

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 994**

51 Int. Cl.:

C07F 9/655 (2006.01)

C07F 9/53 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2004 E 04739512 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1636243**

54 Título: **Ligandos quirales para el uso en síntesis asimétricas**

30 Prioridad:

13.06.2003 DE 10327109

12.08.2003 DE 10337013

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

21.02.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**MESEGUER, BENJAMIN y
ARLT, DIETER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 443 994 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 quirales para el uso en síntesis asimétricas

5 La presente invención se refiere a biarilbisfosfinas y compuestos intermedios de las mismas. El marco de la invención abarca también los catalizadores que pueden obtenerse a partir de las biarilbisfosfinas y su utilización en síntesis asimétricas.

10 En su condición de ligandos de catalizadores de complejos de metales de transición, las biarilbisfosfinas compuestos enriquecidos en enantiómero, en especial las derivadas de binaftilos y bifenilos sustituidos, suelen conducir a una enantioselectividad entre buena y muy buena (véase p.ej. Helv. Chim. Acta 71, 897-929, 1988; Acc. Chem. Res. 23, 345-350, 1990; Synlett 501-503, 1994; Angew. Chem. 113, 40-75, 2001).

15 Los factores estéricos y electrónicos, que vienen determinados por el tipo y disposición de los sustituyentes en el sistema biarilo o dentro de los grupos fosfina, influyen no solo en la enantioselectividad sino también en la actividad de los catalizadores sintetizador a partir de tales ligandos.

20 En casos concretos se emplean en la industria catalizadores de Rh y Ru de este tipo para isomerizaciones enantioselectivas de dobles enlaces C=C y para hidrogenaciones enantioselectivas. Hasta el presente, el número de procesos industriales de este tipo es limitado porque es reducido el número de ligandos disponibles, que puedan utilizarse ampliamente y con éxito para un número considerable de sustratos. Al contrario, las intensas investigaciones en este sector ponen de manifiesto que, debido a la especificidad de sustrato existente en principio, basta con haya cambios poco importantes dentro del mismo grupo de sustratos para que un catalizador "diseñado a medida" para un sustrato muy concreto deje de producir la pureza enantiomérica requerida para otro producto muy similar.

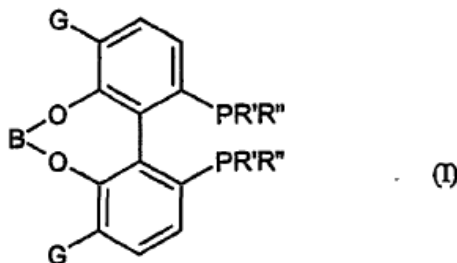
25 En J. Org. Chem. 65, 6223-6226, 2000 y WO 01/21625 se describen exponentes de un nuevo grupo de bifenilbisfosfinas puenteadas en la posición 6,6', que por variación de la longitud del grupo alquileo dentro del elemento puente permiten la adaptación de los catalizadores, que se obtienen a partir de estos ligandos, a determinados sustratos (en este caso: β-cetoésteres), de modo que se consiguen enantioselectividades optimizadas. Como resultado de la investigación publicada en J. Org. Chem. se describe una enantioselectividad optimizada para un catalizador que, como eslabón del puente ("C4TunaPhos"), tenga un ligando con un grupo - (CH₂)₄.

30 Con independencia de las publicaciones mencionadas previamente se ha descrito un representante concreto de este grupo de ligandos en la patente EP-A 1 095 946.

35 En la patente EP-A 1186 609 se proponen (5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)-bis-fosfinas enantioméricamente puras como ligandos, en los que se han sustituido los grupos fosfino por 2-furilo, 2-N-metilpirrolilo, 4-fluorfenilo, 3,5-di-metoxifenilo o 3,5-dimetilfenilo.

40 Sin embargo sigue habiendo demanda de proporcionar un grupo de ligandos o de catalizadores sintetizables a partir de ellos, que no solo permitan disponer de un nivel elevado en general de enantioselectividad y actividad, sino también permitan de modo simple la adaptación a un sustrato determinado por variación de los sustituyentes del sistema de ligando.

45 Son, pues, objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I):



50 en la que:

55 B significa un grupo bivalente de la fórmula $-(CHR^1)_n-(R^2C=CR^3)-(CHR^4)_m$, en la que R¹, R², R³ y R⁴ en cada caso con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo, con preferencia alquilo C₁-C₆, y n y m en cada caso con independencia entre sí significan cero o un número entero de 1 a 8, pero la suma de n y m es un valor entre 1 y 8, con preferencia 2 ó 4 y con preferencia especial 2 y además en la que:

G significa cloro y

R' y R'' en cada caso con independencia entre sí significan arilo o alquilo o en la que:

- 5 B significa un grupo bivalente de la fórmula $-(CHR^1)_n-(CR^2R^3)_m-(CHR^4)_o$, en la que R¹, R², R³ y R⁴ en cada caso con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo, con preferencia alquilo C₁-C₆, y n, m y o significan en cada caso con independencia entre sí cero o un número entero de 1 a 8, pero la suma de n, m y o será un valor de 1 a 8, con preferencia 3 ó 4, y en la que además G significa cloro y R' y R'' en cada caso con independencia entre sí significan arilo o alquilo.

10 La invención abarca no solo los estereoisómeros puros sino también cualquier mezcla de los mismos, en especial las mezclas racémicas. Son preferidos los compuestos enriquecidos en enantiómero de la fórmula (I), que tienen una pureza estereoisomérica del 95 % y más, con preferencia especial del 99 % o más. En los compuestos de la fórmula (I), que pueden presentarse en dos formas enantioméricas, es preferido, por consiguiente un exceso enantiomérico (ee) del 90 % o más, con preferencia especial un ee del 98 % y con preferencia muy especial un ee del 99 % o más.

15 En el contexto de la invención pueden combinarse entre sí todas las definiciones de restos, parámetros y explicaciones definidos previamente o enunciados a continuación, generales o mencionados en ámbitos preferenciales, es decir, que pueden combinarse en cualquier orden incluso entre los correspondientes ámbitos y ámbitos preferenciales.

20 En el sentido de la invención, enriquecido en enantiómero significa compuestos enantioméricamente puros o mezclas de enantiómeros de un compuesto, en los que un enantiómero está presente en un exceso enantiomérico, a continuación abreviado por ee (exceso enantiomérico), con respecto al otro enantiómero. Este exceso enantiomérico se sitúa con preferencia entre el 10 el 100 % de ee, con preferencia especial entre el 80 y el 100 % de ee y con preferencia muy especial entre el 95 y el 100 % de ee.

25 Los términos estereoisómero o enriquecido en estereoisómero se emplean de modo similar a aquellos compuestos, que también pueden presentar diastereómeros.

