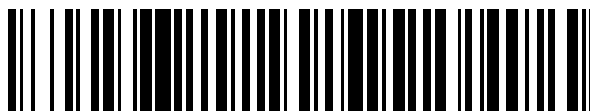


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 240**

51 Int. Cl.:

C07F 9/52 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07B 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2007** **E 07727988 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2004662**

54 Título: **Ferrocenodifosfinas**

30 Prioridad:

12.04.2006 CH 6182006

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

26.03.2014

73 Titular/es:

**SOLVIAS AG (100.0%)
KLYBECKSTRASSE 191
4057 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**CHEN, WEIPING;
SPINDLER, FELIX y
PUGIN, BENOÎT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 451 240 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

Ferrocenodifosfinas

La presente invención se refiere a ferroceno-1,1'-difosfinas que contienen un grupo fosfino secundario, sustituido con ferroceno en la posición 1 y un grupo fosfino secundario en la posición 1'; un procedimiento para prepararlos; complejos de metales de transición con estas ferrocenodifosfinas como ligandos y el uso de los complejos de metal como catalizadores homogéneos en síntesis estereoselectiva de compuestos orgánicos.

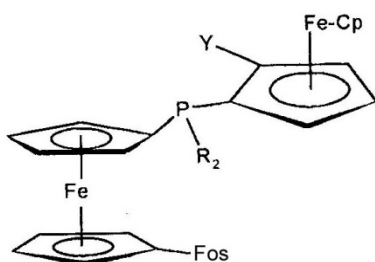
Se ha encontrado que los ligandos quirales son coadyuvantes extraordinariamente importantes para los catalizadores en catálisis estereoselectiva homogénea. Los complejos de metal por medio de los cuales no sólo se puede conseguir una actividad catalítica suficiente sino también una alta estereoselectividad son de uso práctico. Sin estas dos propiedades, no se puede conseguir extrapolación a procedimientos industriales por razones económicas.

Con frecuencia se encuentra que la actividad de dichos catalizadores es específica para sustratos particulares. Para llevar a cabo optimizaciones para sustratos particulares, es necesario por lo tanto tener un número suficiente de ligandos quirales disponibles. Hay por lo tanto una necesidad continua de más ligandos quirales eficientes que sean simples de preparar y proporcionen buenos resultados en reacciones catalíticas estereoselectivas. Los ligandos cuyas propiedades se pueden igualar para cometidos catalíticos particulares y se pueden optimizar son de interés particular. Los ligandos que se pueden construir de una manera modular son útiles en particular en la presente memoria.

El ferroceno es una cadena principal muy útil para la preparación de ligandos y se ha usado con éxito para proporcionar diferentes sustituciones con radicales fosfino secundarios. Además, han llegado a conocerse ligandos difosfina que tienen una cadena principal de ferroceno y contienen un átomo de P estereogénico; véase, por ejemplo, C. Gambs et al., Helvetica Chimica Acta Volumen 84 (2.001), páginas 3.105 a 3.126 o la patente internacional WO 2005/068477. Sin embargo, dichas difosfinas no han logrado ninguna importancia práctica puesto que la preparación de diastereómeros puros es complicada y los diastereómeros tienden con frecuencia a experimentar epimerización no deseable.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que se obtienen ferroceno-1,1'-difosfinas más estables con un átomo de P estereogénico cuando un átomo de P contiene un radical ferrocenilo que se sustituye en la posición orto relativa al enlace entre el anillo de ciclopentadienilo (anillo cp) y el átomo de P, en particular por sustituyentes que contienen al menos un átomo de carbono estereogénico. Además, se ha encontrado sorprendentemente que estas difosfinas muy modulares se pueden preparar de una manera simple y se puede optimizar para un problema catalítico determinado por variación de sustituyentes en los radicales fosfino y en el anillo Cp. También se ha encontrado sorprendentemente que los complejos con metales TM8 son muy eficaces, catalizadores homogéneos para síntesis asimétricas, en particular para hidrogenaciones de ácidos carboxílicos α,β -insaturados e indican actividades y estereoselectividades catalíticas muy altas.

La invención proporciona en primer lugar compuestos de la fórmula I en la forma de diastereómeros enantioméricamente puros o una mezcla de diastereómeros,



(I),

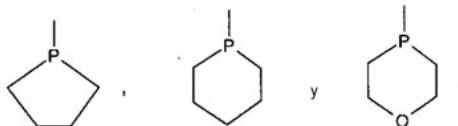
donde

R_2 es un radical seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado; cicloalquilo C_5-C_{12} o cicloalquil $(C_5-C_{12})-CH_2-$ no sustituido o sustituido con alquil C_1-C_6- o alcoxi C_1-C_6- ; arilo C_6-C_{14} ; heteroarilo C_4-C_{12} ; aralquilo C_7-C_{14} ; heteroaralquilo C_4-C_{12} o halógeno- (flúor-, cloro- o bromo-), alquil C_1-C_6- , trifluorometil-, alcoxi C_1-C_6- , trifluorometoxi-, $(C_6H_5)_3Si-$, (alquil C_1-C_{12}) $_3Si-$ o arilo C_6-C_{14} sustituido con sec-amino, heteroarilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{14} o heteroaralquilo C_4-C_{12} , donde heteroarilo y heteroaralquilo contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y -N=;

Cp es ciclopentadienilo no sustituido o alquil (C_1-C_4) -sustituido;

Y corresponde a la fórmula $-HC^*R_5-R_6$ (donde * indica el átomo asimétrico), donde R_5 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_5-C_8 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} o alcarilo C_7-C_{12} , R_6 es $-OR_7$ o

-NR₈R₉, R₇ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo o bencilo y R₈ y R₉ son idénticos o diferentes y son cada uno alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo o bencilo o R₈ y R₉ junto con el átomo de N forman un anillo de cinco a ocho miembros y Fos es P(alquil C₁-C₆)₂, -P(cicloalquil C₅-C₈)₂, -P(bicicloalquil C₇-C₈)₂, -P(o-furil)₂, -P(C₆H₅)₂, -P(1-naftil)₂, -P[2-(alquil C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[3-(alquil C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[4-(alquil C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[2-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[3-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[4-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[2-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[4-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3,5-bis(trifluorometil)C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(alquil C₁-C₆)₂C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(alcoxi C₁-C₆)₂C₆H₃]₂ o -P[3,5-bis(alquil C₁-C₆)₂-4-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₂]₂ o un radical fosfino cíclico seleccionado del grupo que consiste en:



que son no sustituidos o sustituidos una o más veces por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂), fenilo, bencilo o benciloxi o alquilideno (C₁-C₄)-dioxilo.

Los radicales hidrocarbonados R₂ pueden ser no sustituidos o sustituidos y/o contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, -N= o N(alquil C₁-C₄). Pueden contener de 1 a 22, preferiblemente de 1 a 18, en particular preferiblemente de 1 a 12 y en particular de 1 a 8, átomos de carbono y de 1 a 4 y preferiblemente 1 ó 2 de los heteroátomos mencionados. Los radicales R₂ pueden ser radicales seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado; cicloalquilo C₄-C₁₂ o cicloalquil (C₄-C₁₂)-CH₂- no sustituido o sustituido con alquil C₁-C₆- o alcoxi C₁-C₆-; arilo C₆-C₁₄; heteroarilo C₄-C₁₂; aralquilo C₇-C₁₄; heteroaralquilo C₄-C₁₂ o halógeno- (flúor-, cloro- o bromo-), alquil C₁-C₆-, trifluorometil-, alcoxi C₁-C₆-, trifluorometoxi-, (C₆H₅)₃Si-, (alquil C₁-C₁₂)₃Si- o arilo C₆-C₁₄ sustituido con sec-amino, heteroarilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₄ o heteroaralquilo C₄-C₁₂. Heteroarilo y heteroaralquilo contienen preferiblemente heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y -N=.

Ejemplos de radicales alquilo R₂, que contienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y los isómeros de pentilo y hexilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo R₂ no sustituidos o alquil-sustituidos son: ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo y etilciclohexilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo y adamantilo. Ejemplos de radicales cicloalquil (C₅-C₁₂)-CH₂- R₂ no sustituidos o alquil- o alcoxi-sustituidos son: ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclooctilmetilo, metilciclohexilmetilo y dimetilciclohexilmetilo. Ejemplos de radicales arilo y aralquilo R₂ son: fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno, bencilo y naftilmetilo. Ejemplos de radicales heteroarilo y heteroaralquilo R₂ son: furilo, tiofenilo, N-metilpirrolidinilo, piridilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, furilmetilo, tiofenilmetilo y piridilmetilo. Ejemplos de radicales arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo sustituidos R₂ son: fenilo, naftilo, bencilo, naftilmetilo, fenilmetilo, furilo, tiofenilo, benzofurilo y benzotiofenilo que son sustituidos por de 1 a 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en: metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, etoxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor o cloro. Algunos ejemplos preferidos son: 2-, 3- o 4-metilfenilo, 2,4- o 3,5-dimetilfenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 4-etilfenilo, 2- o 4-metilbencilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 2,4- o 3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-, 3- o 4-trifluorometilfenilo, 2,4- o 3,5-di(trifluorometil)fenilo, tris(trifluorometil)fenilo, 2- o 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-bis(trifluorometoxifenilo, 2- o 4-fluorfenilo, 2- o 4-clorfenilo y 3,5-dimetil-4-metoxifenilo.

En una realización preferida en particular, R₂ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₈, bicicloalquilo C₇-C₈, o-furilo, fenilo, naftilo, 2-(alquil C₁-C₆)C₆H₄, 3-(alquil C₁-C₆)C₆H₄, 4-(alquil C₁-C₆)C₆H₄, 2-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄, 3-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄, 4-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄, 2-(trifluorometil)C₆H₄, 3-(trifluorometil)C₆H₄, 4-(trifluorometil)C₆H₄, 3,5-bis(trifluorometil)C₆H₃, 3,5-bis(alquil C₁-C₆)₂C₆H₃, 3,5-bis(alcoxi C₁-C₆)₂C₆H₃ y 3,5-bis(alquil C₁-C₆)₂-4-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₂.

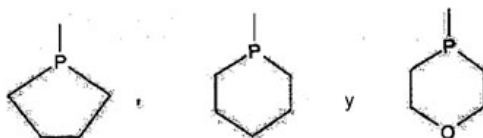
El grupo Y corresponde, a la fórmula -HC*R₅R₈ (donde * indica el átomo asimétrico), donde R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈ (ciclohexilo), arilo C₆-C₁₀ (fenilo), aralquilo C₇-C₁₂ (bencilo) o alcarilo C₇-C₁₂ (metilbencilo), R₆ es -OR₇ o -NR₈R₉, R₇ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo o bencilo y R₈ y R₉ son idénticos o diferentes y son cada uno alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo o bencilo o R₈ y R₉ junto con el átomo de N forman un anillo de cinco a ocho miembros. R₅ es preferiblemente alquilo C₁-C₄ tal como metilo, etilo, n-propilo y fenilo. R₇ es preferiblemente alquilo C₁-C₄ tal como metilo, etilo, n-propilo y n- o i-butilo. R₈ y R₉ son preferiblemente radicales idénticos y son cada uno preferiblemente alquilo C₁-C₄ tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y n- o i-butilo o juntos forman tetrametileno, pentametileno o 3-oxa-1,5-pentileno. Los grupos preferidos en particular de la fórmula -HCR₅R₆ son: 1-metoxiet-1-ilo, 1-dimetilaminoet-1-ilo y 1-(dimetilamino)-1-fenilmetilo.

Y es en particular preferiblemente un grupo -CHR₅-NR₈R₉, donde R₅ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₆, fenilo, alquilfenilo C₁-C₄ o alquilbencilo C₁-C₄ o y R₈ y R₉ son idénticos y son cada uno alquilo C₁-C₄ y preferiblemente metilo o etilo.

Cuando Y es un grupo -C*HR_a-OR_b, R_a es preferiblemente alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₆ (ciclohexilo), fenilo, bencilo o metilbencilo.

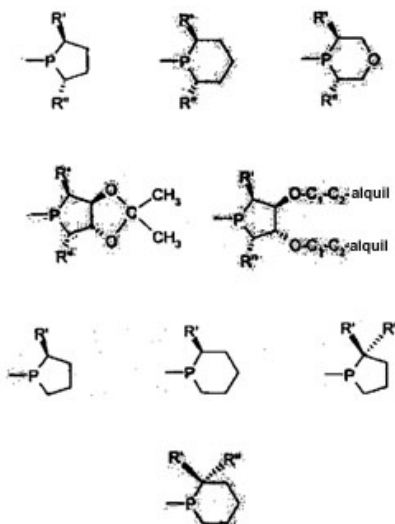
En los compuestos de la fórmula I, Fos es P(alquil C₁-C₆)₂, -P(cicloalquil C₅-C₈)₂, -P(bicicloalquil C₇-C₈)₂, -P(o-furil)₂, -P(C₆H₅)₂, -P[2-(alquil C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[3-(alquil C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[4-(alquil C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[2-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[3-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[4-(alcoxi C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[2-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[4-

(trifluorometil) C_6H_4] $_2$, -P[3,5-bis(trifluorometil) C_6H_3] $_2$, -P[3,5-bis(alquil C_1-C_6) $_2C_6H_3$] $_2$, -P[3,5-bis(alcoxi C_1-C_6) $_2C_6H_3$] $_2$ y -P[3,5-bis(alquil C_1-C_6) $_2$ -4-(alcoxi C_1-C_6) C_6H_4] $_2$ o un radical fosfino cíclico seleccionado del grupo que consiste en:



que están no sustituidos o sustituidos una o más veces por alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2 , fenilo, bencilo o benciloxi o (alquiliden C_1-C_4)dioxilo.

Algunos ejemplos específicos son: -P(CH $_3$) $_2$, -P(i-C $_3$ H $_7$) $_2$, -P(n-C $_4$ H $_9$) $_2$, -P(i-C $_4$ H $_9$) $_2$, -P(t-C $_4$ H $_9$) $_2$, -P(C $_5$ H $_9$), -P(C $_6$ H $_{11}$) $_2$, -P(norbornil) $_2$, -P(o-furil) $_2$, -P(C $_6$ H $_5$) $_2$, P[2-(metil) C_6H_4] $_2$, P[3-(metil) C_6H_4] $_2$, -P[4-(metil) C_6H_4] $_2$, -P[2-(metoxi) C_6H_4] $_2$, -P[3-(metoxi) C_6H_4] $_2$, -P[4-(metoxi) C_6H_4] $_2$, -P[3-(trifluorometil) C_6H_4] $_2$, -P[4-(trifluorometil) C_6H_4] $_2$, -P[3,5-bis(trifluorometil) C_6H_3] $_2$, -P[3,5-bis(metil) $_2C_6H_3$] $_2$, -P[3,5-bis(metoxi) $_2C_6H_3$] $_2$ y -P[3,5-bis(metil) $_2$ -4-(metoxi) C_6H_2] $_2$ y los de las fórmulas:



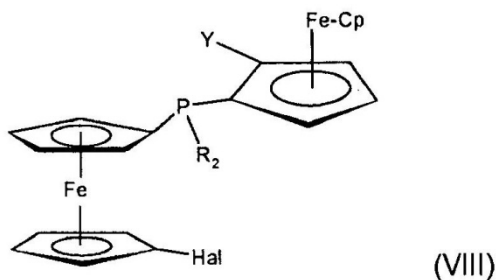
donde

R' es metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, metoximetilo, etoximetilo o benciloximetilo y

R'' tiene independientemente uno de los significados de R' pero es diferente de R'.

