una atmósfera de aire.

Tabla 3



a: $\text{R}_b = 2\text{-Cl}$
c: $\text{R}_b = 2\text{-CH}_3$
e: $\text{R}_b = 3\text{-CH}_3$
g: $\text{R}_b = 4\text{-CH}_3$

b: $\text{R}_b = 2\text{-F}$
d: $\text{R}_b = 2\text{-CF}_3$
f: $\text{R}_b = 4\text{-Cl}$
h: $\text{R}_b = 4\text{-CF}_3$

Entrada	Cetona	CuF_2 , % molar	Ligando [% molar]	T, °C	Tiempo, h	Conv., %	ee, %
1	4a	3	(S)-1a [3]	RT	30	96	81 (R)
2	4a	4	(S)-1a [4]	-10	72	99	90 (R)
3	4a	4	(S)-1b [4]	-10	48	82	91 (R)
4	4b	4	(S)-1a [4]	-10	48	>99	63 (R)
5	4b	4	(S)-1b [4]	-10	48	>99	75 (R)
6	4c	4	(S)-1a [4]	-10	72	99	83 (R)
7	4c	4	(S)-1b [4]	-10	48	>99	75 (R)
8	4d	4	(S)-1a [4]	-10	72	85	98 (R) [†]
9	4d	4	(S)-1b [4]	-10	48	88	95 (R) [†]
10	4e	4	(S)-1b [4]	-10	48	>99	6 (+)
11	4f	4	(S)-1a [4]	-10	48	>99	36 (S)
12	4f	4	(S)-1b [4]	-10	48	>99	43 (S)
13	4g	4	(S)-1a [4]	-10	48	>99	27 (S)
14	4g	4	(S)-1b [4]	-10	48	>99	39 (S)
15	4h	4	(S)-1a [4]	-10	48	>99	25 (S)
16	4h	4	(S)-1b [4]	-10	48	>99	41 (S)

10 Condiciones de reacción: 100-150 miligramos de sustrato, concentración de sustrato = 0.6-1 M en tolueno.

*La configuración absoluta se determinó mediante una comparación del signo de rotación óptica o de los tiempos de retención con los datos de la siguiente referencia: Takeshi Ohkuma y colaboradores, Selective hydrogenation of benzophenones to benzhydrols. Asymmetric of unsymmetrical diaryl methanols, 2 ORGANIC LETT. 659-62 (2000).

†La configuración absoluta del 5d se determinó mediante una comparación del signo de rotación óptica con los datos de las referencias: Erick Brown y colaboradores, Determination of the ee's of chiral acids by ¹⁹F NMR studies of their esters deriving from (R)-(+)-2-(trifluoromethyl)benzhydrol, 5 TETRAHEDRON: ASYMMETRY 1191-94 (1994), y Junpai y colaboradores, Enantioresolution of fluorinated diphenylmethanols and determination of their absolute configurations by X-Ray crystallographic and ¹H NMR anisotropy methods, 16 CHIRALITY 22-35 (2004).

5

10

15

De una manera similar a las aril-alkil-cetonas, una temperatura de reacción más baja da una enantioselectividad más alta a costa del índice de reacción. Un número de benzofenonas orto-sustituidas (4a-4d) se reducen hasta benzhidroles con una enantioselectividad buena a excelente. En el caso del 4d, se alcanza la enantioselectividad más alta de un exceso enantiomérico del 98 por ciento a -100°C con el ligando (S)-1a. En adición, los sustratos con un sustituyente-orto más voluminoso reaccionaron favorablemente para dar productos de enantiopurezas más altas. Sin obligarnos por cualquier teoría en particular, parece ser que los efectos estéricos de los sustituyentes orto afectan al grado de coplanaridad de los anillos de benceno con la función C=O en el estado de transición, generando de esta manera una inclinación asimétrica. Las benzofenonas meta- y para-sustituidas (4e-4h) se transforman hasta los alcoholes correspondientes con enantioselectividades bajas a moderadas. Notoriamente, (S)-1a ó (S)-1b proporcionaron los benzhidroles orto-sustituidos con configuraciones-(R), mientras que las configuraciones absolutas se invierten para los productos para-sustituidos.

20

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para la hidrosililación de las diaril-cetonas asimétricas hasta benzhidrol con valores de exceso enantiomérico excelentes, es decir, en especial las benzofenonas orto-sustituidas con excesos enantioméricos de hasta el 98 por ciento.