30 Alquilo significa por ejemplo restos alquilo C₁-C₁₂ lineales, ramificados, cíclicos o acíclicos, que pueden estar sin sustituir o bien sustituidos por lo menos parcialmente por flúor, cloro o arilo sin sustituir o sustituido o por alcoxi C₁-C₆. Alquilo significa con preferencia especial restos alquilo C₁-C₁₂ ramificados, cíclicos o acíclicos, que no están sustituidos.

35 Arilo significa por ejemplo restos carbocíclicos aromáticos de 6 a 18 átomos de carbono en su estructura o restos heteroaromáticos de 5 a 18 átomos de carbono en su estructura, en los que ninguno, uno, dos o tres átomos de carbono de la estructura pueden sustituirse en cada ciclo, pero en el conjunto de la molécula por lo menos un átomo de carbono de la estructura, por heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, azufre y oxígeno. Además los restos carbocíclicos aromáticos o los restos heteroaromáticos pueden estar sustituidos hasta cinco veces por sustituyentes iguales o distintos en cada ciclo, elegidos entre el grupo formado por hidroxilo libre o protegido, yodo, bromo, cloro, flúor, ciano, formilo libre o protegido, alquilo C₁-C₁₂, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, tert-butilo, ciclohexilo, n-hexilo, n-octilo, iso-octilo, arilo C₆-C₁₂, por ejemplo por fenilo, alcoxi C₁-C₆, tri(alquil C₁-C₆)siloxilo, por ejemplo trimetilsiloxilo, trietilsiloxilo y tri-n-butilsiloxilo.

40 Los ejemplos de restos carbocíclicos aromáticos de 6 a 18 átomos de carbono en su estructura son entre otros el fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno o fluorenilo, de restos heteroaromáticos de 5 a 18 átomos de carbono en su estructura, en los que ninguno, uno, dos o tres átomos de carbono de la estructura pueden sustituirse en cada ciclo, pero en el conjunto de la molécula por lo menos un átomo de carbono de la estructura, por heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, azufre y oxígeno, son entre otros el piridinilo, oxazolilo, tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, indolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, triazolilo o quinolinilo.

45 En el contexto de la invención, formilo protegido significa un resto formilo que está protegido después de haberse convertido en un amina, un acetal o un amina-acetal mixto, dichos amina, acetales y amina-acetales pueden ser cíclicos o acíclicos.

50 En el contexto de la invención, hidroxilo protegido significa un resto hidroxilo que está protegido después de haberse convertido en un acetal, un carbonato, un carbamato o un carboxilato. Son ejemplos de ello la conversión en un aducto de tetrahidropirano, en un derivado benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo o un derivado tert-butiloxicarbonilo.

A continuación se definen los ámbitos preferidos de los compuestos de la fórmula (I).

R¹, R², R³ y R⁴ significan con preferencia en cada caso y con independencia entre sí hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo y n-pentilo, con preferencia especial hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo y iso-propilo y con preferencia muy especial en cada caso son idénticos y significan hidrógeno.

- 5 R' y R'' significan con preferencia en cada caso y con independencia entre sí, con mayor preferencia en cada caso son idénticos y significan alquilo C₃-C₈ o arilo C₅-C₁₀, que no está sustituido o está sustituido una o varias veces por restos que se eligen entre el grupo formado por cloro, flúor, ciano, fenilo, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆, con preferencia especial significan ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, fenilo, o-, m-, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-tert-butil-fenilo, 3,5-dimetil-4-metoxifenilo, 3,5-di-tert-butil-4-metilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, 4-fluorfenilo, 2-, 3-furilo, 2-, 3-tio-fenilo, 2-N-metil-pirrolilo, N-metil-2-indolilo y 2-tiazolilo.

Como compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) cabe mencionar:

- 15 la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(difenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(dicrohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetilfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina y la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butilfenil)fosfina así como los correspondientes compuestos trans, pero son preferidos los compuestos cis mencionados así como

- 20 la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(difenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(dicrohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-fenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-prapanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina así como la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butilfenil)fosfina, los estereoisómeros (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-butanodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfinas], los estereoisómeros (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-butanodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinas) y cualquier mezcla de los enantiómeros.

- 30 Los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse por ejemplo de modo similar a procedimientos de por sí conocidos, que ya se han descrito para la síntesis de bifenilbisfosfinas puenteadas en las posición 6,6'.

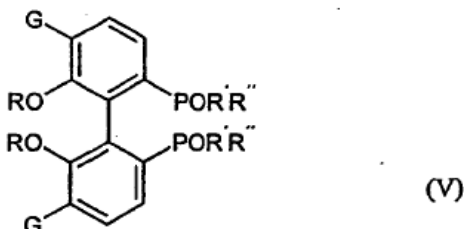
- 35 Por ejemplo a partir de la 5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil]bisfosfina o compuestos similares por descomposición del grupo éter se pueden obtener las correspondientes 6,6'-dihidroxibisfosfinas, que seguidamente por tratamiento con compuestos de la fórmula (II)



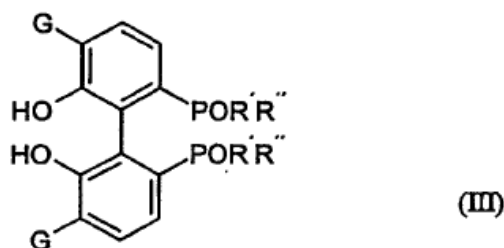
- 40 en la que:
B tiene el significado y los ámbitos preferenciales ya definidos para la fórmula (I) y en la que x¹ y X² significan en cada caso con independencia entre sí cloro, bromo o yodo,

- 45 en condiciones de por sí conocidas (véase p.ej. J. Org. Chem. 65, 6224, 2000) se convierten en los compuestos de la fórmula (I) de la invención.

Para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) se procede con preferencia de manera que en un paso a) se conviertan los compuestos de la fórmula (V)

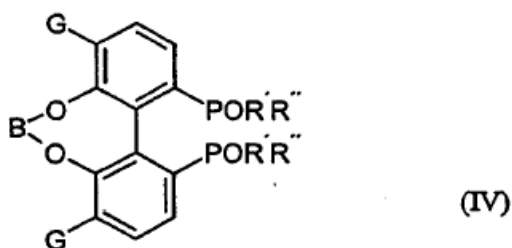


- 50 por descomposición de los grupos éter en los compuestos de la fórmula (III):



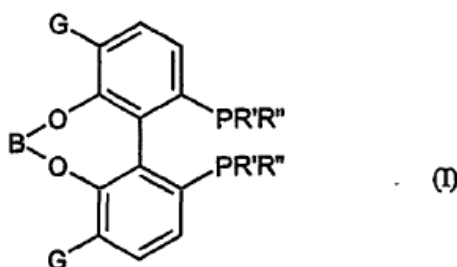
en un paso b)

5 se convierten los compuestos de la fórmula (III) por reacción con compuestos de la fórmula (II) en presencia de una base en los compuestos de la fórmula (IV):



y en un paso c)

10 se reducen los compuestos de la fórmula (IV) para obtener los compuestos de la fórmula (I):



15 en la que B, G, R' y R'' tienen los mismos significados y ámbitos preferenciales, que los definidos previamente para las fórmulas (I) y (II).