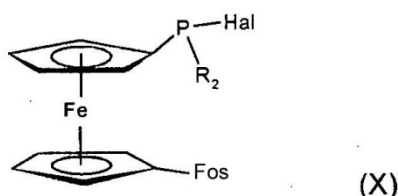
Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar de una manera simple y modular con altos rendimientos incluso como diastereómeros enantioméricamente puros. Incluso se pueden obtener compuestos intermedios como diastereómeros enantioméricamente puros, que hace más fácil la preparación de productos finales diastereoméricos puros. Es ventajoso partir de 1,1'-dihaloferroceno, que está comercialmente disponible, por ejemplo 1,1'-dibromoferroceno y en que se puede reemplazar selectivamente un halógeno por un metal usando reactivos de metalación tales como un alquililitio.

En una primera variante, el grupo R $_2$ HalP- se introduce después por reacción con R $_2$ -P(Hal) $_2$. La reacción con ferrocenos orto-metalados e Y-sustituidos conduce a un compuesto intermedio central de la fórmula VIII que se puede obtener como diastereómero puro por calentamiento y recrystalización:



donde Hal es halógeno (Cl, Br o I, preferiblemente Br). En los compuestos de la fórmula VIII, se puede introducir un grupo Fos deseado después de metalación renovada (sustitución de Hal) por reacción con halofosfinas de la fórmula Fos-Hal.

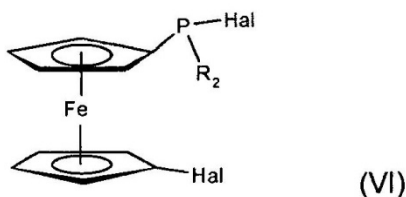
- 5 En otra variante, el grupo Fos se introduce en primer lugar por reacción con Fos-Hal y el grupo $R_2\text{HalP-}$ se introduce después por metalación y posterior reacción con $R_2\text{-P(Hal)}_2$. Esto proporciona compuestos intermedios de la fórmula X,



- 10 que reaccionan en una etapa final con ferrocenos orto-metalados e Y-sustituidos para proporcionar compuestos de la fórmula I. Las mezclas de diastereómeros obtenidas se pueden convertir en un diastereómero puro por calentamiento y recrystalización.

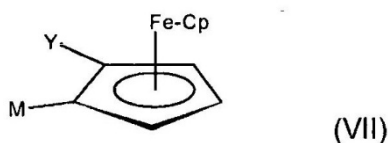
La invención proporciona además un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, que comprende las etapas:

- 15 a) metalación de un 1,1'-dihaloferroceno para proporcionar un 1-metalo-1'-haloferroceno y posterior reacción con un compuesto de la fórmula $R_2\text{-P(Hal)}_2$, donde Hal es cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula VI,

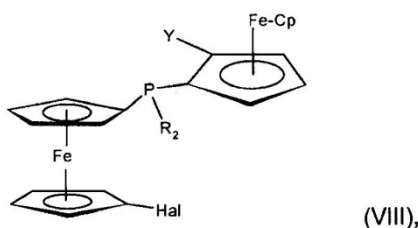


donde R_2 es como se definió anteriormente y Hal es cloro, bromo o yodo,

- b) la reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII



- 20 donde Y y Cp son como se definió anteriormente y M es Li o MgHal , donde Hal es cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula VIII,



y

- 25 c) la reacción de un compuesto de la fórmula VIII con un alquil litio y después con una halofosfina de la fórmula Fos-Hal, donde Hal es cloro, bromo o yodo, para proporcionar un compuesto de la fórmula I.

En la etapa b) del procedimiento, se obtienen mezclas de diastereómeros de los compuestos P-quirales de la

fórmula VIII. Las mezclas de diastereómeros de compuestos de la fórmula VIII como se obtienen en la etapa b) del procedimiento se pueden separar en sus diversos estereoisómeros mediante métodos conocidos, por ejemplo cromatografía.

Sin embargo, estas mezclas también se pueden convertir en diastereómeros puros de una manera sorprendentemente simple por tratamiento térmico normal y, si es apropiado, recristalización posterior. El tratamiento térmico y, si es apropiado, la recristalización es aconsejable antes de llevar a cabo la etapa c) del procedimiento de manera que se eviten etapas de purificación tales como separaciones en columnas quirales después de la etapa c) del procedimiento para producir diastereómeros puros. El tratamiento térmico puede comprender, por ejemplo, absorber el producto de reacción en un disolvente inerte y calentándolo a de 40 a 150°C, preferiblemente de 60 a 120°C, durante un periodo de minutos a horas, por ejemplo de 10 minutos a 10 horas. A continuación se mencionan disolventes adecuados.

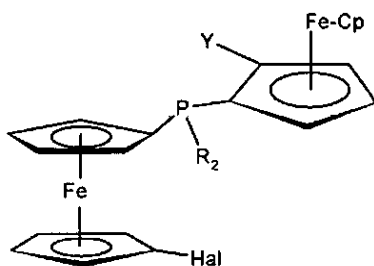
Los dihaloferrocenos y dihalofosfinas usados en la etapa a) del procedimiento son conocidos, algunos están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos análogos. Los compuestos de la fórmula VIII son conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos o análogos. Se usan ferrocenos Y-sustituídos conocidos como materiales de partida y se metalan en la posición orto. Las metalaciones de ferrocenos usando alquillitios o compuestos magnesianos de Grignard son reacciones conocidas que se describen, por ejemplo, por T. Hayashi et al., Bull. Chem. Soc Jpn. 53 (1.980), páginas 1.138 a 1.151 o en Jonathan Clayden Organolithiums: Selectivity for Synthesis (Tetrahedron Organic Chemistry Series), Pergamon Press (2.002). El alquilo en el alquillitio puede contener, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Con frecuencia se usan metillitio, s-butillitio, n-butillitio y t-butillitio. Los compuestos magnesianos de Grignard son preferiblemente compuestos de la fórmula (alquil C₁-C₄)MgX₀, donde X₀ es Cl, Br o I.

Las reacciones en las etapas a), b) y c) del procedimiento se llevan a cabo ventajosamente a bajas temperaturas, por ejemplo de 20 a -100°C, preferiblemente de 0 a -80°C. Después de adición de reactivos, la temperatura también se puede aumentar, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente bajo gases protectores inertes, por ejemplo nitrógeno o gases nobles tales como helio o argón.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en presencia de disolventes inertes. Dichos disolventes se pueden usar o solos o como una combinación de al menos dos disolventes. Son ejemplos de disolventes los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos y también éteres de cadena abierta o cíclicos. Son ejemplos específicos éter de petróleo, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, dietil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter o etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano y dioxano.

En las reacciones en las etapas a), b) y c) del procedimiento usado se hace de al menos cantidades equivalentes de los agentes reaccionantes o un exceso de un agente reaccionante de hasta 1,5 equivalentes.

La invención también proporciona los compuestos de la fórmula VIII en la forma de diastereómeros enantioméricamente puros o mezclas de diastereómeros,



(VIII)

donde

R₂ es un radical seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado; cicloalquilo C₅-C₁₂ o cicloalquil (C₅-C₁₂)-CH₂- no sustituido o sustituido con alquil C₁-C₆- o alcoxi C₁-C₆-; arilo C₆-C₁₄; heteroarilo C₄-C₁₂; aralquilo C₇-C₁₄; heteroaralquilo C₄-C₁₂ o halógeno- (flúor-, cloro- o bromo-), alquil C₁-C₆-, trifluorometil-, alcoxi C₁-C₆-, trifluorometoxi-, (C₆H₅)₃Si-, (alquil C₁-C₁₂)₃Si- o arilo C₆-C₁₄ sustituido con sec-amino, heteroarilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₄ o heteroaralquilo C₄-C₁₂, donde heteroarilo y heteroaralquilo contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y -N=;

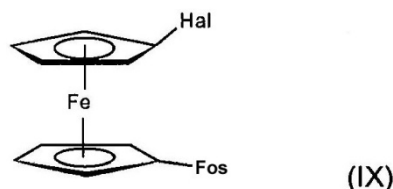
Cp es ciclopentadienilo no sustituido o alquil (C₁-C₄)-sustituido;

Y corresponde a la fórmula -HC*R₅-R₆ (donde * indica el átomo asimétrico), donde R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ o alcarilo C₇-C₁₂, R₆ es -OR₇ o -NR₈R₉, R₇ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo o bencilo y R₈ y R₉ son idénticos o diferentes y son cada uno alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo o bencilo o R₈ y R₉ junto con el átomo de N forman un anillo de cinco a ocho miembros y

Hal es cloro, bromo o yodo.

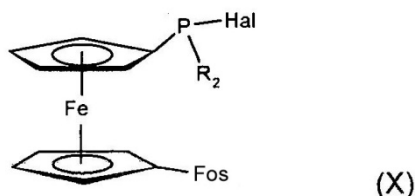
La invención proporciona además un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, que comprende las etapas:

- 5 a) metalación de un 1,1'-dihaloferroceno para formar un 1-metalo-1'-haloferroceno y posterior reacción con un compuesto de la fórmula Fos-Hal, donde halo y Hal son cada uno cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula IX



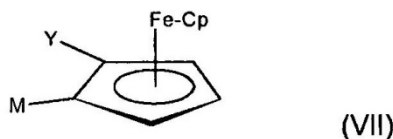
donde R₁, Fos y n son como se definió anteriormente y Hal es cloro, bromo o yodo,

- 10 b) metalación del compuesto de la fórmula IX y posterior reacción con un compuesto de la fórmula R₂-P (Hal)₂ para formar un compuesto de la fórmula X,



donde R₂, Fos y Hal son como se definió anteriormente, y

- c) la reacción de un compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula VII

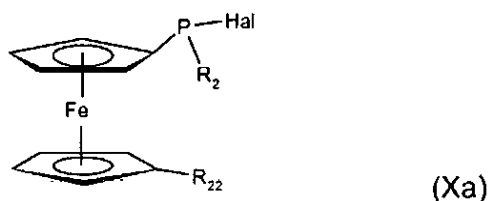


- 15 para proporcionar un compuesto de la fórmula I.
- 20 En la etapa c) del procedimiento, se obtienen mezclas de diastereómeros de los compuestos P-quirales de la fórmula VII. Se pueden separar mezclas de diastereómeros de compuestos de la fórmula VII como se obtienen en la etapa c) del procedimiento en sus diversos estereoisómeros mediante métodos conocidos, por ejemplo cromatografía.

- 25 En la etapa c) del procedimiento, se obtienen mezclas de diastereómeros de los compuestos P-quirales de la fórmula I. Estas mezclas se pueden convertir en diastereómeros puros de una manera sorprendentemente simple por tratamiento térmico normal y, si es apropiado, recristalización posterior. El tratamiento térmico y, si es apropiado, recristalización es aconsejable para preparar diastereómeros puros. El tratamiento térmico puede comprender, por ejemplo, absorber el producto de reacción en un disolvente inerte y calentarlo a de 40 a 150°C, preferiblemente de 60 a 120°C, durante un periodo de minutos a horas, por ejemplo de 10 minutos a 10 horas. Se mencionan a continuación disolventes adecuados.

El procedimiento se puede realizar en condiciones análogas a las del procedimiento descrito primero.

La invención proporciona además compuestos de la fórmula Xa,

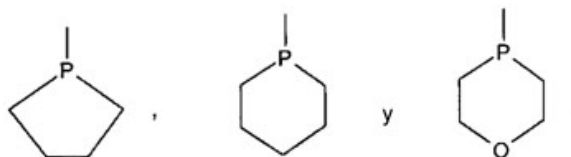


donde

- 5 R_2 es un radical seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado; cicloalquilo C_5-C_{12} o cicloalquil $(C_5-C_{12})-CH_2-$ no sustituido o sustituido con alquil C_1-C_6- o alcoxi C_1-C_6- ; arilo C_6-C_{14} ; heteroarilo C_4-C_{12} ; aralquilo C_7-C_{14} ; heteroaralquilo C_4-C_{12} o halógeno- (flúor-, cloro- o bromo-), alquil C_1-C_6- , trifluorometil-, alcoxi C_1-C_6- , trifluorometoxi-, $(C_6H_5)_3Si-$, (alquil $C_1-C_{12})_3Si-$ o arilo C_6-C_{14} sustituido con sec-amino, heteroarilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{14} o heteroaralquilo C_4-C_{12} , donde heteroarilo y heteroaralquilo contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y -N=;

R_{22} es un grupo Fos o Hal;

- 10 Fos es $P(\text{alquil } C_1-C_6)_2$, $-P(\text{cicloalquil } C_5-C_8)_2$, $-P(\text{bicicloalquil } C_7-C_8)_2$, $-P(o\text{-fural})_2$, $-P(C_6H_5)_2$, $-P(1\text{-naftil})_2$, $-P[2-(\text{alquil } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[3-(\text{alquil } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[4-(\text{alquil } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[2-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[3-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[4-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[2-(\text{trifluorometil})C_6H_4]_2$, $-P[3-(\text{trifluorometil})C_6H_4]_2$, $-P[4-(\text{trifluorometil})C_6H_4]_2$, $-P[3,5\text{-bis}(\text{trifluorometil})C_6H_3]_2$, $-P[3,5\text{-bis}(\text{alquil } C_1-C_6)_2C_6H_3]_2$, $-P[3,5\text{-bis}(\text{alcoxi } C_1-C_6)_2C_6H_3]_2$ o $-P[3,5\text{-bis}(\text{alquil } C_1-C_6)_2-4-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_2]_2$ o un radical fosfino cíclico seleccionado del grupo que consiste en:



- 15 que están no sustituidos o sustituidos una o más veces por: alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcoxi (C_1-C_4) -alquilo C_1-C_2 , fenilo, bencilo o benciloxi o alquiliden (C_1-C_4) -dioxilo y Hal es cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la fórmula Xa incluyen los compuestos de la fórmula VI y la fórmula X.