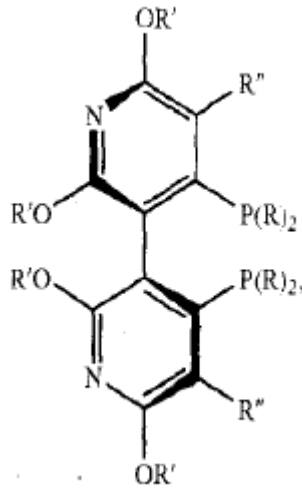
REIVINDICACIONES

1. Un método para convertir un sustrato de cetona pro-quiral alcohol quirál que es un alcohol mediante hidrosililación asimétrica en la presencia de un catalizador que comprende un metal de transición enlazado a un compuesto de la Fórmula (I):

5

(Compuesto I)

10



15 en donde

R es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R' es alquilo o arilo; y

R'' es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino, alquenilo;

o un enantiómero del mismo; y en donde el metal de transición es cobre o una sal del mismo.

20 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde:

R es un fenilo;

R' es metilo; y

R'' es hidrógeno;

25 o un enantiómero del mismo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde:

R es un fenilo sustituido;

R' es metilo; y

30 R'' es hidrógeno;

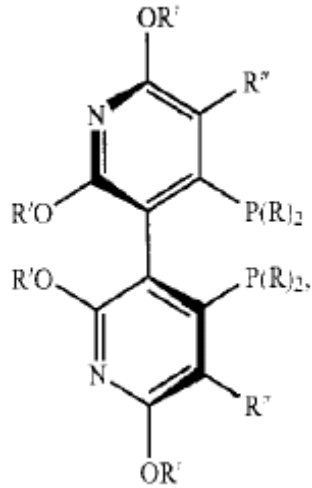
o un enantiómero del mismo.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R es 3,5-(CH₃)₂C₆H₃; o un enantiómero del mismo.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cetona pro-quiral es una benzofenona, y el alcohol es un benzhidrol.
6. El método de la reivindicación 1, en donde el catalizador está presente sin la adición de una base.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6,
- 5 en donde
- R es fenilo;
- R' es metilo; y
- R" es hidrógeno;
- o un enantiómero del mismo
- 10 8. El método de acuerdo con la reivindicación 6,
- en donde:
- R es un fenilo sustituido;
- R' es metilo; y
- R" es hidrógeno;
- 15 o un enantiómero del mismo.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R es 3,5-(CH₃)₂C₆H₃; o un enantiómero del mismo.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cetona pro-quiral es una benzofenona, y el alcohol es un benzhidrol.
- 20 11. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el método se conduce a una temperatura desde temperatura ambiente hasta -20°C.
12. El método de la reivindicación 6, en donde el método se conduce en la presencia de aire.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la proporción S/L (sustrato a ligando) es de 20,000-500,000.
- 25 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha reacción incluye un silano como un donador de hidruro.
15. El método de la reivindicación 1, en donde el metal de transición es CuF₂ y el ligando es 2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4'-bis-(diphenylphosphino)-3,3'-bipyridine o un enantiómero del mismo.
- 30 16. El método de la reivindicación 1, en donde el metal de transición es CuF₂ y el ligando es 2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4'-bis[d1(3,5-dimethylphenyl)phosphino]-3,3'-bipyridine o un enantiómero del mismo.
17. Un catalizador para convertir un sustrato pro-quiral hasta un producto quiral mediante hidrosililación asimétrica, en donde el catalizador comprende un metal de transición enlazado a un ligando que tiene la Fórmula (I):

(Compuesto I)

5



10

en donde

R es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 R' es alquilo o arilo; y

R'' es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino, alquenilo;

o un enantiómero del mismo; y en donde el metal de transición es cobre o una sal del mismo.

o una mezcla enantiomérica del mismo.

20 18. El catalizador de la reivindicación 17, en donde el metal de transición es CuF2 y el ligando es 2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4'-bis-(diphenylphosphino)-3,3'-bipyridine; o un enantiómero del mismo.

19. El catalizador de la reivindicación 18, en donde el metal de transición es CuF2 y el ligando es 2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4'-bis-[di(3,5-dimethylphenyl)phosphino]-3,3'-bipyridine; o un enantiómero del mismo.