En la fórmula (V), R significa alquilo C₁-C₆.

20 En el supuesto de que no se hayan empleado ya compuestos de la fórmula (V) enriquecidos en enantiómero para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), los compuestos de la fórmula (IV) podrán separarse con preferencia por métodos de por sí conocidos, por ejemplo por reacción con un reactivo auxiliar quiral o por cromatografía continua o discontinua de los enantiómeros a través de un material quiral de la columna, para obtener los estereoisómeros.

25 La descomposición del grupo éter del paso a) puede realizarse por ejemplo de una manera de por sí conocida por reacción con BBr₃ y posterior tratamiento con agua.

La reacción de los compuestos de la fórmula (III) con compuestos de la fórmula (II) según el paso b) se realiza con preferencia en un disolvente orgánico en presencia de bases.

30 Como disolventes son apropiados en especial los alcoholes, por ejemplo el metanol, etanol, propanol, etilenglicol o monometiléter del etilenglicol y los disolventes amídicos, p.ej. la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona o mezclas de dichos disolventes.

35 Como bases pueden utilizarse por ejemplo los compuestos alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo óxidos, hidróxidos, carbonatos o alcoholatos, cabe mencionar por ejemplo el óxido cálcico, hidróxido sódico, carbonato

potásico o metanolato sódico. Es también posible utilizar como bases las aminas terciarias, p.ej. la trietilamina o tributilamina.

La proporción molar entre el compuesto de la fórmula (III) y compuesto de la fórmula (II) utilizados se sitúa con preferencia entre 1:1 y 1:4; en general basta incluso para que la reacción sea completa un ligero exceso del compuesto de la fórmula (II). La base se utiliza con preferencia en una cantidad por lo menos equivalente a la del compuesto de la fórmula (III). Cuando se emplean bases insolubles en el disolvente, por ejemplo de carbonato potásico en DMF, es conveniente emplear una cantidad molar entre cuatro y diez veces mayor y al mismo tiempo procurar que la suspensión se someta a un mezclado intensivo.

La reacción del paso b) puede realizarse también en un sistema bifásico, para ello se utilizan disolventes como fase no acuosa, en los que el producto de la fórmula (IV) sea soluble por lo menos de modo mayoritario, para ello es apropiado por ejemplo el diclorometano. En esta variante de la reacción es conveniente emplear catalizadores de transferencia de fase, p.ej. sales de amonio cuaternario o de fosfina y sales de tetrabutilamonio. Son preferidas las sales de tetrabutilamonio.

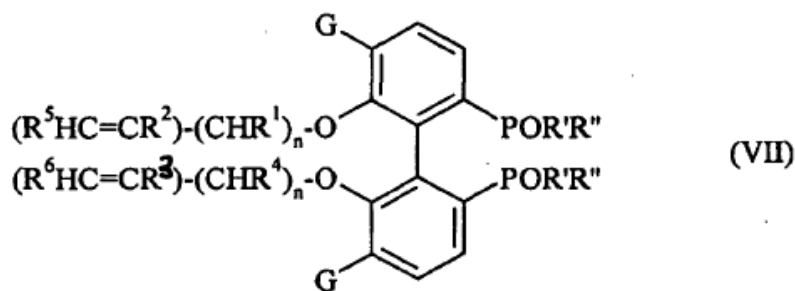
La temperatura de reacción de los compuestos de la fórmula (III) para obtener los compuestos de la fórmula (IV) puede situarse por ejemplo entre 20°C y 100°C, con preferencia entre 20°C y 80°C.

La reducción de los compuestos de la fórmula (IV) para obtener los compuestos de la fórmula (II) con arreglo al paso c) se realiza con preferencia por métodos de por sí conocidos, por ejemplo por reacción con triclorosilano en disolventes inertes, por ejemplo tolueno o xileno y en presencia de aminas terciarias, por ejemplo la tri-n-butilamina, a la temperatura de reflujo (véase p.ej. EP-A 398132, EP-A 749 973 y EP-A 926152).

Además, los compuestos de la fórmula (I) de la invención, en los que el sustituyente de la posición 6,6' es un resto alquenodilo, pueden obtenerse también por reacción de los compuestos de la fórmula (III) del significado definido anteriormente en primer lugar con un compuesto de la fórmula (VIa) o (VIb) o sucesivamente con dos compuestos distintos de las fórmulas (VIa) y (VIb)



en las que X^3 y X^4 significan en cada caso cloro, bromo, yodo o un sulfonato, con preferencia cloro, bromo o yodo y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente, incluidos los ámbitos preferenciales, y R^5 y R^6 significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , para generar los compuestos de la fórmula (VII):

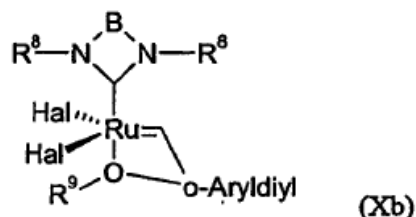
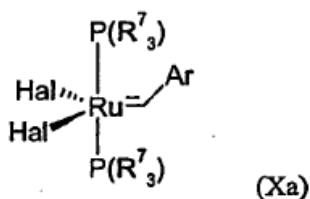


y después se convierten los compuestos de la fórmula (VII) en presencia de un catalizador de metátesis de olefinas en los compuestos de la fórmula (IV).

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden reducirse seguidamente por el método antes descrito en los compuestos de la fórmula (I).

Para la reacción de los compuestos de la fórmula (III) con los compuestos de la fórmula (VIa) y o (VIb) pueden aplicarse o utilizarse de igual manera los disolventes, temperaturas, proporciones molares y demás parámetros de reacción que ya se han descrito para el paso b) del procedimiento mencionado anteriormente.