- 20 Los nuevos compuestos de la fórmula I son ligandos para complejos de metales de transición que son excelentes catalizadores o precursores catalíticos para síntesis asimétricas, por ejemplo la hidrogenación asimétrica de compuestos proquirales, insaturados, orgánicos. Si se usan compuestos orgánicos insaturados proquirales, se puede inducir un exceso muy alto de isómeros ópticos en la síntesis de compuestos orgánicos y se puede conseguir una alta conversión química en tiempos de reacción cortos. Las enantioselectividades y las actividades catalíticas que se pueden conseguir son excelentes. Además, también se pueden usar dichos ligandos en otras reacciones de
- 25 adición o ciclación asimétricas.

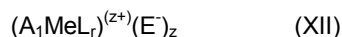
La invención proporciona además complejos de metales seleccionados del grupo de metales de transición, por ejemplo metales TM8, con uno de los compuestos de la fórmula I como ligando. Para los fines de la invención, los metales de transición son metales de los grupos de transición de la Tabla Periódica de los Elementos.

- 30 Posibles metales son, por ejemplo, Cu, Ag, Au, Ni, Co, Rh, Pd, Ir, Ru y Pt. Metales preferidos son rodio e iridio y también rutenio, platino y paladio.

Metales preferidos en particular son rutenio, rodio e iridio.

Los complejos de metal pueden contener, dependiendo del número de oxidación e índice de coordinación del átomo de metal, además ligandos y/o aniones. También son posibles complejos de metal catiónicos. Dichos complejos de metal análogos y su preparación se describen extensamente en la bibliografía.

- 35 Los complejos de metal pueden corresponder, por ejemplo, a las fórmulas generales. XI y XII,



donde A_1 es uno de los compuestos de la fórmula I,

L representa ligandos aniónicos o no iónicos, monodentados idénticos o diferentes o L representa ligandos aniónicos o no iónicos, bidentados idénticos o diferentes;

r es 2, 3 ó 4 cuando L es un ligando monodentado o r es 1 ó 2 cuando L es un ligando bidentado; z es 1, 2 ó 3;

5 Me es un metal seleccionado del grupo que consiste en Rh, Ir y Ru; donde el metal presenta los estados de oxidación 0, 1, 2, 3 ó 4;

E es el anión de un oxoácido o ácido complejo y

los ligandos aniónicos equilibran la carga de los estados de oxidación 1, 2, 3 ó 4 del metal.

Las preferencias y realizaciones ya descritas se aplican a los compuestos de la fórmula I.

10 Se pueden seleccionar ligandos no iónicos monodentados, por ejemplo, del grupo que consiste en: olefinas (por ejemplo etileno, propileno), disolventes de solvatación (nitrilos, éteres lineales o cíclicos, amidas y lactamas no alquiladas o N-alquiladas, aminas, fosfinas, alcoholes, ésteres carboxílicos, ésteres sulfónicos), monóxido de nitrógeno y monóxido de carbono.

Ligandos aniónicos polidentados adecuados son, por ejemplo, alilos (alilo, 2-metalilo) o 1,3-dicetocompuestos desprotonados tales como acetilacetato.

15 Se pueden seleccionar ligandos aniónicos monodentados, por ejemplo, del grupo que consiste en: haluros (F, Cl, Br, I), pseudohaluros (cianuro, cianato, isocianato) y aniones de ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos (carbonato, formiato, acetato, propionato, metilsulfonato, trifluorometilsulfonato, fenilsulfonato, tosilato).

20 Se pueden seleccionar ligandos no iónicos bidentados, por ejemplo, del grupo que consiste en: diolefinas lineales o cíclicas (por ejemplo hexadieno, ciclooctadieno, norbornadieno), dinitrilos (malononitrilo), diamidas carboxílicas no alquiladas o N-alquiladas, diaminas, difosfinas, dioles, diésteres de ácidos dicarboxílicos y diésteres de ácidos disulfónicos.

Se pueden seleccionar ligandos aniónicos bidentados, por ejemplo, del grupo que consiste en: aniones de ácidos dicarboxílicos, ácidos disulfónicos y ácidos difosfónicos (por ejemplo de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido metilenodisulfónico y ácido metileno-difosfónico).

25 Los complejos de metal preferidos también incluyen aquéllos en que E es: Cl^- , Br^- , I^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3\text{C}^-$, tetraarilboratos tales como $\text{B}(\text{fenil})_4^-$, $\text{B}[\text{bis}(3,5\text{-trifluorometil})\text{fenil}]_4^-$, $\text{B}[\text{bis}(3,5\text{-dimetil})\text{fenil}]_4^-$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ y $\text{B}(4\text{-metilfenil})_4^-$, BF_4^- , PF_6^- , SbCl_6^- , AsF_6^- o SbF_6^- .

Los complejos de metal preferidos en particular que son adecuados en particular para hidrogenaciones corresponden a las fórmulas XIII y XIV,

30 $[\text{A}_1\text{Me}_2\text{Y}_1\text{Z}] \quad (\text{XIII}),$

$[\text{A}_1\text{Me}_2\text{Y}_1] + \text{E}_1^- \quad (\text{XIV})$

donde

A_1 es uno de los compuestos de la fórmula I;

Me_2 es rodio o iridio;

35 Y_1 es dos olefinas o un dieno;

Z es Cl, Br o I y

E_1^- es el anión de un oxoácido o ácido complejo.

Las realizaciones y preferencias se aplican a los compuestos de la fórmula I.

40 Un ligando Y_1 olefínico puede ser una olefina $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, preferiblemente $\text{C}_2\text{-C}_6$ y en particular preferiblemente $\text{C}_2\text{-C}_4$. Son ejemplos propeno, 1-buteno y en particular etileno. Un dieno puede contener de 5 a 12 y preferiblemente de 5 a 8 átomos de carbono y puede ser un dieno de cadena abierta, cíclico o policíclico. Los dos grupos olefínicos del dieno están preferiblemente unidos por uno o dos grupos CH_2 .

45 Son ejemplos 1,4-pentadieno, ciclopentadieno, 1,5-hexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,4- o 1,5-heptadieno, 1,4- o 1,5-cicloheptadieno, 1,4- o 1,5-octadieno, 1,4- o 1,5-ciclooctadieno y norbornadieno. Y es preferiblemente dos etilenos o 1,5-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno.

En la fórmula XIII, Z es preferiblemente Cl o Br. Ejemplos de E_1 son BF_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , $\text{B}(\text{fenil})_4^-$,

$B[\text{bis}(3,5\text{-trifluorometil})\text{fenil}]_4^-, \text{PF}_6^-, \text{SbCl}_6^-, \text{AsF}_6^- \text{ o } \text{SbF}_6^-$.

Los complejos de metal de la invención se preparan por métodos conocidos de la bibliografía (véanse también las patentes de EE.UU. A-5.371.256, A-5.446.844, A-5.583.241 y E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis I a III, Springer Verlag, Berlín, 1.999 y referencias citadas en la misma).

- 5 Los complejos de metal de la invención son catalizadores o precursores catalíticos homogéneos que se pueden activar en las condiciones de reacción, que se pueden usar para reacciones de adición asimétricas sobre compuestos proquirales, insaturados, orgánicos.

Los complejos de metal se pueden usar, por ejemplo, por hidrogenación asimétrica (adición de hidrógeno) de compuestos proquirales que tienen dobles enlaces carbono/carbono o carbono/heteroátomo. Se describen tales hidrogenaciones usando complejos de metal homogéneos solubles, por ejemplo, en Pure and Appl. Chem., Vol. 68, N° 1, páginas 131-138, (1.996). Los compuestos insaturados preferidos que se tienen que hidrogenar contienen los grupos C=C, C=N y/o C=O. Según la invención, los complejos de metal de rutenio, rodio e iridio se usan preferiblemente para la hidrogenación.

- 15 La invención proporciona además el uso de los complejos de metal de la invención como catalizadores homogéneos para preparar compuestos orgánicos quirales, preferiblemente para la adición asimétrica de hidrógeno sobre un doble enlace carbono/carbono o carbono/heteroátomo en compuestos orgánicos proquirales.

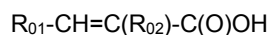
La invención proporciona además el uso de los complejos de metal de la invención como catalizadores homogéneos para preparar compuestos orgánicos quirales, preferiblemente para la adición asimétrica de hidrógeno sobre un doble enlace carbono/carbono o carbono/heteroátomo en compuestos proquirales orgánicos, en presencia de ácidos.

Un aspecto más de la invención es un procedimiento para preparar compuestos orgánicos quirales por adición asimétrica de hidrógeno sobre un doble enlace carbono/carbono o carbono/heteroátomo en compuestos proquirales orgánicos en presencia de un catalizador, que se caracteriza por que la reacción de adición se realiza en presencia de cantidades catalíticas de al menos un complejo de metal según la invención.

- 25 Un aspecto más de la invención es el uso de complejos de metal en presencia de ácidos o el procedimiento en condiciones neutras o ácidas, preferiblemente con adición de ácido, en presencia de complejos metal, en el caso de que los complejos de metal corresponden a los de las patentes internacionales WO 2006/075166 o WO 02/02578 y las realizaciones y preferencias descritas anteriormente y a continuación se aplican de otro modo de manera análoga. Se proporciona preferencia particular a los correspondientes complejos Rh. Se proporciona más preferencia particular a los complejos de metal que tienen compuestos de la fórmula general como se describe con más detalle en la página 4ff de la patente internacional WO 2006/075166 y compuestos ligandos adicionales descritos como se prefiere en la patente internacional WO 2006/075166 como ligandos; muy en particular preferiblemente el compuesto 1,1'-bis[($\text{S}_P, \text{R}_C, \text{S}_{Fe}$)(1-N,N-dimetilamino)etilferrocenil]fenil-fosfino]ferroceno. Se proporciona preferencia particular adicional a los complejos de metal con compuestos de la fórmula (Ib) o (Ic) general como se describe con más detalle en las páginas 2ff de la patente internacional WO 02/02578 y los compuestos ligando adicionales descritos como se prefiere en la patente internacional WO 02/02578 como ligandos; muy en particular preferiblemente el compuesto (R_C, R_P)-1-{1-[bis(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfino]etil}-2-(2-difenilfosfinofenil)ferroceno.

Los compuestos insaturados proquirales preferidos que se tienen que hidrogenar pueden contener uno o más grupos C=C, C=N y/o C=O idénticos o diferentes en compuestos orgánicos de cadena abierta o cíclicos, en el caso de que los grupos C=C, C=N y/o C=O puedan ser parte de un sistema de anillos o ser grupos exocíclicos. Los compuestos insaturados proquirales pueden ser alquenos, cicloalquenos, heterocicloalquenos y también cetonas de cadena abierta o cíclicas, α, β -dicetonas, ácidos α - o β -cetocarboxílicos y también sus ésteres y amidas, α, β -cetoacetales o -cetocetales, cetiminas, cetidrazonas, α -ceto- β -oximas, ácidos α, β -amino-carboxílicos insaturados, ácidos carboxílicos α, β -insaturados sustituidos y éteres de enol sustituidos.

Algunos ejemplos de compuestos orgánicos insaturados son: acetofenona, 4-metoxi-acetofenona, 4-trifluorometilacetofenona, 4-nitroacetofenona, 2-cloroacetofenona, que corresponden a acetofenornebencilinas no sustituidas o N-sustituidas, benzociclohexanona o benzociclopentanona no sustituida o sustituida y correspondientes iminas, iminas del grupo que consiste en tetrahidroquinolina no sustituida o sustituida, tetrahidropiridina y dihidropirrol y ácidos carboxílicos insaturados, ésteres, amidas y sales, por ejemplo α - y, si es apropiado, ácidos acrílicos o ácidos crotonícos β -sustituidos. Los ácidos carboxílicos pueden ser ácidos de la fórmula



y también sus sales, ésteres y amidas, donde R_{01} es un radical hidrocarbonado sustituido o no sustituido ligado por un átomo de carbono y R_{02} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ lineal o ramificado; cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ no sustituido o sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ no sustituido o sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ no sustituido o sustituido, hidroxi/alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{18}$)-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o amino protegido (por ejemplo acetilamino).

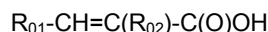
Los radicales R_{01} y $-R_{02}$ pueden estar sustituidos una o más veces por sustituyentes idénticos o diferentes, por ejemplo por hidroxilo no protegido o protegido, tiol o amino, CN, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi (C_1-C_6) -alcoxi (C_1-C_4) , arilo C_6-C_{10} (preferiblemente fenilo), heteroarilo, grupos éster o grupos amido.

Los radicales hidrocarbonados R_{01} pueden estar no sustituidos o sustituidos y/o contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, -N=, -NH- o N(alquil C_1-C_4). Los radicales hidrocarbonados alifáticos pueden contener de 1 a 30, preferiblemente de 1 a 22, en particular preferiblemente de 1 a 18 y muy en particular preferiblemente de 1 a 12, átomos de carbono y también de 0 a 4, preferiblemente 0, 1 ó 2, de los heteroátomos mencionados. Los radicales hidrocarbonados aromáticos y heteroaromáticos pueden contener de 3 a 22, preferiblemente de 3 a 18, en particular preferiblemente de 4 a 14 y muy en particular preferiblemente de 4 a 10, átomos de carbono y también de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, de los heteroátomos mencionados.

Se han proporcionado anteriormente ejemplos y realizaciones preferidas de radicales hidrocarbonados para los radicales R_2 y R_3 y también se aplica a R_{01} y R_{02} .

R_{01} es preferiblemente arilo C_6-C_{14} o heteroarilo C_3-C_{14} mononuclear o polinuclear (por ejemplo de 2 a 4 anillos) con heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: O, S, -N=, -NH- o N(alquil C_1-C_4) y puede estar sustituido, por ejemplo por hidroxilo no protegido o protegido, tiol o amino, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi (C_1-C_6) -alcoxi (C_1-C_4) , grupos éster o grupos amido. Arilo y heteroarilo pueden proceder, por ejemplo, de benceno, naftaleno, indano, antraceno, fenantreno, fluoreno, tiofeno, furano, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, benzotiofeno, benzofurano, indol, isoindol y quinolina.