Para la conversión de los compuestos de la fórmula (VII) en los compuestos de la fórmula (IV) son apropiados como catalizadores de metátesis de olefinas en especial los complejos de rutenio-carbeno. Los complejos de rutenio-carbeno preferidos son por ejemplo los de las fórmulas (Xa) y (Xb):



en la fórmula (Xa):

- 5 Ar significa arilo, Hal significa cloro, bromo o yodo y R^7 con independencia de su aparición significa alquilo C_1-C_{12} , arilo C_5-C_{12} o arilalquilo C_6-C_{13} ;

y en la fórmula (Xb):

- 10 o-arildiilo significa un resto arilo C_5-C_{24} orto-divalente, que además puede llevar hasta cuatro restos, que ya se han definido anteriormente para el arilo, Hal significa cloro, bromo o yodo, B significa 1,2-etanodiilo o 1,2-etenodiilo eventualmente sustituido una o dos veces por alquilo C_1-C_{12} , arilo C_5-C_{12} o arilalquilo C_6-C_{13} y R^8 con independencia de su aparición significa alquilo C_1-C_{12} , arilo C_5-C_{12} o arilalquilo C_6-C_{13} .
- 15 El procedimiento recién mencionado para la obtención de los compuestos de la fórmula (IV) está incluido también dentro del alcance de la invención, al igual que los compuestos de las fórmulas (IV) y (VII) requeridos para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) y ciertamente no solo en su forma de estereoisómeros puros, sino también en cualquier mezcla de los mismos, por ejemplo y en especial en su forma de mezcla racémica.

- 20 Como compuestos de la fórmula (VII) cabe mencionar:

el óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(bis-aliloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(diciclohexil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(bis-aliloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(bis-aliloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetilfenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(bis-aliloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(bis-aliloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina, así como el óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(bis-aliloxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butilfenil)fosfina.

Como compuestos de la fórmula (IV) cabe mencionar:

- 30 el óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-eno-dioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(diciclohexil)-fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-eno-dioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-eno-dioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetilfenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-eno-dioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-eno-dioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluor-fenil)fosfina así como el óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-eno-dioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butilfenil)fosfina así como los correspondientes compuestos trans, pero son preferidos los compuestos cis así como el óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-(diciclohexil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetilfenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina, así como óxido de (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butilfenil)fosfina, los estereoisómeros de los óxidos de (R)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-butanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-(difenil-fosfina), los estereoisómeros de los óxidos de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-butanodioxi)-bifenil-2,2'-diil]-bis-(difenil-fosfina) y cualquier mezcla de los enantiómeros.

Los compuestos de la fórmula (I), con preferencia en la forma enriquecida en estereoisómero, son apropiados en especial como ligandos para la obtención de complejos de metales de transición, que pueden utilizarse como catalizadores para procedimientos de obtención de compuestos enriquecidos en enantiómero.

- 50 Los ámbitos preferenciales de los compuestos de la fórmula (I) se aplican a continuación de una manera igual a la descrita anteriormente.

- 55 Por consiguiente están comprendidos dentro de la invención no solo los complejos de metales de transición que contienen compuestos de la fórmula (I), sino también los catalizadores, que contienen los complejos de metales de transición de la invención.

Los complejos de metales de transición preferidos son aquellos que pueden obtenerse por reacción de compuestos de la fórmula (I) en presencia de compuestos de metales de transición.

5 Los compuestos de metales de transición preferidos son los compuestos de rodio, iridio, rutenio, paladio y níquel, siendo más preferidos los de rodio, iridio y rutenio.

Los compuestos de metales de transición preferidos son por ejemplo los de la fórmula (VIIIa):



en la que:

M significa rutenio, rodio, iridio e

Y¹ significa cloruro, bromuro, acetato, nitrato, metanosulfonato, trifluormetanosulfonato o acetilacetato y

15 o los compuestos de metales de transición de la fórmula (VIIIb):



en la que:

20 M significa rutenio, rodio, iridio e

Y² significa cloruro, bromuro, acetato, metanosulfonato, trifluormetanosulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato, perclorato, hexafluorantimonato, tetra(bis-3,5-trifluorometil-fenil)borato o tetrafenilborato y

p significa rodio e iridio para el valor 1 y significa rutenio para el valor 2,

25 B¹ significa en cada caso un alqueno C₂-C₁₂, por ejemplo etileno o cicloocteno, o un nitrilo por ejemplo acetonitrilo, benzonitrilo o bencilnitrilo, o

B¹₂ juntos significan un dieno (C₄-C₁₂), por ejemplo norbornadieno o 1,5-ciclooctadieno;

o los compuestos de metales de transición de la fórmula (VIIIc):



en la que:

M significa rutenio y

35 B² significa restos arilo, por ejemplo cimeno, mesitilo, fenilo o ciclooctadieno, norbornadieno o metilalilo;

o los compuestos de metales de transición de la fórmula (VIIId):



40 en la que:

M significa iridio o rodio y

Y³ significa cloruro o bromuro y

Me significa litio, sodio, potasio, amonio o amonio orgánico y

45 o los compuestos de metales de transición de la fórmula (VIIIe):



en la que:

50 M significa iridio o rodio y

B³ significa un dieno (C₄-C₁₂), por ejemplo norbornadieno o 1,5-ciclooctadieno;

An significa un anión no coordinado o débilmente coordinado, por ejemplo metanosulfonato, trifluormetanosulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato, perclorato, hexafluorantimonato, tetra(bis-3,5-trifluorometilfenil)borato o tetrafenilborato.

55 Además como compuestos de metales de transición son preferidos el ciclopentadienilo₂Ru, Rh(acac)(CO)₂, Ir(piridina)₂(1,5-ciclooctadieno) o compuestos puenteados de varios núcleos, por ejemplo [Rh(1,5-ciclooctadieno)Cl]₂ y [Rh(1,5-ciclooctadieno)Br]₂, [Rh(eteno)₂Cl]₂, [Rh(cicloocteno)₂Cl]₂, [Ir(1,5-ciclooctadieno)Cl]₂ y [Ir(1,5-ciclooctadieno)-Br]₂, [Ir(eteno)₂Cl]₂ e [Rh(cicloocteno)₂Cl]₂.

60 Se emplean como compuestos de metales de transición con preferencia muy especial:

65 [Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)₂Br], [Rh(cod)₂]ClO₄, [Rh(cod)₂]BF₄, [Rh(cod)₂]PF₆, [Rh(cod)₂]OTf, [Rh(cod)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenilo) [Rh(cod)₂]SbF₆RuCl₂(cod), [(cimen)RuCl₂]₂, [(benceno)RuCl₂]₂, [(mesitilo)RuCl₂]₂, [(cimen)RuBr₂]₂, [(cimen)RuI₂]₂, [(cimen)Ru(BF₄)₂]₂, [(cimen)Ru(PF₆)₂]₂, [(cimen)Ru(BAr₄)₂]₂, (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenilo), [(cimen)Ru-(SbF₆)₂]₂, [Ir(cod)₂Cl]₂, [Ir(cod)₂]PF₆, [Ir(cod)₂]ClO₄, [Ir(cod)₂]SbF₆, [Ir(cod)₂]BF₄,

[Ir(cod)₂]OTf, [Ir(cod)₂]BAR₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenilo) RuCl₃, RhCl₃, [Rh(nbd)Cl]₂, [Rh(nbd)₂Br], [Rh(nbd)₂]ClO₄, [Rh(nbd)₂]BF₄, [Rb(nbd)₂]PF₆, [Rh(nbd)₂]OTf, [Rh(nbd)₂]BAR₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenilo) [Rh(nbd)₂]SbF₆ RuCl₂(nbd), [Ir(nbd)₂]PF₆, [Ir(nbd)₂]ClO₄, [Ir(nbd)₂]SbF₆, [Ir(nbd)₂]BF₄, [Ir(nbd)₂]OTf, [Ir(nbd)₂]BAR₄ (Ar = 3,5-bistrifluorometilfenilo), Ir(piridina)₂(nbd), RuCl₃, [Ru(DMSO)₄Cl₂], [Ru(CH₃CN)₄Cl₂], [Ru(PhCN)₄Cl₂], [Ru(cod)Cl₂]_n, [Ru(cod)-(metalilo)₂] y [Ru(acetilacetato)₃].

Los complejos de metales de transición especialmente preferidos son los de las fórmulas (VIIIa,b,c):

[M(I)Hal]₂ (VIIIa)
 [M(cod)(I)An] (VIIIb)
 [M(nbd)(I)An] (VIIIc)

en las que:

M significa rodio o iridio y
 Hal significa cloruro, bromuro o yoduro y
 (I) significa un compuesto de la fórmula (I) y
 An significa un anión no coordinado o débilmente coordinado, por ejemplo metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato, perclorato, hexafluorantimonato, tetra(bis-3,5-trifluorometilfenil)borato o tetrafenilborato y

compuestos de las fórmulas (IXa,b,c,d,e,f):

[Ru(AcO)₂(I)] (IXa)
 [Ru₂Cl₂(I)₂NEt₃] (IXb)
 [RuHal(I)(AR)]_a (IXc)
 [Ru(I)(An)₂] (IXd)
 [{RuHal(I)₂(*-Hal)₃⁻ [(R^{'''})₂NH₂]⁺] (IXe)
 [RuHal₂(I)(diamina)] (IXf)

en las que:

Hal significa cloruro, bromuro o yoduro,
 (I) significa un compuesto de la fórmula (I),
 An significa un anión no coordinado o débilmente coordinado, por ejemplo metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tetrafluorborato, hexafluorofosfato, perclorato, hexafluorantimonato, tetra(bis-3,5-trifluorometilfenil)borato o tetrafenilborato,
 R^{'''} significa en cada caso con independencia alquilo C₁-C₆,
 diamina significa 1,2-diaminas quirales, elegidas con preferencia entre el grupo formado por la (S,S) y (R,R)-1,2-difeniletilenoamina y (R)- o (S)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina y
 AR significa un ligando areno, elegido con preferencia entre el grupo formado por benceno, p-cimeno y mesitileno.

La obtención de tales tipos de complejos es conocida en principio y es posible por ejemplo por métodos similares a los descritos en Chemistry Letters, 1851, 1989; J. Organomet. Chem. 428, 213, 1992 (VIIIa,b,c); J. Chem. Soc., Chem. Commun. 922, 1985 (IXa,b,c,d), EP-A 945 457 (IXe) y Pure Appl. Chem., vol. 71, 8, 1493-1501, 1999 (IXf).

Los complejos de metales de transición y catalizadores de la invención son indicados en especial para el uso en un procedimiento de obtención, catalizada con metales de transición, de compuestos enriquecidos en enantiómero y para las isomerizaciones de dobles enlaces C=C, que también están incluidas dentro de la invención.

Para ello pueden utilizarse no solo los complejos de metales de transición aislados, por ejemplo los de las fórmulas (VIIIa-c) y (IXa-e), sino también los complejos de metales de transición obtenidos "in situ", estos últimos son preferidos.

Los complejos y catalizadores de metales de transición se emplean con preferencia para hidrogenaciones asimétricas. Las hidrogenaciones asimétricas preferidas son por ejemplo las hidrogenaciones de enlaces C=C proquirales, por ejemplo enaminas, olefinas, enoléteres proquirales, de enlaces C=O, por ejemplo cetonas proquirales y de enlaces C=N, por ejemplo iminas proquirales. Las hidrogenaciones asimétricas especialmente preferidas son las hidrogenaciones de cetonas proquirales, en especial de alfa- y beta-cetoésteres, por ejemplo los ésteres de metilo o de etilo del ácido cloroacético y los ésteres de metilo o de etilo del ácido acetoacético.

La cantidad de los compuestos de metales de transición utilizados o del complejo de metales de transición utilizado puede situarse por ejemplo entre el 0,001 y el 5 % molar, con preferencia entre el 0,01 y el 2 % molar, porcentajes referidos al sustrato empleado.

Los compuestos enriquecidos en enantiómero que pueden obtenerse según la invención son idóneos en especial para la fabricación de productos agroquímicos, productos farmacéuticos o compuestos intermedios.

5 La ventaja de la presente invención estriba en que, mediante los catalizadores de la invención, se pueden lograr enantioselectividades y actividades, que hasta el presente no se podían alcanzar con catalizadores similares.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

10 Obtención del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina)

15 A una solución de 8 g del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil]bis(difenilfosfina) en 160 ml de cloruro de metileno secado con CaH_2 , que en un reactor provisto de agitador se ha enfriado con exclusión de la humedad a -78°C , se le añaden por goteo y con agitación 3,4 ml de BBr_3 (= 8,77 g) y se mantiene la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 1 hora. Se deja subir la temperatura en 2 horas a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 24 horas más. A continuación enfriando con hielo y agitando bien se añaden por goteo durante 1 hora un total de 50 ml de agua, seguidamente se elimina el cloruro de metileno por destilación, se añaden otros 110 ml de agua y se mantiene en agitación a 80°C durante 6 horas. Se enfría a t.amb., se filtra con succión el precipitado formado sobre un filtro de tipo frita de vidrio, se lava con 100 ml de agua y después con 200 ml de cloruro de metileno, agitando intensamente. Después de seca el producto que queda se obtienen 6,3 g (= 82 % del rendimiento teórico) del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]bis(difenil-fosfina) puro, p.f. = $236-237^\circ\text{C}$.

25 Se obtienen además de 38 mg del compuesto intermedio utilizado 123 mg del compuesto (S)-cis de la fórmula indicada anteriormente; p.f. $126^\circ\text{C}-128^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = +57,6^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3) y 118 mg del compuesto (S)-trans de la fórmula indicada anteriormente; p.f. $141^\circ\text{C}-142^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = -48,4^\circ$ (c = 1,4, CHCl_3).