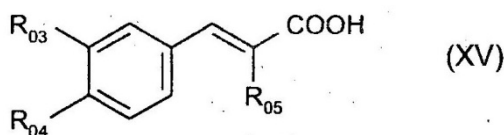
Algunos ejemplos de compuestos orgánicos insaturados son: acetofenona, 4-metoxi-acetofenona, 4-trifluorometilacetofenona, 4-nitroacetofenona, 2-cloroacetofenona, correspondientes acetofenonabenciliminas no sustituidas o N-sustituidas, benzociclohexanona o benzociclopentanona no sustituida o sustituida y correspondientes iminas, iminas del grupo que consiste en: tetrahidroquinolina no sustituida o sustituida, tetrahidropiridina y dihidropirrol y ácidos carboxílicos insaturados, ésteres, amidas y sales, por ejemplo α - y, si es apropiado, ácidos acrílicos o ácidos crotonícos β -sustituidos. Ácidos carboxílicos preferidos son ácidos de la fórmula:



y también sus sales, ésteres y amidas, donde R_{01} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 sustituido por de 1 a 4 radicales alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi (C_1-C_6) -alcoxi (C_1-C_4) o arilo C_6-C_{10} no sustituido (preferiblemente fenilo) o heteroarilo o arilo C_6-C_{10} (preferiblemente fenilo) o heteroarilo sustituido por de 1 a 4 radicales alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi (C_1-C_6) -alcoxi (C_1-C_4) y R_{02} es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (por ejemplo isopropilo), ciclopentilo no sustituido, ciclohexilo o fenilo o ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo sustituido como se definió anteriormente o amino protegido (por ejemplo, acetilamino).

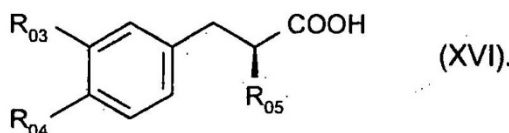
Sorprendentemente se ha encontrado que, en la hidrogenación de ácidos carboxílicos de la fórmula XV usando complejos de rodio y ligandos de la fórmula I como catalizadores, rendimientos ópticos bastante destacados de por encima de 97% de ee (ee equivale a exceso enantiomérico) y, además, incluso a una relación alta de sustrato a catalizador de 5.000 y por encima, se puede conseguir conversión completa dentro de tiempos de reacción cortos, es decir, se observa una alta actividad catalítica. La hidrogenación de ácidos carboxílicos de la fórmula XV usando complejos de metal de ligandos bidentados quirales se describe en la patente internacional WO 2002/02500 A1.

Una realización preferida en particular del procedimiento de la invención se caracteriza por que los compuestos de la fórmula XV,



donde

R_{03} y R_{04} son cada uno, independientemente entre sí, H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi (C_1-C_6) -alquilo C_1-C_6 o alcoxi (C_1-C_6) -alquilo C_1-C_6 y R_{05} es alquilo C_1-C_6 , se hidrogenan mediante hidrógeno en presencia de complejos de rodio con ligandos de la fórmula I como catalizadores para proporcionar compuestos de la fórmula XVI



R₀₃ es preferiblemente metoxipropiloxi, R₀₄ es preferiblemente metoxi y R₀₅ es preferiblemente isopropilo.

El procedimiento de la invención se puede realizar a temperaturas bajas o elevadas, por ejemplo temperaturas de desde -20 a 150°C, preferiblemente de -10 a 100°C y en particular preferiblemente de 10 a 80°C. Los rendimientos ópticos son mejores en general a una temperatura relativamente baja que a mayores temperaturas.

- 5 El procedimiento de la invención se puede realizar a presión atmosférica o presión superatmosférica. La presión puede ser, por ejemplo, de 10^5 a 2×10^7 Pa (pascal). Se pueden realizar hidrogenaciones a presión atmosférica o a presión superatmosférica.

10 Los catalizadores se usan preferiblemente en cantidades de desde 0,0001 a 10% en moles, en particular preferiblemente de 0,001 a 10% en moles y muy en particular preferiblemente de 0,01 a 5% en moles, basado en el compuesto que se tiene que hidrogenar.

15 La preparación de los ligandos y catalizadores y también la hidrogenación se pueden realizar sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte, siendo posible usar un disolvente o mezclas de disolventes. Son disolventes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos (pentano, hexano, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados alifáticos (cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano y tetracloroetano), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo), éteres (dietil éter, dibutil éter, t-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dietilenglicol monometil o monoetil éter), cetonas (acetona, metil isobutil cetona), ésteres carboxílicos y lactonas (acetato de etilo o metilo, valerolactona), lactamas N-sustituidas (N-metilpirrolidona), carboxamidas (dimetilacetamida, dimetilformamida), ureas acíclicas (dimetilimidazolina) y sulfóxidos y sulfonas (dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, tetrametilsulfóxido, tetrametilsulfona) y alcoholes (metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter) y agua. Los disolventes se pueden usar solos o como una mezcla de al menos dos disolventes.

25 La reacción se puede realizar en presencia de cocatalizadores, por ejemplo haluros de amonio cuaternarios (yoduro de tetrabutilamonio) y/o en presencia de ácidos próticos, por ejemplo ácidos minerales (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. A-5.583.241 y la patente europea EP-A-0 691 949). La presencia de alcoholes fluorados tales como 1,1,1-trifluoroetanol o de bases (aminas, hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metal alcalino) puede activar asimismo la reacción catalítica.

30 Un aspecto más de la invención es un procedimiento para preparar compuestos orgánicos quirales por adición asimétrica de hidrógeno sobre un doble enlace carbono/carbono o carbono/heteroátomo en compuestos proquirales orgánicos en presencia de un catalizador, que se caracteriza por que la reacción de adición se realiza en presencia de cantidades catalíticas de al menos un complejo de metal según la invención y en condiciones neutras o ácidas. Para los fines de la presente invención, condiciones neutras a ácidas significa la ausencia de componentes básicos y en particular preferiblemente adición de un ácido.

Son ácidos adecuados, por ejemplo:

35 a) ácidos orgánicos: ácidos carboxílicos alifáticos (lineales, ramificados o cíclicos) o aromáticos, no halogenados o halogenados (fluorados o clorados), ácidos sulfónicos y ácidos fosfóricos (V) que tienen preferiblemente 1-20 átomos de carbono, en particular preferiblemente 1-12 átomos de carbono, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-, i-butírico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido cloroacético, ácido fluoroacético, ácido dicloroacético y ácido difluoroacético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético, ácido perfluorobutírico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorobencenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácidos fosfónicos y ácidos fosforosos y

b) ácidos inorgánicos tales como HCl (acuoso); ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HF, HBF₄, HI, HBr, ácidos sólidos tales como resinas de intercambio iónico.

45 El ácido se añade preferiblemente en una cantidad de 1-1.000.000 equivalentes de ácido por equivalente de catalizador; preferiblemente 1-10.000 equivalentes, en particular preferiblemente 10-1.000 equivalentes.

En procedimientos realizados en condiciones neutras a ácidas, preferiblemente debido a una adición de ácido, se observa sorprendentemente un aumento en los rendimientos ópticos.

50 Los complejos de metal usados como catalizadores se pueden añadir como compuestos aislados, preparados por separado o bien se pueden formar in situ previamente a la reacción y mezclar después con el sustrato que se tiene que hidrogenar. Puede ser ventajoso añadir ligandos adicionales en la reacción usando complejos de metal aislados o usar un exceso de ligandos en la preparación in-situ. El exceso puede ser, por ejemplo, hasta 6 moles y preferiblemente hasta 2 moles, basado en el compuesto de metal usado para la preparación.

55 El procedimiento de la invención se lleva a cabo en general poniendo el catalizador en un recipiente de reacción y añadiendo después el sustrato, si es apropiado coadyuvantes de reacción y el compuesto que se tiene que añadir y

con posterioridad empezando la reacción. Los compuestos gaseosos que se tienen que añadir, por ejemplo hidrógeno o amoníaco, se introducen ventajosamente a presión. El procedimiento se puede realizar de manera continua o en forma discontinua en diversos tipos de reactor.

- 5 Los compuestos orgánicos quirales según la invención son sustancias activas o compuestos intermedios para preparar dichas sustancias, en particular en la producción de sabores y fragancias, productos farmacéuticos y agroquímicos.

Las indicaciones proporcionadas anteriormente o a continuación con respecto a un intervalo de valores, por ejemplo "1-20 átomos de carbono", incluyen en cada caso los valores extremos mencionados, es decir, un átomo de carbono y 20 átomos de carbono.

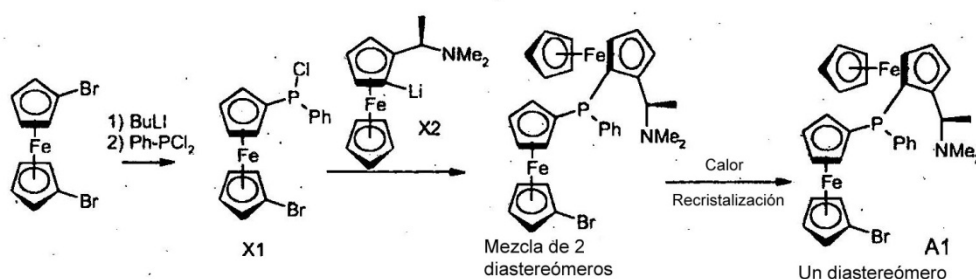
- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

A) Preparación de compuestos intermedios.

Todas las manipulaciones se realizaron en gas inerte (argón).

Abreviaturas: THF = tetrahidrofurano; TBME= terc-butil éter; n-BuLi: butillitio; s-BuLi= sec-butillitio; t-BuLi= terc-butillitio; DE= dietil éter; Hep= heptano; AE= acetato de etilo; MeOH= metanol; TMEDA= N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina; NEt₃= trietilamina.

- 15 Ejemplo A1: Preparación de (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenil-fosfino-1'-bromoferroceno de la fórmula (A1) [Ph = fenilo; Me = metilo]



- 20 a) Preparación de 1-fenilclorofosfina-1'-bromoferroceno (X1)

Se añadieron gota a gota 14,5 ml (23,2 mmoles) de n-BuLi (1,6 M en hexano) a una disolución de 8 g (23,2 mmoles) de 1,1'-dibromoferroceno en 30 ml de THF a una temperatura de < -30°C. Se agita la mezcla durante unos 30 minutos adicionales a esta temperatura. Después se enfría a -78°C y se añaden gota a gota 3,15 ml (23,2 mmoles) de fenilclorofosfina a tal velocidad que la temperatura no excede de -60°C. Después de agitar la mezcla a -78°C durante unos 10 minutos más, se deja subir la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante otra hora. Esto proporciona una suspensión de la monoclorofosfina X1.

- 25

b) Preparación de A1 (mezcla de diastereómeros)

Se añaden gota a gota 15,5 ml (23,2 mmoles) de t-BuLi (1,5 M en pentano) a una disolución de 5,98 g (23,2 mmoles) de (R)-1-dimetilamino-1-ferroceniletano en 40 ml de dietil éter (DE) a <-10°C. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante otras 1,5 horas. Esto proporciona una disolución del compuesto X2 que se añade por una cánula a una suspensión enfriada de la monoclorofosfina X1 a tal velocidad que la temperatura no excede de -30°C. Después de agitar la mezcla a -30°C durante unos 10 minutos más, se deja aumentar la temperatura a 0°C y se agita la mezcla durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla con 20 ml de agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. La purificación cromatográfica (gel de sílice 60; eluyente = heptano/acetato de etilo (AE)/NEt₃(Net₃) 85:10:5) proporciona 11,39 g del producto deseado como una mezcla de 2 diastereómeros.

- 35

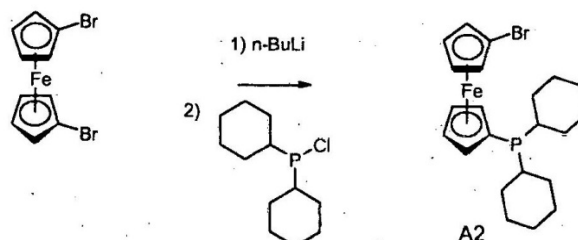
c) Preparación de A1 (un diastereómero)

El producto obtenido como se describe en la etapa b) del procedimiento se disolvió en 50 ml de tolueno y se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante 4 horas. Después de separar por destilación el tolueno, se cristalizó el residuo en etanol. Esto proporciona el compuesto A1 como diastereómero puro en la forma de cristales amarillos con un rendimiento de 59% del teórico. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,06 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,43 (s, 6H), 3,71 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,95 (s, 5H), 3,96 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,15 (a s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,36

- 40

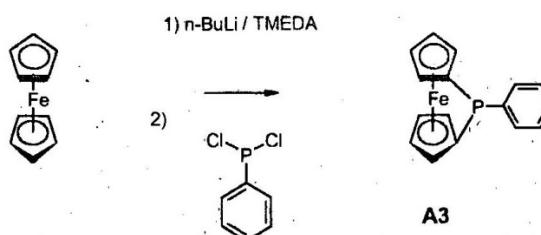
(m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), RMN de ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3): δ -35,0 (s).

Ejemplo A2: Preparación de 1-diciclohexilfosfino-1'-bromoferroceno de la fórmula (A2).



Se añaden gota a gota 120 ml (0,3 moles) de n-BuLi (2,5 M en hexano) a una disolución de 103 g (0,3 moles) de 1,1'-dibromoferroceno en 300 ml de THF a una temperatura de $< -30^\circ\text{C}$. Se agita la mezcla a esta temperatura durante unas 1,5 horas más. Después se deja enfriar a -50°C y se añaden gota a gota 66,2 ml (0,3 moles) de cloruro de diciclohexilfosfina a tal velocidad que la temperatura no excede de -45°C . Después de agitar la mezcla durante unos 10 minutos más, se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante otra hora. Después de adición de 150 ml de agua, se agita la mezcla de reacción con hexano. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. Se cristalizó el residuo en etanol. El producto A2 se obtiene con un rendimiento de 84% (sólido amarillo). RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 1,20~2,11 (m, 22H), 3,97 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,41 (m, 2H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -8,3 (s).

Ejemplo A3: Preparación de 1,1'-(ferrocenodiil)fenilfosfina de la fórmula (A3)

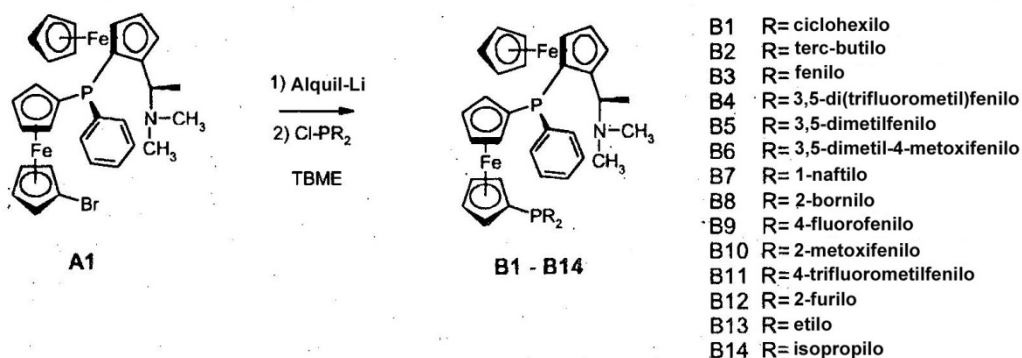


Se añaden 88 ml (0,22 moles) de n-BuLi (2,5 M en hexano) a una suspensión de 18,3 g (0,1 moles) de ferroceno y 30,2 ml (0,2 moles) de TMEDA en 500 ml de hexano. La mezcla se agita con posterioridad a 50°C durante 2 horas. Después se enfría a -78°C y se añaden 14,9 ml (0,11 moles) de fenildiclorofosfina a tal velocidad que la temperatura no excede de -60°C . Después de la adición, se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante una hora más. Después se añaden 5 ml de agua y se filtra la mezcla. Se lava el líquido filtrado con agua y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. El volumen de la fase orgánica se reduce a aproximadamente 100 ml separando por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. El enfriamiento a -30°C proporciona el producto A3 como cristales rojos (rendimiento: 55%). RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 4,29 (m, 4H), 4,40 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,71 (m, 2H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ 12,9 (s).

B) Preparación de difosfinas

Ejemplos B1-B14: Preparación de los compuestos de difosfina de la fórmula B1 a B14 de $(\text{R}_\text{C}, \text{S}_{\text{Fc}}, \text{S}_\text{P})$ -1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-bromoferroceno de la fórmula (A1).

Esquema general de síntesis:



- 5 Método sintético general para la preparación de los compuestos B1-B14. Los detalles específicos teniendo en cuenta los respectivos ejemplos se resumen en la siguiente tabla:

Se añaden gota a gota 1,1 mmoles de n-BuLi (1,6 M en hexano) o s-BuLi (1,3 M en ciclohexano) a una disolución de 1 mmol del compuesto A1 en de 3 a 5 ml de terc-butil metil éter (TBME) a una temperatura de desde -5°C a 0°C. La temperatura se mantiene a 0°C, se agita la mezcla durante una hora más y se añaden después 1,1 mmoles de la clorofosfina ClPR₂. Se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente, se agita la mezcla de reacción durante una hora más y después se mezcla con 5 ml de una disolución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. La purificación cromatográfica (gel de sílice 60; eluyente = véase la tabla) y, si se requiere, cristalización en metanol proporciona los compuestos B1-B14 como diastereómeros puros.

10

Ejemplo	Alquil-ilitio	CI-PR ₂ R:	Cromatografía, Eluyente	Cristalización	Rendimiento	Aspecto	Comentario
B1	S-BuLi	Ciclohexilo	Hep/EA/NEt ₃ 85:10:5	en MeOH	95%	sólido naranja	
B2	S-BuLi	terc-Butilo	Purificación no necesaria	-	Cuantitativo	sólido naranja	(a)
B3	n-BuLi	Fenilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	82%	sólido naranja	
B4	n-BuLi	3,5-Di(trifluoro-metil)fenilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	86%	sólido naranja	
B5	n-BuLi	3,5-Dimetil-fenilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	48%	sólido naranja	
B6	n-BuLi	3,5-Dimetil-4-metoxifenilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	92%	sólido naranja	
B7	n-BuLi	1-Naftilo	Hep/EA/NEt ₃ 85:10:5	en MeOH	88%	sólido naranja	
B8	n-BuLi	2-Bornilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	89%	sólido naranja	(b)
B9	n-BuLi	4-Fluorofenilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	93%	sólido naranja	
B10	n-BuLi	2-Metoxi-fenilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	23%	sólido naranja	
B11	n-BuLi	4-Trifluorometilfenilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	54%	sólido naranja	
B12	n-BuLi	2-Furilo	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	en MeOH	83%	sólido naranja	
B13	S-BuLi	Etilo	Hex/EA 5:1 1% NEt ₃	en MeOH	91%	aceite naranja	
B14	S-BuLi	Isopropilo	Hex/EA 5:1 1% NEt ₃	en MeOH	95%	aceite naranja	

(a) Después de adición de cloruro de di-*t*-butilfosfina, se agita adicionalmente la mezcla de reacción a 50°C durante una hora antes de adición de la disolución de NaHCO₃. (b) El cloruro de bis(2-bornil)fosfina se usa como una mezcla de diversos diastereómeros.

Datos de RMN para los compuestos B1 a B14:

Compuesto B1: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-d ciclohexilfosfinoferroceno (B1):

5 RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆): δ 1,15 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,77 (s, 6H), 1,25~2,28 (m, 22H), 4,01 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,14 (s, 5H), 4,20 (a s, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), RMN de ³¹P (121,5 MHz, C₆D₆): δ -35,6 (s); -7,5 (s).

Compuesto B2: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-di-terc-butilfosfinoferroceno (B2):

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07 (s, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,15 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 3,72 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,02 (s, 5H), 4,03 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 4,21 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), RMN de ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃): δ -35,0 (s), 28,4 (s).

10 Compuesto B3: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-difenilfosfinoferroceno (B3):

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,48 (s, 6H), 3,57 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,00 (s, 5H), 4,02 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 4,20 (a s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 7,18~7,46 (m, 15H). RMN de ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃): δ -35,2 (s), -16,1 (s).

15 Compuesto B4: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-bis-[3,5-di(trifluorometil)fenil]fosfinoferroceno (B4):

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,45 (s, 6H), 3,38 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,00 (s, 5H), 4,10 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,66 (t, 4H, J = 7,0 Hz), 7,86 (s, 2H). RMN de ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃): δ -35,7 (s), -13,5 (s).

20 Compuesto B5: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-bis-(3,5-dimetilfenil)fosfinoferroceno (B5):

25 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,26 (s, 6H), 3,57 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,01 (s, 5H), 4,13 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), RMN de ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃): δ -35,1 (s), -16,1 (s).

Compuesto B6: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-bis-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfinoferroceno (B6):

30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,23 (s, 6H), 3,55 (a s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,01 (s, 5H), 4,14 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), RMN de ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃): δ -35,1 (s), -18,3 (s).

Compuesto B7: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-di(1-naftil)fosfinoferroceno (B7):

35 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,45 (s, 6H), 3,53 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,72 (a s, 1H), 3,79 (a s, 1H), 3,94 (s, 5H), 3,95 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,05 (a s, 1H), 4,17 (a s, 1H), 4,26 (a s, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 7,15~7,24 (m, 5H), 7,31~7,56 (m, 8H), 7,82 (m, 4H), 8,54 (m, 1H), 8,99 (dd, 1H, J = 8,1 y 5,4 Hz). RMN de ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃): δ -40,4 (s), -35,3 (s).

Ejemplo B8: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-di(2-bornil)fosfinoferroceno (B8):

El producto se obtiene como una mezcla de 4 diastereómeros. RMN de ³¹P (121,5 MHz, C₆D₆): δ -35,6 (s), -35,4 (s), -35,3 (s), -35,1 (s); -13,8 (s), -11,3 (s), -10,8 (s), -10,1 (s).

40 Ejemplo B9: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-di(4-fluorofenil)fosfinoferroceno (B9):

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,50 (s, 6H), 3,47 (a s, 1H), 3,68 (a s, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,02 (s, 5H), 4,12 (m, 3H), 4,20 (a s, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,25 (m, 7H), 7,43 (m, 2H). RMN de ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃): δ -35,3 (s); -18,5 (s).

Ejemplo B10: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-di(2-metoxifenil)fosfinoferroceno (B10):

45 RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆): δ 1,17 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,76 (s, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,90 (a s, 1H), 3,94 (a s, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,13 (s, 5H), 4,19 (a s, 1H), 4,31 (a s, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,54 (m, 1H), 4,58 (a s, 1H), 4,93 (a s, 1H), 6,62 (dd, 2H, J = 12,2 y 7,0 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,19 (m, 3H), 7,38 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 7,69 (m, 2H). RMN de ³¹P (121,5 MHz, C₆D₆): δ -42,6 (s); -35,6 (s).

Ejemplo B11: (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-di(4-trifluorometilfenil)fosfinoferroceno

(B11):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,40 (s, 6H), 3,42 (a s, 1H), 3,57 (a s, 1H), 3,73 (a s, 1H), 3,93 (s, 5H), 4,04 (m, 2H), 4,08 (a s, 1H), 4,11 (a s, 1H), 4,14 (a s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,11~7,48 (m, 13H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3): δ -35,6 (s); -15,5 (s).

5 Ejemplo B12: ($\text{R}_\text{C}, \text{S}_{\text{Fc}}, \text{S}_\text{P}$)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-di(2-furil)fosfinoferroceno (B12):

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 1,15 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,74 (s, 6H), 3,14 (a s, 1H), 3,85 (a s, 1H), 4,05 (a s, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,11 (s, 5H), 4,20 (a s, 3H), 4,30 (a s, 1H), 4,34 (a s, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,41 (a s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,12 (m, 2H), 6,74 (a s, 1H), 6,77 (a s, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (m, 2H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -64,2 (s); -35,4 (s).

10 Ejemplo B13: ($\text{R}_\text{C}, \text{S}_{\text{Fc}}, \text{S}_\text{P}$)-1-[2-(1-di metilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-dietilfosfinoferroceno (B13):

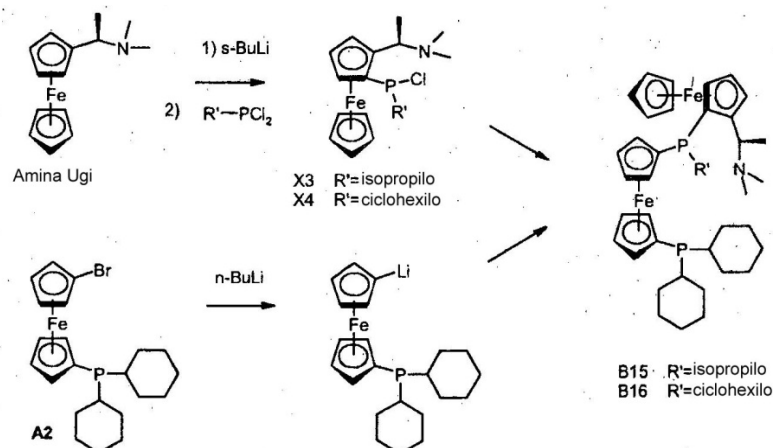
RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 1,09~1,22 (m, 9H), 1,56 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 4,01 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,13 (s, 5H), 4,19 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,78 (m, 2H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -35,0 (s); -26,5 (s).

Ejemplo B14: ($\text{R}_\text{C}, \text{S}_{\text{Fc}}, \text{S}_\text{P}$)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-diisopropilfosfinoferroceno (B14):

15 RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 1,23~1,26 (m, 15H), 1,76 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,14 (s, 5H), 4,19 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,79 (m, 2H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -35,6 (s); -0,0 (s).

Ejemplo B15-B16: Preparación de los compuestos de difosfina de las fórmulas B15 y B16 de 1-diciclohexilfosfino-1'-bromoferroceno de la fórmula (A2)

20 Esquema de síntesis general:



Ejemplo B15: Preparación de los dos diastereómeros ($\text{R}_\text{C}, \text{S}_{\text{Fc}}, \text{R}_\text{P}$)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)-ferrocen-1-il]isopropilfosfino-1'-diciclohexilfosfinoferroceno de la fórmula (B15a) y ($\text{R}_\text{C}, \text{S}_{\text{Fc}}, \text{S}_\text{P}$)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]isopropilfosfino-1'-diciclohexilfosfinoferroceno de la fórmula (B15b)

25 a) Preparación de la clorofosfina (X3)

Se añaden gota a gota 3,85 ml (5 mmoles) de s-BuLi (1,3 M en ciclohexano) a una disolución de 1,29 g (5 mmoles) de (R)-1-dimetilamino-1-ferroceniletano en 5 ml de TBME a $<-20^\circ\text{C}$. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante otras 1,5 horas. Se deja enfriar después la mezcla de reacción a -78°C y se añaden gota a gota 0,62 ml (5 mmoles) de dicloroisopropilfosfina a tal velocidad que la temperatura no excede de -60°C . Agitar además a -78°C durante 30 minutos y con posterioridad a temperatura ambiente durante una hora proporciona una suspensión que comprende la clorofosfina X3.

b) Preparación del compuesto B15a y B15b (dos diastereómeros):

35 En otro recipiente de reacción, se añaden gota a gota 3,31 ml (5 mmoles) de n-BuLi (1,6 M en hexano) a 2,31 g (5 mmoles) del compuesto A2 en 10 ml de TBME a $<-60^\circ\text{C}$. Después de la adición, se deja aumentar la temperatura a 0°C y se agita la mezcla a esta temperatura durante otros 30 minutos. La disolución de reacción resultante se añade después a la suspensión enfriada de la clorofosfina X3, teniendo cuidado para asegurar que la temperatura no exceda de -50°C . Después de la adición, se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la

mezcla durante otras 1,5 horas. Después de adición de 5 ml de disolución de NaHCO_3 acuosa, saturada, se extrae la mezcla de reacción. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. Esto proporciona una mezcla de los dos diastereómeros (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a / (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b en una relación de aproximadamente 9:1, que se puede separar por cromatografía de columna (gel de sílice 60; eluyente = en primer lugar hexano/EA 8:1, después adicionalmente 1% de trietilamina). La primera fracción proporciona el diastereómero (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b (0,35 g; rendimiento = 9,8%, sólido naranja) y la segunda fracción proporciona el diastereómero (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a (2,78 g; rendimiento = 78%, sólido naranja).

Diastereómero (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a: RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 0,94~2,31 (m, 22H), 1,10 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,19 (dd, 3H, $J = 13,7$ y 7,0 Hz), 1,63 (dd, 3H, $J = 15,0$ y 7,0 Hz), 2,12 (s, 6H), 2,80 (m, 1H), 3,37 (c, 1H, $J = 6,7$ Hz), 4,16 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,23 (s, 5H), 4,35 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,80 (m, 1H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -16,4 (s), -7,8 (s).