Ejemplo 2

30 Obtención del óxido de cis- y trans-(S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,4-but-2-eno-dioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina)

35 Se agita intensamente a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de 0,50 g (0,76 mmoles) del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]bis(difenil-fosfina), 0,42 g (3,04 mmoles) de carbonato potásico y 10 ml de DMF. Siguiendo la agitación intensa se añaden 0,223 g (3,04 mmoles) de cloruro de alilo y se mantiene esta mezcla a 40°C durante 26 horas. A continuación se procesa la mezcla reaccionante de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1. Además de 0,136 g del óxido de diclorodihidroxibifenilfosfina empleado y 58 mg de una fracción mixta de óxidos de monoaliloxi- y bisaliloxi-diclorobisfenilbisfosfina se obtienen 0,395 g del óxido de (S)-[6,6'-bisaliloxi-5,5'-diclorobifenil-2,2'-diil]bis(difenil-fosfina) puro; p.f. $214^\circ\text{C}-215^\circ\text{C}$ (descomp.), $[\alpha]_D = -56,8^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3).

45 En atmósfera de argón, a una solución de 18 mg del catalizador de Grubbs, 1ª generación, en 40 ml de CH_2Cl_2 seco se le añade por goteo y con agitación a temperatura ambiente durante una hora 295 mg del compuesto intermedio antes descrito, disuelto en 40 ml de CH_2Cl_2 . Después se calienta esta mezcla a reflujo a 40°C durante 5 horas y se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Después se destruye el catalizador por agitación en el aire, (1 hora), se filtra la mezcla de productos resultante a través de gel de sílice y se separa por cromatografía el producto en bruto de modo similar al procedimiento del ejemplo 1.

Ejemplo de referencia 3

50 Obtención del óxido de (R)-(1,4-but-2-enodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfina)

55 Se agita intensamente a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de 4,1 g (6,99 mmoles) del óxido de (R)-(6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]bis(difenilfosfina), 3,85 g (27,96 mmoles) de carbonato potásico y 50 ml de dimetilformamida. Se sigue agitando intensamente la mezcla al tiempo que se le añaden por goteo 0,96 g (7,69 mmoles) del cis-1,1-dicloro-but-2-eno disueltos en 5,0 ml de DMF y se agita la mezcla a t.amb. durante 12 horas más y a 80°C durante 8 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra.

60 A partir del precipitado filtrado por acidificación con ácido clorhídrico 2N se recuperan 0,71 g del óxido de dihidroxibisfenilbisfosfina no reaccionado en forma pura.

65 Se concentra cuidadosamente el líquido filtrado a sequedad por calentamiento a 60°C y un vacío de 0,5 mbares, después se disuelve el residuo en 60 ml de diclorometano seco. Después de 12 horas se filtra esta solución empleando gel de sílice como auxiliar de filtración. A partir del producto sólido separado por filtración se obtienen otros 0,13 g del óxido de bisfosfina empleado.

Se concentra el líquido filtrado, se obtienen 3,41 g de un producto en bruto, que se separa por cromatografía, (gel de sílice Merck tipo 9385, eluyente: acetato de etilo/metanol/agua = 500:50:5). Se obtienen 2,76 g del producto puro de la fórmula indicada anteriormente.

5 p.f. 116°C-118°C, $[\alpha]_D = -161,1^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Ejemplo de referencia 4

10 De modo similar al ejemplo de referencia 3 se obtiene el óxido de (S)-cis-[6,6'-(1,6-hex-3-enodioxi)bifenil-2,2'-diil']-bis(difenil-fosfina).

p.f. 234°C-235°C, $[\alpha]_D = -99^\circ$ (c = 0,5, EtOH).

Ejemplo de referencia 5

15 De modo similar al ejemplo de referencia 3 se obtiene el óxido de (R)-trans-[6,6'-(1,4-but-2-enodioxi)bifenil-2,2'-diil']-bis(difenil-fosfina).

20 p.f. 192°C-194°C (descomp.), $[\alpha]_D = + 86,8^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃).

Ejemplo de referencia 6

Obtención de la (R)-cis-[6,6'-(1,4-but-2-enodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina

25 En atmósfera de argón se deposita el óxido de fosfina del ejemplo 3 (0,686 g, 1 mmol) en xileno (18 ml), a la mezcla resultante se le añaden en primer lugar la tri-(n-butil)amina (3,5 ml, 15 mmoles) y el triclorosilano (1,5 ml, 15 mmoles) y después se calienta a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar, se agita brevemente con una solución desgasificada de NaOH (del 30 %, 15 ml), se añaden 25 ml de agua desgasificada y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa 3 veces con éter de metilo y tert-butilo (10 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y después se secan con MgSO₄. Se elimina el disolvente orgánico con vacío, obteniéndose el producto en forma de polvo incoloro; rendimiento = 95 % del rendimiento teórico.

Ejemplo de referencia 7

35 Obtención de la (S)-cis-[6,6'-(1,4-hex-3-enodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina

Se reduce el óxido de fosfina del ejemplo de referencia 4 de modo totalmente similar al ejemplo de referencia 6, obteniéndose en un rendimiento del 91 %.

Ejemplo 8

Obtención de la (S)-cis-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,4-but-2-enodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina

45 Se reduce el óxido de fosfina del ejemplo 2 de modo totalmente similar al ejemplo 6, obteniéndose en un rendimiento del 94 %.

Hidrogenación enantioselectiva del acetoacetato de metilo (S1)

Ejemplo comparativo 9

55 Se depositan la (S)-cis-[6,6'-(1,4-hex-3-enodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (4,4 mg, 2 % molar), el RuCl₃ (1,4 mg, 1 % molar) y 75 mg del S1 en metanol (1,3 ml) y se calienta la mezcla a 50°C con una presión de hidrógeno de 10 bares durante 23 h. Después de este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 97,3 % ee.

Ejemplo comparativo 10

60 Se depositan la (R)-cis-[6,6'-(1,4-but-2-enodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (4,4 mg, 2 % molar), el RuCl₃ (1,4 mg, 1 % molar) y 75 mg del S1 en metanol (1,3 ml) y se calienta la mezcla a 50°C con una presión de hidrógeno de 10 bares durante 23 h. Después de este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 98,6 % ee.

Ejemplo 11

65 Se depositan la (S)-cis-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,4-but-2-enodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (4,4 mg, 2 % molar), el RuCl₃ (1,4 mg, 1 % molar) y 75 mg del S1 en metanol (1,3 ml) y se calienta la mezcla a 50°C con una presión de

hidrógeno de 10 bares durante 23 h. Después de este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 98,3 % ee.

Ejemplo 12 (comparativo)

5 Se depositan la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (4,4 mg, 2 % molar), el RuCl_3 (1,4 mg, 1 % molar) y 75 mg del S1 en metanol (1,3 ml) y se calienta la mezcla a 50°C con una presión de hidrógeno de 10 bares durante 23 h. Después de este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 96,4 % ee.

Ejemplo 13

Obtención del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxo)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina)

15 A una solución o suspensión preparada a fondo empleando un agitador intensivo de 5,0 g del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]bis(difenil)-fosfina) y de 4,2 g de carbonato potásico en 75 ml de DMF se le añaden a 22°C 1,69 g del 1,3-dibromopropano. A continuación se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 horas más y después se filtra. Se eliminan los disolventes del líquido filtrado por destilación con vacío. El óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-bis(3-bromopropoxi)bifenil-2,2'-diil]bis(difenil)-fosfina) (0,34 g) formado como producto secundario se separa por cromatografía (gel de sílice Merck tipo 9385, eluyente: acetato de etilo/hexano/metanol = 10:1:1). Después de esta cromatografía, el producto principal sigue conteniendo como impureza una pequeña cantidad del sustrato empleado. Para eliminar estas impurezas se disuelve este producto en 40 ml de DMF, se le añaden 160 mg de carbonato potásico y 0,15 ml de bromoacetato de metilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra, se eliminan los disolventes por evaporación con vacío y se separa el producto resultante por cromatografía en las mismas condiciones que las que se han indicado previamente. Se obtienen 4,0 g de producto puro de la fórmula indicada anteriormente.

20 p.f. 135°-137°C $[\alpha]_D = +151,3$ (c = 1,0, CHCl_3).

Ejemplo 14

30 Obtención del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,4-butanodioxo)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina)

A una solución o suspensión preparada a fondo empleando un agitador intensivo de 1,0 g del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]bis(difenil)-fosfina) y 0,84 g de carbonato potásico en 25 ml de DMF se le añaden a 22°C 0,329 g del 1,4-dibromobutano. A continuación se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 horas y después a 80°C durante 36 horas más. Seguidamente se filtra la mezcla de productos resultante y se elimina el disolvente del líquido filtrado por destilación con vacío. Se separa por cromatografía el producto resultante (gel de sílice Merck tipo 9385, eluyente: acetato de etilo/hexano/metanol = 75:1,5:1,0). Se obtienen 0,67 g del producto puro de la fórmula indicada anteriormente.

35 p.f. 138°-140°C, $[\alpha]_D = +15,2^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3).

40

Ejemplo 15

Obtención de los estereoisómeros del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-butanodioxo)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina)

45 Se agita intensamente a temperatura ambiente durante 12 horas una solución o suspensión de 250 mg del óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina), 210 mg de carbonato potásico y 90 mg de 1,3-dibromobutano racémico en 5,0 ml de DMF y después a 80°C durante 10 horas. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío el líquido filtrado hasta sequedad. Por cromatografía se aíslan del producto resultante dos diastereómeros puros, cada uno de ellos se ajusta a la fórmula indicada anteriormente (gel de sílice Merck tipo 9385, eluyente: acetato de etilo/hexano/metanol = 75,0:1,5:1,0).;

50 diastereómero 4A, (64 mg): p.f. 132°-135°C $[\alpha]_D = +62,4^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3).

diastereómero 4B, (42 mg): p.f. 118°-119°C $[\alpha]_D = +137,1$ (c = 1,0, CHCl_3).

Ejemplo 16

Obtención de la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,4-butanodioxo)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina

60 En atmósfera de argón se deposita el óxido de fosfina del ejemplo 14 (0,687 g, 1 mmol) en xileno (18 ml), a la mezcla resultante se le añaden en primer lugar la tri-(n-butil)amina (3,5 ml, 15 mmoles) y el triclorosilano (1,5 ml, 15 mmoles) y seguidamente se calienta a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar, se agita brevemente con una solución desgasificada de NaOH (al 30%, 14 ml), se le añaden 20 ml de agua desgasificada y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa 4 veces con éter de metilo y tert-butilo (MTBE), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con MgSO_4 . Se elimina el disolvente orgánico con vacío, obteniéndose el producto en forma de polvo incoloro.

65 Rendimiento = 97 % del rendimiento teórico; RMN- ^{31}P (161,9 MHz, CDCl_3): -13.61 ppm.

Ejemplo 17

5 Obtención de la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina

De modo exactamente similar al ejemplo 16 se obtiene el producto en un rendimiento del 98 %. RMN-P³¹ (161,9 MHz, CDCl₃): -10.91 ppm.

10 Hidrogenación enantioselectiva del cloroacetoacetato de etilo (S2) y del acetoacetato de metilo (S3)Ejemplo 18

15 Se depositan la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (3,2 mg, 0,02 % molar), el [(p-cumeno)RuCl]₂ (1,5 mg, 0,01 % molar) y 4 g de S2 en etanol (10 ml) y se calienta la mezcla a 80°C con una presión de hidrógeno de 90 bares durante 1 h. Pasado este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 96,5 % ee.

Ejemplo 19 (comparativo)

20 Se depositan la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (3,2 mg, 0,02 % molar), el [(p-cumeno)RuCl]₂ (1,5 mg, 0,01 % molar) y 4 g de S2 en etanol (10 ml) y se calienta la mezcla a 80°C con una presión de hidrógeno de 90 bares durante 1 h. Pasado este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 95,1 % ee.

25 Ejemplo 20

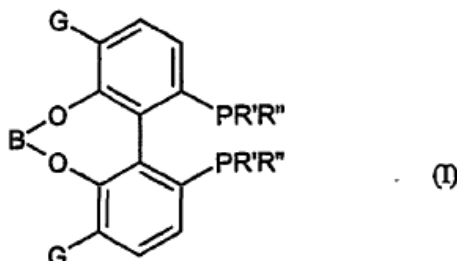
30 Se depositan la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,4-butanodioxi)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (4,4 mg, 2 % molar), el RuCl₃ (1,4 mg, 1 % molar) y 75 mg del S3 en metanol (1,3 ml) y se calienta la mezcla a 50°C con una presión de hidrógeno de 10 bares durante 5 h. Pasado este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 97,1 % ee.