Diastereómero (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b: RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 0,90~2,17 (m, 35H), 2,25 (s, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,92 (m, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,93 (m, 1H), 4,07 (s, 5H), 4,21 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 4,43 (m, 4H), 4,47 (m, 1H), 4,74 (m, 1H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -24,4 (s), -7,8 (s).

c) Epimerización térmica del diastereómero (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a:

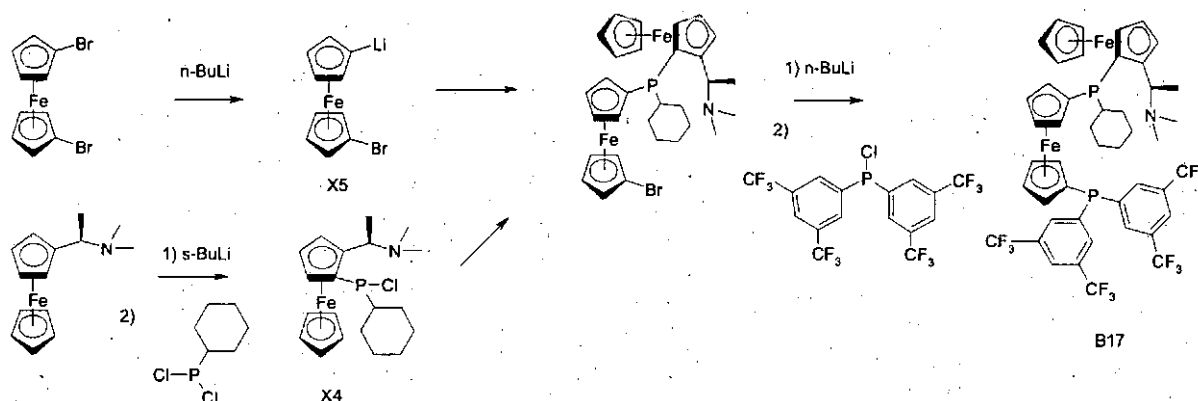
Se calienta 1 g del diastereómero (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a sin adición de disolvente o diluyente a 150°C durante dos horas. Después de enfriamiento y purificación cromatográfica (las mismas condiciones que en la sección b), 0,65 g del diastereómero (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b y se aíslan 0,15 g del diastereómero (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a.

Ejemplo B16: Preparación de los dos diastereómeros (R_C, S_{FC}, R_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)-ferrocen-1-il]ciclohexilfosfino-1'-diciclohexilfosfinoferroceno de la fórmula (16a) y (R_C, S_{FC}, S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]ciclohexilfosfino-1'-diciclohexilfosfinoferroceno de la fórmula (B16b)

La preparación de los dos diastereómeros B16a y B16b se realiza de una manera análoga a la del Ejemplo B15, con la diferencia que la clorofosfina X4 se prepara por el uso de diclorohexilfosfina en vez de dicloroisopropilfosfina y esta clorofosfina X4 se hace reaccionar además.

La reacción proporciona una mezcla de los dos diastereómeros (R_C, S_{FC}, R_P)-B16a / (R_C, S_{FC}, S_P)-B16b en una relación de aproximadamente 1:1. Este producto bruto se epimeriza por calentamiento a 150°C durante 1,5 horas y con posterioridad se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice 60; eluyente = en primer lugar hexano/AE 10:1, después adicionalmente 1% de trietilamina). La primera fracción proporciona el diastereómero (R_C, S_{FC}, S_P)-B16b (rendimiento = 40% sólido naranja) y la segunda fracción proporciona el diastereómero (R_C, S_{FC}, R_P)-B16a (rendimiento=10%, sólido naranja). (R_C, S_{FC}, R_P)-B16a: RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 0,75~2,38 (m, 31 H), 1,10 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,14 (s, 6H), 2,70 (m, 2H), 3,39 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,17 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,24 (s, 5H), 4,35 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,52 (1 H), 4,80 (m, 1H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -21,4 (s), -7,9 (s). (R_C, S_{FC}, S_P)-B16b: RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6): δ 0,94~2,40 (m, 32H), 1,30 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,63 (s, 6H), 2,72 (td, 1H, $J = 12,6$ y 2,7 Hz), 3,93 (m, 1H), 4,08 (s, 5H), 4,21 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,38~4,47 (m, 7H), 4,51 (m, 1H), 4,72 (m, 1H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6): δ -26,9 (s), -8,4(s).

Ejemplo B17: Preparación del compuesto (R_C, S_{FC}, S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]ciclohexilfosfino-1'-bis[3,5-di(trifluorometil)fenil]fosfinoferroceno (B17):



Se añaden gota a gota 4 ml (10 mmoles) de n-BuLi (2,5 M en hexano) a una disolución de 3,44 g (10 mmoles) de 1,1'-dibromoferroceno en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) a una temperatura de < -30°C. Se agita la mezcla a esta temperatura durante unas 1,5 horas más para proporcionar una suspensión de 1-bromo-1'-litioferroceno X5.

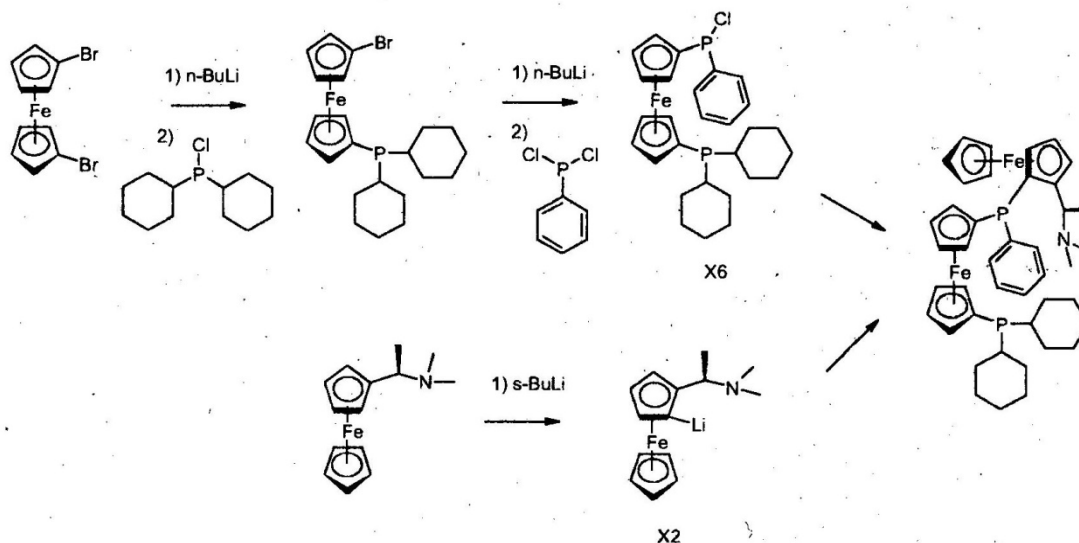
En un segundo recipiente de reacción, se añaden gota a gota 7,7 ml (10 mmoles) de s-BuLi (1,3 M en ciclohexano) a una disolución de 2,57 g (10 mmoles) de (R)-1-dimetilamino-1-ferroceniletano en 15 ml de TBME a <-10°C. Después

de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se deja aumentar la temperatura a 0° y se agita la mezcla durante otras 1,5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar después a -78°C y se añaden 1,51 ml (10 mmoles) de diclorociclohexilfosfina. Agitar además a -78°C durante 30 minutos y, después de eliminación del enfriamiento, a temperatura ambiente durante otra hora proporciona una suspensión de la clorofosfina X4 que se añade con posterioridad a una temperatura de <-10°C a la suspensión de 1-bromo-1'-litio-ferroceno X5. El enfriamiento se elimina después y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales. Después de renovado el enfriamiento a <-50°C, se añaden gota a gota 4 ml (10 mmoles) de n-BuLi (2,5 M en hexano). Después de la adición, se deja aumentar la temperatura a 0°C y se agita la mezcla durante 30 minutos más. Después se enfría a -20°C y se añaden 4,63 g (10 mmoles) de bis[3,5-di(trifluorometil)fenil]clorofosfina. El enfriamiento se retira con posterioridad y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante otras 1,5 horas. La mezcla de reacción se mezcla con NaOH 1 N y se extrae. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. El resto se calienta con posterioridad a 150°C durante una hora. La purificación cromatográfica (gel de sílice 60; eluyente = hexano/acetato de etilo 8:1) proporciona el compuesto B17 como un sólido amarillo (rendimiento: 66%). RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆): δ 1,25 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,00~2,29 (m, 11H), 2,20 (s, 6H), 3,78 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,04 (s, 5H), 4,09 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 7,80 (d, 2H, J=6,8 Hz), 8,00 (d, 4H, J=6,0 Hz). RMN de ³¹P (121,5 MHz, C₆D₆): δ -27,1 (s); -14,1 (s).

Ejemplos B18-B 20: Descripción de métodos alternativos de preparación de los ligandos de difosfina para el ejemplo del compuesto (R_C,S_{FC},S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-diciclohexilfosfinoferroceno de la fórmula (B1)

Ejemplo B18:

Esquema de reacción



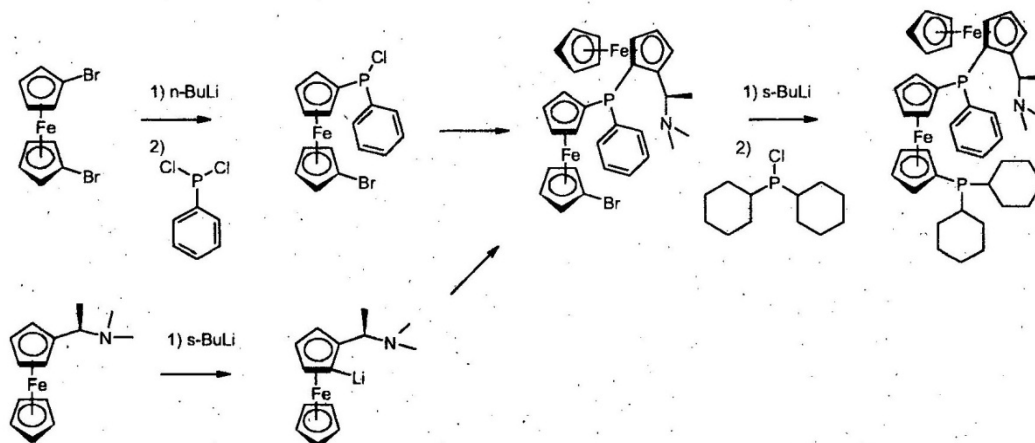
Se añaden gota a gota 4 ml (10 mmoles) de n-BuLi (2,5 M en hexano) a una disolución de 3,44 g (10 mmoles) de 1,1'-dibromoferroceno en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) a una temperatura de < -30°C. Se agita la mezcla a esta temperatura durante unas 1,5 horas más. Después se añaden gota a gota 2,21 ml (10 mmoles) de cloruro de diciclohexilfosfina a tal velocidad que la temperatura no excede de -20°C. Después de agitar la mezcla durante unos 10 minutos más, se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante otra hora. Se vuelve a enfriar a 30°C y se añaden gota a gota 4,4 ml (11 mmoles) de n-BuLi (2,5 M en hexano). La mezcla se agita con posterioridad a -10°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar después a -78°C y se añaden 1,49 ml (11 mmoles) de diclorofenilfosfina. Se agita la mezcla a -78°C durante 20 minutos y después a temperatura ambiente durante una hora más. Esto proporciona una mezcla de reacción que comprende la monoclorodifosfina X6.

En un segundo recipiente, se añaden gota a gota 8,5 ml (11 mmoles) de s-BuLi (1,3 M en ciclohexano) a una disolución de 2,57 g (10 mmoles) de (R)-1-dimetilamino-1-ferroceniletano en 15 ml de dietil éter a <-10°C. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se deja aumentar la temperatura a 0°C y se agita la mezcla durante otras 1,5 horas. Esta disolución de reacción se añade con posterioridad mediante una cánula a la mezcla de reacción que comprende la monoclorodifosfina X6 que se ha enfriado a -10°C. Después de la adición, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Después de adición de 10 ml de agua, se extrae la mezcla de reacción, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. El residuo se calienta a 140°C durante una hora. La cromatografía de columna (gel de sílice 60; eluyente : hexano/acetato de etilo 4:1) proporciona el compuesto de la fórmula (B1) con

un rendimiento de 47%. Las RMN de ^{31}P e ^1H del producto son idénticos a los del Ejemplo B1.

Ejemplo B19:

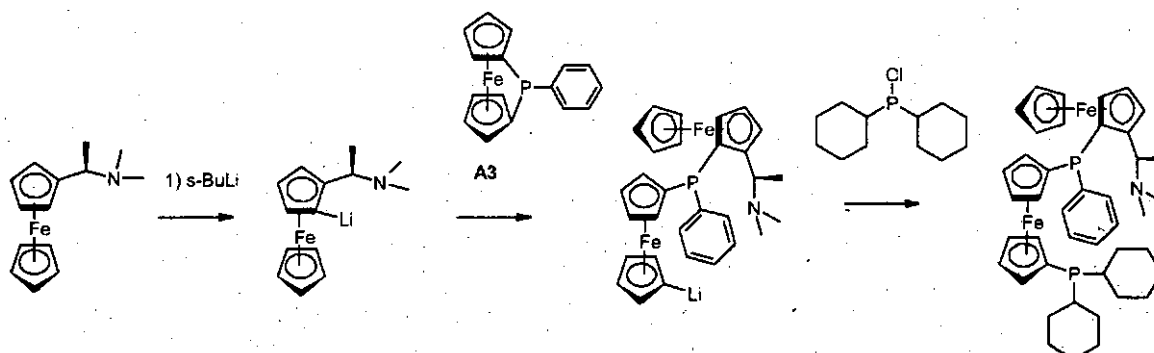
Esquema de reacción



- 5 Se añade gota a gota mezcla de reacción 1: 4 ml (10 mmoles) de n-BuLi (2,5 M en hexano) a una disolución de 3,44 g (10 mmoles) de 1,1'-dibromoferroceno en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) a una temperatura de $< -30^\circ\text{C}$. Se agita la mezcla a esta temperatura durante unos 30 minutos más. Después se enfría a -78°C y se añaden 1,36 ml (10 mmoles) de fenildiclorofosfina. Después de agitar la mezcla durante unos 10 minutos más, se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante otra hora.
- 10 Mezcla de reacción 2: En un segundo recipiente, se añaden gota a gota 8,0 ml (10,4 mmoles) de s-BuLi (1,3 M en ciclohexano) a una disolución de 2,57 g (10 mmoles) de (R)-1-dimetilamino-1-ferrocenil-etano en 15 ml de dietil éter a $< -10^\circ\text{C}$. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se deja aumentar la temperatura a 0°C y se agita la mezcla durante otras 1,5 horas.

- 15 Se añade lentamente la mezcla 1 de reacción a la mezcla 2 de reacción a una temperatura por debajo de -10°C . La mezcla se agita con posterioridad a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A una temperatura en el intervalo de -78°C a -50°C , después se añaden gota a gota 8 ml (10,4 mmoles) de s-BuLi (1,3 M en ciclohexano). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 20 minutos, se deja aumentar la temperatura a 0°C y se agita la mezcla durante unos 30 minutos más antes de que se añadan 2,21 ml (10 mmoles) de cloro-diciclohexilfosfina a -20°C . Se agita la mezcla a 20°C durante otros 20 minutos y finalmente a temperatura ambiente durante otras 1,5 horas. El tratamiento final y la epimerización térmica se realizan de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo B18. El compuesto de la fórmula (B1) se obtiene con un rendimiento de 31%. Las RMN de ^{31}P e ^1H del producto son idénticas a las del Ejemplo B1.

Ejemplo B20:



- 25 Se añaden gota a gota 8,5 ml (11 mmoles) de s-BuLi (1,3 M en ciclohexano) a una disolución de 2,83 g (11 mmoles) de (R)-1-dimetilamino-1-ferroceniletano en 15 ml de dietil éter a $< -10^\circ\text{C}$. El enfriamiento se elimina después y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Después de enfriamiento a -10°C , se añaden 2,92 g (10 mmoles) del compuesto A3 y se agita la mezcla a esta temperatura durante unos 30 minutos más. Se deja aumentar la temperatura a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante otra hora. Después de adición de 10 ml de NaOH 1 N, se extrae la mezcla de reacción, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente a presión reducida en un rotoevaporador. Una RMN de ^1H del residuo muestra que la

reacción es muy estereoselectiva y proporciona virtualmente exclusivamente el diastereómero deseado (R_C, S_{Fc}, S_P)-1-[2-(1-dimetilaminoetil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-diciclohexilfosfinoferroceno. Después de cromatografía (gel de sílice 60; eluyente = hexano/acetato de etilo 4:1), este producto se obtiene con un rendimiento de 37%. La RMN de ^{31}P e 1H del producto son idénticas a las del Ejemplo B1.

- 5 Ejemplo B21: Preparación del compuesto (R_C, S_{Fc}, S_P)-1-[2-(1-metoxietil)ferrocen-1-il]fenilfosfino-1'-diciclohexilfosfinoferroceno de la fórmula (B21):

La preparación se realiza de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo B18, excepto que se usa (R)-1-metoxi-1-ferroceniletano en vez de (R)-1-dimetilamino-1-ferroceniletano. El producto B21 se purifica por cromatografía (gel de sílice 60; eluyente = hexano/acetato de etilo 4:1) y se obtiene como una espuma naranja. RMN de 1H (300 MHz, C_6D_6): δ 1,54 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 0,92~2,23 (m, 22H), 2,85 (s, 3H), 3,95 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,12 (m, 1H), 4,16 (s, 5H), 4,27 (m, 1H), (4,29 (m, 1 H), 4,35 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,84 (m, 2H). RMN de ^{31}P (121,5 MHz, δ -34,9 (s), -7,7 (s).

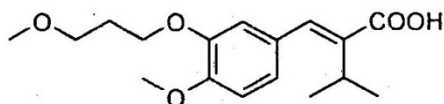
C) Preparación de complejos de metal

Ejemplo C1: Preparación de un complejo de rodio (nbd es norbornadieno)

- 15 Se disolvieron 11 mg (0,0148 mmoles) de ligando B1 y 5,4 mg (0,0144 mmoles) de $[Rh(nbd)_2]BF_4$ en 0,8 ml de CD_3OD y se agitó durante 10 minutos. La disolución se transfirió a un tubo de RMN para medición. RMN de ^{31}P (121,5 MHz, CD_3OD): dos dobletes superpuestos. Posible asignación: δ 26,60 (d, $J_{Rh-P} = 163$ Hz), 26,30 (d, $J_{Rh-P} = 157$ Hz).

D) Ejemplos de uso (hidrogenaciones)

- 20 Ejemplo D1-D29: Hidrogenación de



(Sustrato S1)

Ejemplo D1: Hidrogenación usando una relación sustrato /catalizador (S/C) de 2.000.

- 25 Se pesan 3,04 mg (0,0041 mmoles) de ligando B1 y 1,47 mg (0,0039 mmoles) de $[Rh(nbd)_2]BF_4$ en un recipiente Schlenk de 25 ml provisto de agitador magnético y septo de caucho y se disolvió en 2 ml de metanol. La disolución se agita durante aproximadamente 10 minutos. Después se añade una disolución de 2,4 g (7,783 mmoles) de sustrato S1 en 8 ml de metanol. Se transfiere la disolución resultante a presión por medio de una cánula en un autoclave de acero de 50 ml que se proporciona con calentamiento y se ha inundado previamente con argón. Se conecta el autoclave mediante una válvula de reducción a un depósito de hidrógeno. Se cierra el autoclave y se sustituye el argón por hidrógeno mediante dos ciclos de presurización con hidrógeno [6 MPa (60 bar)] y despresurización. Se despresuriza después de nuevo el autoclave con 6 MPa (60 bar) de hidrógeno y se inicia la hidrogenación a 25°C poniendo en marcha el agitador. Después de 19,5 horas, se desconecta el agitador, se despresuriza el autoclave y se saca la disolución de hidrogenación. La conversión y el exceso enantiomérico (ee) se determinan por medio de HPLC (Chirapak AD; 0,46 x 250 mm; hexano/EtOH/AcOH 950:50:1; flujo = 0,7 ml/minuto; 20°C. La conversión es cuantitativa y el ee es 97,4% (configuración S).

- 35 Las hidrogenaciones D2 a D25 y los ejemplos comparativos Comp. 1 a Comp. 4 se realizan de manera análoga a las temperaturas y presiones de hidrógeno indicadas en la Tabla 2. En el caso de hidrogenaciones con una S/C relativamente alta, se usa menos catalizador (0,85 mg (0,0023 mmoles) de $[Rh(nbd)_2]BF_4$ y 0,0024 mmoles de ligando) y más sustrato. En todas las hidrogenaciones, la concentración de sustrato es 0,78 molar. Se usa un procedimiento análogo para los ligandos B2 a B18 y B19 para comparación. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

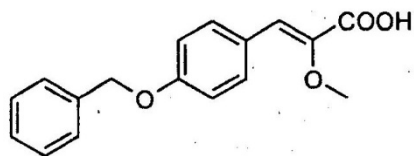
Ejemplo	Ligando	S/C*	Adición	Temperatura [°C]	Presión [MPa (bar)]	Tiempo [h]	Conversión (%)	ee	Configuración
D1	B1	2.000		25	6 (60)	19,5	100	97,4	S
D2	B1	5.000		35	6 (60)	15,5	100	98,5	S
D3	B1	8.500		35	6 (60)	4	98	98,2	S

(continuación)

Ejemplo	Ligando	S/C*	Adición	Temperatura [°C]	Presión [MPa (bar)]	Tiempo [h]	Conversión (%)	ee	Configuración
D4	B1	8.500	TFA°	35	6 (60)	21	100	99,1	S
D5	B1	8.500	TFA°	35	5 (50)	5	100	99,2	S
D6	B1	12.000	TFA°	35	5 (50)	3,5	95	99,0	S
D7	B1	12.000	TFA°	50	5 (50)	3,5	100	98,0	S
D8	B2	5.000		35	6 (60)	20,5	100	95,6	S
D9	B2	2.000		35	5 (50)	65	100	97,5	S
D10	B3	2.000		35	5 (50)	22	99	87,4	S
D11	B4	2.000		35	5 (50)	68	56	87,2	S
D12	B5	2.000		25	5 (50)	20	100	89,4	S
D13	B6	2.000		35	5 (50)	17	96	87,7	S
D14	B7	2.000		35	5 (50)	19	100	78,8	S
D15	B8	8.500		35	6 (60)	21	100	97,6	S
D16	B8	12.000	TFA°	35	5 (50)	3,5	49,3	99,2	S
D17	B9	8.500		35	6 (60)	18	70	88,2	S
D18	B10	8.500		35	6 (60)	20	18	83,8	S
D19	B11	8.500		35	6 (60)	18	53	87	S
D20	B12	8.500		35	6 (60)	21	46	81,2	S
D21	B13	8.500		35	6 (60)	20	7	81,6	S
D22	B15b	6.700		35	6 (60)	19	100	9,6	S
D23	B15a	8.500		35	6 (60)	19	100	8,6	R
D24	B16b	8.500		35	6 (60)	20	99	21,4	S
D25	B18	8.500		35	6 (60)	20	100	44	S
Comp. 1	B19	8.500		35	6 (60)	20	20	96,2	S
Comp. 2	B19	12.000	TFA°	35	5 (50)	3,5	14	99,5	S
Comp. 3	B19	2.000		35	5 (50)	18,5	100	98,5	S
Comp. 4	B19	2.000	TFA°	35	5 (50)	4	97	99,4	S

*S/C = Relación sustrato /catalizador; ° TFA = ácido trifluoroacético; ligando B19 es 1,1'-bis[(S_P,R_C,S_{Fe})(1-N,N-dimetilamino) etilferrocenil]fenilfosfino]ferroceno. Se puede preparar como se describe en la patente internacional WO 2006/075166, página 10, Ejemplo 1.

Ejemplo D26-D27: Hidrogenación de



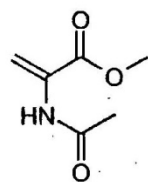
(Sustrato S2)

Se pesaron 1,87 mg (0,005 mmoles) de $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ y 0,005 mmoles de ligando en un recipiente Schlenk de 10 ml provisto de agitador magnético y septo de caucho y se disolvió en 1 ml de metanol. La disolución se agita durante 10 minutos y se añade después una disolución de 143 mg (0,5 mmoles) de sustrato S2 en 4 ml de metanol (S/C = 100) o 285 mg (1 mmoles) en 9 ml (S/C = 200). Se transfirió la disolución resultante a presión por una cánula a un autoclave de acero de 50 ml y se hidrogenó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo D1. La conversión y el exceso enantiomérico (ee) se determinan por medio de HPLC (Chirapak AD-H; 0,46 x 250 mm). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

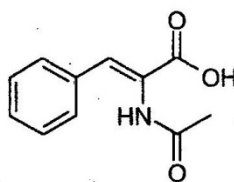
Tabla 3

Ejemplo	Ligando	S/C	Temperatura [°C]	Presión [MPa (bar)]	Tiempo [h]	Conversión (%)	ee
D26	B1	100	25	2 (20)	17	100	86,0
D27	B8	200	40	2 (20)	17	100	95,2

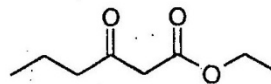
Ejemplos D28-36: Hidrogenación de los sustratos S3, S4 y S5



(Sustrato S3)



(Sustrato S4)



(Sustrato S5)

Las hidrogenaciones se realizan en ampollas de 1,2 ml. En vez de agitar, se realiza agitación intensiva. En una caja de guantes, se preparan disoluciones con un volumen de 0,5 ml y las composiciones mostradas en la Tabla 4 en ampollas de 1,2 ml en una atmósfera de nitrógeno. Los catalizadores se preparan in situ por la mezcla de 1 equivalente de $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ con 1,3 equivalentes de ligando en dicloroetano y con posterioridad separando por destilación el dicloroetano a presión reducida. El sustrato se disolvió en el disolvente de hidrogenación y se añadió como una disolución al catalizador. Se fijaron al sitio las ampollas en un contenedor apto para calentarse, a presión considerada, se cierra el contenedor, se fija la temperatura deseada, se sustituye la atmósfera en el contenedor por una atmósfera de hidrógeno a la presión deseada y se inicia la hidrogenación poniendo en marcha el agitador. Se determina la conversión y el exceso enantiomérico (ee) para los sustratos S3 y S4 por medio de GC (Chrasil-L-val). Las muestras de hidrogenación del sustrato S4 se derivan con antelación por medio de TMS-diazometano. La conversión y el ee para el sustrato S5 se determinan por medio de GC (Lipodex- E). Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

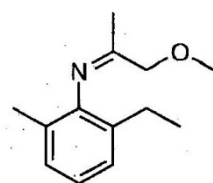
Ejemplo	Ligando	Sustrato	S/C*	Disolvente	Temperatura [°C]	Presión [MPa (bar)]	Tiempo [h]	Conversión (%)	ee
D28	B1	S3	100	EtOH	25	0,1 (1)	2	100	97
D29	B3	S3	25	EtOH	25	0,1 (1)	2	100	94

(continuación)

Ejemplo	Ligando	Sustrato	S/C*	Disolvente	Temperatura [°C]	Presión [MPa (bar)]	Tiempo [h]	Conversión (%)	ee
D30	B9	S3	100	EtOH	25	0,1 (1)	2	100	95
D31	B11	S3	100	EtOH	25	0,1 (1)	2	100	94
D32	B14	S3	100	EtOH	25	0,1 (1)	2	100	95
D33	B18	S3	100	EtOH	25	0,1 (1)	2	100	>99
D34	B1	S4	25	THF	25	0,1 (1)	2	100	94
D35	B14	S4	25	THF	25	0,1 (1)	2	100	97
D36*	B3	S5	100	DCE	80	8 (80)	14	100	79

* En esta hidrogenación, se usa $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})_2]_2$ en vez de $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$.

Ejemplo D37: Hidrogenación de sustrato S6



(Sustrato S6)

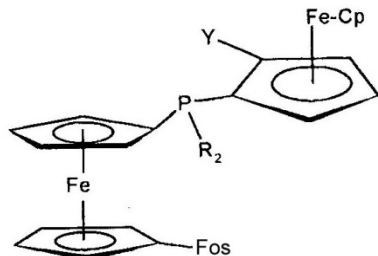
5

10

Se pesan 4,89 mg (0,0067 mmoles) de ligando B3 y 2,12 mg (0,0032 mmoles) de $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ en un recipiente Schlenk de 25 ml provisto de agitador magnético y septo de caucho y se disolvió en 2 ml de tolueno. La disolución se agita durante aproximadamente 10 minutos. Se añade después una disolución de 260 mg (1,27 mmoles) de sustrato S6, 4,7 mg de yoduro de tetrabutilamonio y 30 mg de ácido acético en 3 ml de tolueno. Se transfiere la disolución resultante a presión por una cánula en un autoclave de acero de 50 ml provisto de calentamiento. La hidrogenación se realiza de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo D1 (tiempo de hidrogenación = 19 horas; temperatura ambiente; presión de hidrógeno = 8 MPa (80 bar)). La conversión y el exceso enantiomérico (ee) se determinan por medio de HPLC (Chiracel OD-H). La conversión es cuantitativa y el ee es 31% (configuración R).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I en la forma de diastereómeros enantioméricamente puros o una mezcla de diastereómeros,



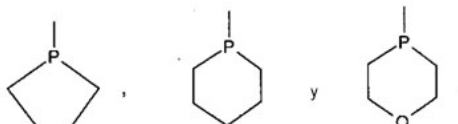
(I),

5 donde

R_2 es un radical seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado; cicloalquilo C_5-C_{12} o cicloalquil $(C_5-C_{12})-CH_2-$ no sustituido o sustituido con alquil C_1-C_6- o alcoxi C_1-C_6- ; arilo C_6-C_{14} ; heteroarilo C_4-C_{12} ; aralquilo C_7-C_{14} ; heteroaralquilo C_4-C_{12} o halógeno- (flúor-, cloro- o bromo-), alquil C_1-C_6- , trifluorometil-, alcoxi C_1-C_6- , trifluorometoxi-, $(C_6H_5)_3Si-$, (alquil $C_1-C_{12})_3Si-$ o arilo C_6-C_{14} sustituido con sec-amino, heteroarilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{14} o heteroaralquilo C_4-C_{12} , donde heteroarilo y heteroaralquilo contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y $-N=$;