Ejemplo 21 (comparativo)

35 Se depositan la (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil)-fosfina (4,4 mg, 2 % molar), el RuCl₃ (1,4 mg, 1 % molar) y 75 mg de S3 en metanol (1,3 ml) y se calienta la mezcla a 50°C con una presión de hidrógeno de 10 bares durante 5 h. Pasado este tiempo se determina una pureza enantiomérica del producto de 96,4 % ee.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I):



5 en la que: B significa un grupo bivalente de la fórmula $-(CHR^1)_n-(R^2C=CR^3)-(CHR^4)_m$, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada caso con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo, con preferencia alquilo C_1-C_6 , y n y m en cada caso con independencia entre sí significan cero o un número entero de 1 a 8, pero la suma de n y m es un valor entre 1 y 8, con preferencia 2 ó 4 y con preferencia especial 2 y además en la que:

10 G significa cloro y

R' y R'' en cada caso con independencia entre sí significan arilo o alquilo o en la que:

B significa un grupo bivalente de la fórmula $-(CHR^1)_n-(CR^2R^3)_m-(CHR^4)_o$, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada caso con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo, con preferencia alquilo C_1-C_6 , y n , m y o significan en cada caso con independencia entre sí cero o un número entero de 1 a 8, pero la suma de n , m y o será un valor de 1 a 8, con preferencia 3 ó 4, y en la que además

15 G significa cloro y

R' y R'' en cada caso con independencia entre sí significan arilo o alquilo;

dicho alquilo significa restos alquilo C_1-C_{12} lineales, ramificados, cíclicos o acíclicos, que pueden estar sin sustituir o bien sustituidos por lo menos parcialmente por flúor, cloro o arilo sin sustituir o sustituido o por alcoxi C_1-C_6 ;

20 dicho arilo significa restos carbocíclicos aromáticos de 6 a 18 átomos de carbono en su estructura o restos heteroaromáticos de 5 a 18 átomos de carbono en su estructura, en los que ninguno, uno, dos o tres átomos de carbono de la estructura pueden sustituirse en cada ciclo, pero en el conjunto de la molécula por lo menos un átomo de carbono de la estructura, por heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, azufre y oxígeno y en la que los restos carbocíclicos aromáticos o los restos heteroaromáticos pueden estar sustituidos hasta cinco veces por sustituyentes iguales o distintos, elegidos entre el grupo formado por hidroxilo libre o protegido, yodo, bromo, cloro, flúor, ciano, formilo libre o protegido, alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 y tri(alquil C_1-C_6)siloxilo.

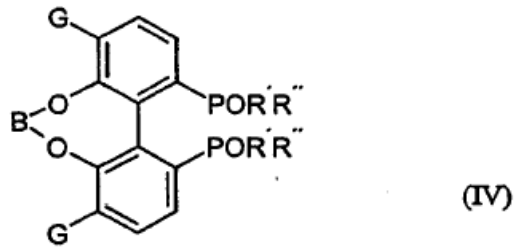
2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada caso con independencia entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o n-pentilo.

3. Compuestos según por lo menos una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados porque R' y R'' en cada caso con independencia entre sí significan alquilo C_3-C_8 o arilo C_5-C_{10} , que no está sustituido o está sustituido una o varias veces por restos que se eligen entre el grupo formado por cloro, flúor, ciano, fenilo, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 ,

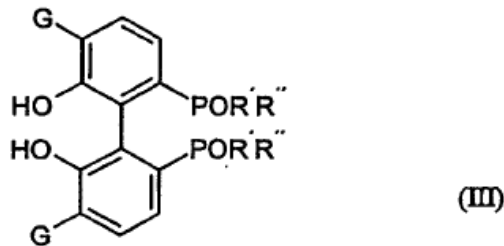
4. Compuestos según por lo menos una de las reivindicaciones 1 y 3, caracterizados porque son los siguientes:

40 la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(difenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(diclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina y la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(cis-1,4-but-2-enodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butilfenil)fosfina así como los correspondientes compuestos trans, así como la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(difenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propano-dioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(diclohexil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetilfenil)fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propano-dioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-dimetil-4-metoxifenil)-fosfina, (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-prapanodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-4-fluorfenil)fosfina así como la (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-propanodioxo)-bifenil-2,2'-diil]-bis-[(di-3,5-di-tert-butilfenil)fosfina, los estereoisómeros (R)- y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-butanodioxo)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfinas), los estereoisómeros (R) y (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-(1,3-butanodioxo)bifenil-2,2'-diil]-bis(difenil-fosfinas) y cualquier mezcla de los enantiómeros.

55 5. Procedimiento de obtención de compuestos de la fórmula (IV):



5 en la que: B, G, R' y R'' tienen los significados definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (III):



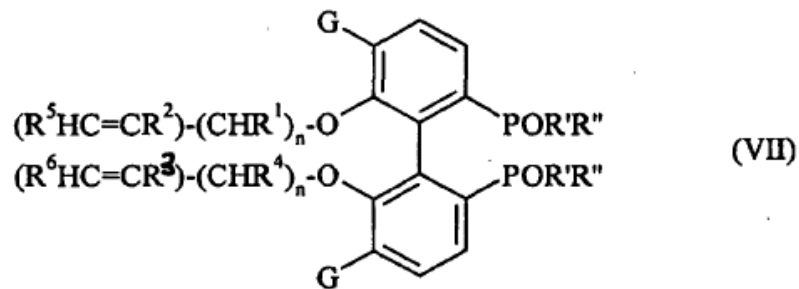
10 con un compuesto de la fórmula (VIa) o (VIb) o sucesivamente con dos compuestos distintos de las fórmulas (VIa) y (VIb)



15 en las que X^3 y X^4 significan en cada caso cloro, bromo, yodo o un sulfonato y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y

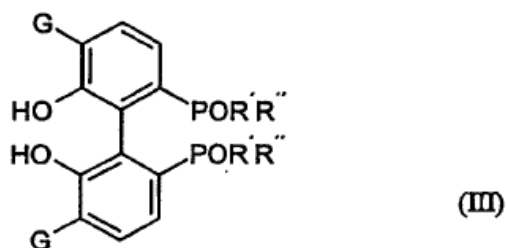
R^5 y R^6 significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , para generar los compuestos de la fórmula (VII):



20 y después se convierten los compuestos de la fórmula (VII) en presencia de un catalizador de metátesis de olefinas en los compuestos de la fórmula (IV).

25 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque los compuestos de la fórmula (VII) se reducen después a compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1.

7. Compuestos de la fórmula (VII):



en la que: G, R' y R'' tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

- 5 12. Compuesto según la reivindicación 11, caracterizado porque es el siguiente: el óxido de (S)-[5,5'-dicloro-6,6'-dihidroxibifenil-2,2'-diil]-bis(difenilfosfina).
13. Complejos de metales de transición que contienen compuestos según una o varias de las reivindicaciones de 1 a 4.
- 10 14. Catalizadores que contienen complejos de metales de transición según la reivindicación 13.
15. Procedimiento para la obtención, catalizada con metales de transición, de compuestos enriquecidos en enantiómero, caracterizado porque se realiza en presencia de catalizadores según la reivindicación 14.
- 15 16. Uso de los catalizadores según la reivindicación 14 para la hidrogenación asimétrica de enlaces C=C, de enlaces C=O o de enlaces C=N proquirales.
- 20 17. Uso de los catalizadores según la reivindicación 14 para la hidrogenación asimétrica de cetonas proquirales.