Cp es ciclopentadienilo no sustituido o alquil (C_1-C_4) -sustituido;

Y corresponden a la fórmula $-HC^*R_5-R_6$ (donde * indica el átomo asimétrico), donde R_5 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_5-C_8 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} o alcarilo C_7-C_{12} , R_6 es $-OR_7$ o $-NR_8R_9$, R_7 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_5-C_8 , fenilo o bencilo y R_8 y R_9 son idénticos o diferentes y son cada uno alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_5-C_8 , fenilo o bencilo o R_8 y R_9 junto con el átomo de N forman un anillo de cinco a ocho miembros y Fos es $P(\text{alquil } C_1-C_6)_2$, $-P(\text{cicloalquil } C_5-C_8)_2$, $-P(\text{bicicloalquil } C_7-C_8)_2$, $-P(o\text{-furil})_2$, $-P(C_6H_5)_2$, $-P(1\text{-naftil})_2$, $-P[2-(\text{alquil } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[3-(\text{alquil } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[4-(\text{alquil } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[2-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[3-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[4-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_4]_2$, $-P[2-(\text{trifluorometil})C_6H_4]_2$, $-P[3-(\text{trifluorometil})C_6H_4]_2$, $-P[4-(\text{trifluorometil})C_6H_4]_2$, $-P[3,5\text{-bis}(\text{trifluorometil})C_6H_3]_2$, $-P[3,5\text{-bis}(\text{alquil } C_1-C_6)_2C_6H_3]_2$, $-P[3,5\text{-bis}(\text{alcoxi } C_1-C_6)_2C_6H_3]_2$ o $-P[3,5\text{-bis}(\text{alquil } C_1-C_6)_2\text{-4}-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_2]_2$ o un radical fosfino cíclico seleccionado del grupo que consiste en:



que están no sustituidos o sustituidos una o más veces por alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcoxi (C_1-C_4) -alquilo (C_1-C_2) , fenilo, bencilo, benciloxi o alquilideno (C_1-C_4) -dioxilo.

25 2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por que** R_2 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_8 , bicicloalquilo C_7-C_8 , o-furilo, fenilo, naftilo, 2-(alquil $C_1-C_6)C_6H_4$, 3-(alquil $C_1-C_6)C_6H_4$, 4-(alquil $C_1-C_6)C_6H_4$, 2-(alcoxi $C_1-C_6)C_6H_4$, 3-(alcoxi $C_1-C_6)C_6H_4$, 4-(alcoxi $C_1-C_6)C_6H_4$, 2-(trifluorometil) C_6H_4 , 3-(trifluorometil) C_6H_4 , 4-(trifluorometil) C_6H_4 , 3,5-bis(trifluorometil) C_6H_3 , 3,5-bis(alquil $C_1-C_6)_2C_6H_3$, 3,5-bis(alcoxi $C_1-C_6)_2C_6H_3$ y 3,5-bis(alquil $C_1-C_6)_2\text{-4}-(\text{alcoxi } C_1-C_6)C_6H_2$.

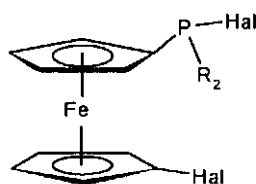
30 3. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por que** Y es un grupo $-CHR_5-NR_8R_9$, donde R_5 es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , fenilo, alquilfenilo C_1-C_4 o alquilbencilo C_1-C_4 y R_8 y R_9 son idénticos y son cada uno alquilo C_1-C_4 .

4. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por que** Y es 1-dimetilaminoet-1-ilo o (dimetilamino)fenil-CH-.

35 5. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I como se definió en la reivindicación 1, que comprende las etapas:

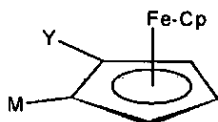
a) metalación de un 1,1'-dihaloferroceno para proporcionar un 1-metalo-1'-haloferroceno y posterior reacción con un compuesto de la fórmula $R_2-P(\text{Hal})_2$, donde Hal es cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula VI,

40 45



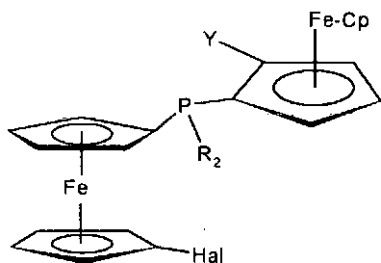
(VI)

b) reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII



(VII)

- 5 donde Y y Cp son como se define en la reivindicación 1 y M es Li o MgHal, donde Hal es cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula VIII,



(VIII),

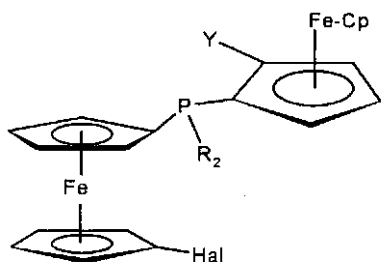
y

- 10 c) reacción de un compuesto de la fórmula VIII con un alquil-litio y después con una halofosfina de la fórmula Fos-Hal, donde Hal es cloro, bromo o yodo, para proporcionar un compuesto de la fórmula I.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizados por que** los compuestos de la fórmula VIII obtenidos se convierten en diastereómeros esencialmente puros por el tratamiento térmico antes de la etapa c) del procedimiento.

7. Compuestos de la fórmula VIII en la forma de diastereómeros enantioméricamente puros o mezclas de diastereómeros,

15



(VIII)

donde

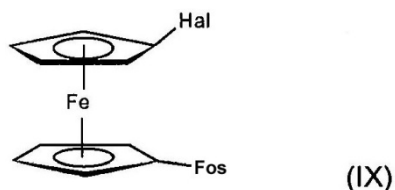
- 20 R₂ es un radical seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado; cicloalquilo C₅-C₁₂ o cicloalquil (C₅-C₁₂)-CH₂- no sustituido o sustituido con alquil C₁-C₆- o alcoxi C₁-C₆-; arilo C₆-C₁₄; heteroarilo C₄-C₁₂; aralquilo C₇-C₁₄; heteroaralquilo C₄-C₁₂ o halógeno- (flúor-, cloro- o bromo-), alquil C₁-C₆-, trifluorometil-, alcoxi C₁-C₆-, trifluorometoxi-, (C₆H₅)₃Si-, (alquil C₁-C₁₂)₃Si- o arilo C₆-C₁₄ sustituido con sec-amino, heteroarilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₄ o heteroaralquilo C₄-C₁₂, donde heteroarilo y heteroaralquilo contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y -N=;

Cp es ciclopentadienilo no sustituido o alquil (C₁-C₄)-sustituido;

Y corresponde a la fórmula $\text{-HC}^*\text{R}_5\text{-R}_6$ (donde * indica el átomo asimétrico), donde R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ o alcarilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, R_6 es -OR_7 o $\text{-NR}_8\text{R}_9$, R_7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$, fenilo o bencilo y R_8 y R_9 son idénticos o diferentes y son cada uno alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$, fenilo o bencilo o R_8 y R_9 junto con el átomo de N forman un anillo de cinco a ocho miembros y Hal es cloro, bromo o yodo.

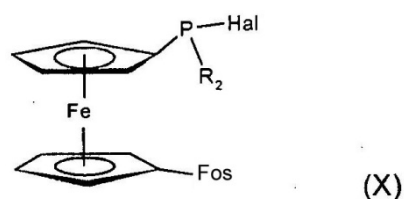
- 5 8. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I como se definió en la reivindicación 1, que comprende las etapas:

a) metalación de un 1,1'-dihaloferroceno para formar un 1-metal-1'-haloferroceno y posterior reacción con un compuesto de la fórmula Fos-Hal, donde halo y Hal son cada uno cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula IX



donde Fos se define en la Reivindicación 1 y Hal es cloro, bromo o yodo,

b) metalación del compuesto de la fórmula IX y posterior reacción con un compuesto de la fórmula $\text{R}_2\text{-P (Hal)}_2$ para formar un compuesto de la fórmula X,



donde R_2 , Fos y Hal son como se define en la reivindicación 1 y Hal es cloro, bromo o yodo y

c) la reacción de un compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula VII



- 20 donde Y y Cp son como se define en la reivindicación 1 y M es Li o MgHal, donde Hal es cloro, bromo o yodo, para proporcionar un compuesto de la fórmula I.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizados por que** los compuestos de la fórmula I obtenidos como se describe en la etapa c) del procedimiento se convierten en diastereómeros esencialmente puros por tratamiento térmico.

- 25 10. Compuestos de la fórmula Xa,

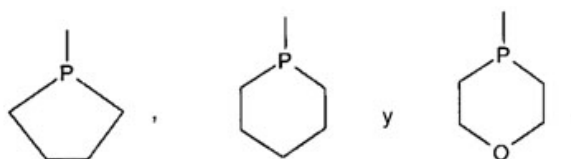


donde

R_2 es un radical seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado; cicloalquilo C_5-C_{12} o cicloalquil $(C_5-C_{12})-CH_2-$ no sustituido o sustituido con alquil C_1-C_6- o alcoxi C_1-C_6- ; arilo C_6-C_{14} ; heteroarilo C_4-C_{12} ; aralquilo C_7-C_{14} ; heteroaralquilo C_4-C_{12} o halógeno- (flúor-, cloro- o bromo-), alquil C_1-C_6- , trifluorometil-, alcoxi C_1-C_6- , trifluorometoxi-, $(C_6H_5)_3Si-$, (alquil $C_1-C_{12})_3Si-$ o arilo C_6-C_{14} sustituido con sec-amino, heteroarilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{14} o heteroaralquilo C_4-C_{12} , donde heteroarilo y heteroaralquilo contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y -N=;

R_{22} es un grupo Fos o Hal;

Fos es P(alquil C_1-C_6)₂, -P(cicloalquil C_5-C_8)₂, -P(bicicloalquil C_7-C_8)₂, -P(o-furil)₂, -P(C_6H_5)₂, -P(1-naftil)₂, -P [2-(alquil C_1-C_6) C_6H_4]₂, -P[3-(alquil C_1-C_6) C_6H_4]₂, -P[4-(alquil C_1-C_6) C_6H_4]₂, -P[2-(alcoxi C_1-C_6) C_6H_4]₂, -P[3-(alcoxi C_1-C_6) C_6H_4]₂, -P[4-(alcoxi C_1-C_6) C_6H_4]₂, -P[2-(trifluorometil) C_6H_4]₂, -P[3-(trifluorometil) C_6H_4]₂, -P[4-(trifluorometil) C_6H_4]₂, -P[3,5-bis(trifluorometil) C_6H_3]₂, -P[3,5-bis(alquil C_1-C_6) C_6H_3]₂, -P[3,5-bis(alcoxi C_1-C_6) C_6H_3]₂ o -P[3,5-bis(alquil C_1-C_6) C_6H_2]-4-(alcoxi C_1-C_6) C_6H_2]₂ o un radical fosfino cíclico seleccionado del grupo que consiste en:

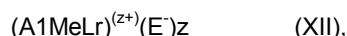


que están no sustituidos o sustituidos una o más veces por: alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcoxi (C_1-C_4) -alquilo C_1-C_2 , fenilo, bencilo, benciloxi o alquiliden (C_1-C_4) -dioxilo y Hal es cloro, bromo o yodo.

11. Complejos de metales seleccionados del grupo de metales de transición con uno de los compuestos de la fórmula I como se definió en la reivindicación 1 como ligandos.

12. Los complejos de metal según la reivindicación 11, **caracterizados por que** los metales de transición son: Cu, Ag, Au, Ni, Co, Rh, Pd, Ir, Ru y Pt.

13. Los complejos de metal según la reivindicación 11, **caracterizados por que** corresponden a las fórmulas XI y XII,



donde A_1 es uno de los compuestos de la fórmula I,

L representa ligandos aniónicos o no iónicos, monodentados idénticos o diferentes o L representa ligandos bidentados, aniónicos o no iónicos, idénticos o diferentes;

r es 2, 3 ó 4 cuyo L es un ligando monodentado o r es 1 ó 2 cuyo L es un ligando bidentado ; z es 1, 2 ó 3;

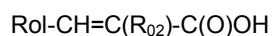
Me es un metal seleccionado del grupo que consiste en Rh, Ir y Ru; donde el metal presenta los estados de oxidación 0, 1, 2, 3 ó 4;

E^- es el anión de un oxoácido o ácido complejo y

los ligandos aniónicos equilibran la carga de los estados de oxidación 1, 2, 3 ó 4 del metal.

14. Procedimiento para preparar compuestos orgánicos quirales por adición asimétrica de hidrógeno sobre un doble enlace carbono/carbono o carbono/heteroátomo en compuestos proquirales orgánicos en presencia de un catalizador, **caracterizado por que** la reacción de adición se realiza en presencia de cantidades catalíticas de al menos un complejo de metal según la reivindicación 11.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por que** el compuesto orgánico proquiral es un ácido carboxílico insaturado de la fórmula



o una sal, éster o amida del mismo, donde R_{01} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 sustituido por de 1 a 4 radicales alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi (C_1-C_6) -alcoxi (C_1-C_4) o arilo C_6-C_{10} no sustituido o

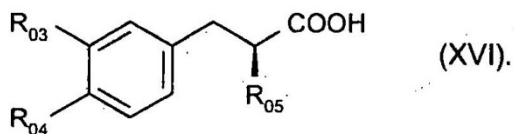
heteroarilo C₄-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo C₄-C₁₀ sustituido por de 1 a 4 radicales alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₄) y R₀₂ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, ciclopentilo no sustituido, ciclohexilo o fenilo o ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo sustituido por 1 a 4 radicales alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₄) o amino protegido.

- 5 16. Procedimiento según la reivindicación 15, **caracterizados por que** el ácido carboxílico insaturado corresponde a la fórmula XV,



donde

- 10 R₀₃ y R₀₄ son cada uno, independientemente entre sí, H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆ o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆ y R₀₅ es alquilo C₁-C₆, y se hidrogenan mediante hidrógeno en presencia de complejos de rodio con ligandos de la fórmula I como catalizadores para proporcionar compuestos de la fórmula XVI



- 15 17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizados por que** el R₀₃ es metoxipropilo, R₀₄ es metoxi y R₀₅ es isopropilo.

18. Uso de los complejos de metal según la reivindicación 11, como catalizadores homogéneos para preparar compuestos orgánicos quirales, preferiblemente para la adición asimétrica de hidrógeno sobre un doble enlace carbono/carbono o carbono/heteroátomo en compuestos proquirales orgánicos.