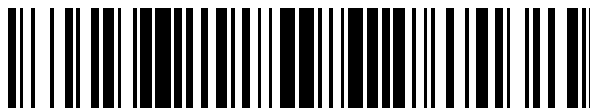


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 865**

21 Número de solicitud: 201231746

51 Int. Cl.:

B01J 31/16 (2006.01)

C01G 49/00 (2006.01)

C01G 45/00 (2006.01)

C07B 41/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

13.11.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

04.08.2014

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT DE GIRONA (100.0%)
Plaça Sant Domenec, 3, Edifici les Aligues
17071 Girona ES**

72 Inventor/es:

**COMPANY CASADEVALL, Anna;
FONT GIMBERNAT, David;
PRAT CASELLAS, Irene;
GOMEZ MARTÍN, Laura;
RIBAS SALAMAÑA, Xavier;
GARCÍA BOSCH, Isaac;
COSTAS SALGUEIRO, Miquel;
LLORET FILLLOL, Julio y
CUSSO FOREST, Olaf**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **Catalizadores para la epoxidación de alquenos**

57 Resumen:

Catalizadores para la epoxidación de alquenos.
Se proporcionan nuevos complejos de manganeso o hierro con ligandos derivados de N,N'-bis(2-piridilmetil)-2,2'-bipirrolidina (bpbp) para la epoxidación asimétrica de alquenos, así como un procedimiento para su preparación. Los complejos muestran una selectividad y actividad catalítica elevada en reacciones de epoxidación de una amplia variedad de alquenos.

ES 2 482 865 A1

DESCRIPCIÓN

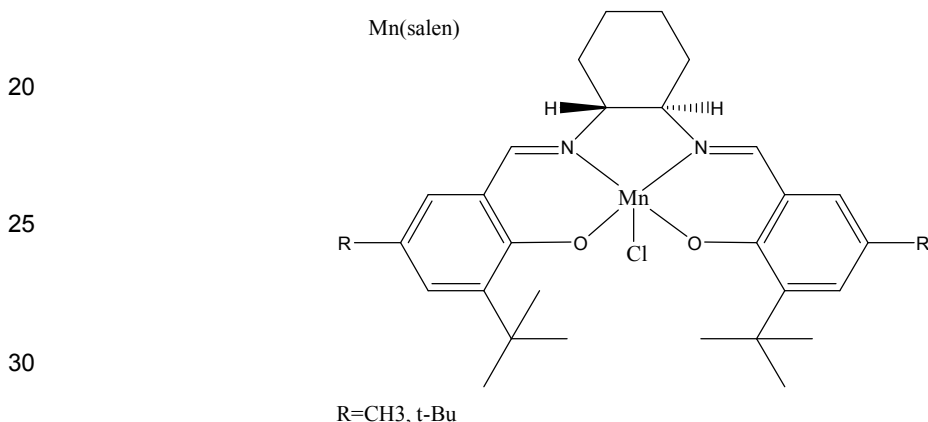
Catalizadores para la epoxidación de alquenos

- 5 La presente invención se refiere a nuevos catalizadores, a un procedimiento para su preparación, así como a su uso para la epoxidación selectiva de alquenos.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 10 La epoxidación de alquenos da lugar a epóxidos, los cuales pueden posteriormente ser transformados en una gran variedad de productos de gran interés químico. La reacción de epoxidación de alquenos puede ser llevada a cabo empleando diferentes tipos de oxidantes.

- 15 El uso de catalizadores quirales de manganeso capaces de catalizar la reacción de epoxidación asimétrica de alquenos es ampliamente conocido. Entre los sistemas catalíticos más estudiados están los complejos quirales de manganeso con ligandos tetradentados tipo salen.



- 35 Sin embargo, los catalizadores basados en ligandos salen desarrollados hasta la fecha adolecen de varios problemas. Uno de ellos es la elevada cantidad de catalizador necesaria (4-8 moles %) para obtener rendimientos y selectividades satisfactorias. Otro problema es el uso de oxidantes problemáticos a nivel industrial como el NaOCl.

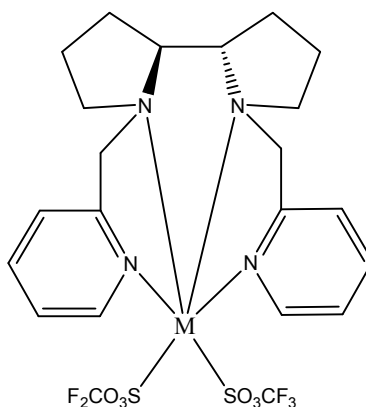
- 40 Recientemente, se ha descrito el uso de N,N'-bis(2-piridilmetil)-2,2'-bipirrolidina (bpbp) como ligando en complejos de hierro o manganeso para la epoxidación asimétrica de alquenos.

- 45 Así, en la publicación *Talsi et al., "Asymmetric Epoxidations with H₂O₂ on Fe and Mn Aminopyridine Catalysts. Probing the Nature of Active Species by Combined EPR Spectroscopic and Enantioselectivity Study", ACS Catal. 2012, vol. 2, pp 1196-1202* se describe el empleo de los complejos de hierro y manganeso [Fe(CF₃SO₃)₂((S,S)-bpbp)] y [Mn(CF₃SO₃)₂((S,S)-bpbp)] como catalizadores selectivos en la epoxidación asimétrica de diferentes alquenos en presencia de diversos ácidos carboxílicos como aditivos y empleando H₂O₂ como oxidante. Este catalizador permite alcanzar excesos enantioméricos (ee) del 70-80 % en algunos sustratos específicos que son deficientes de electrones, sin embargo dicho ee es significativamente más moderado con otros sustratos como por ejemplo el estireno (39 % ee).

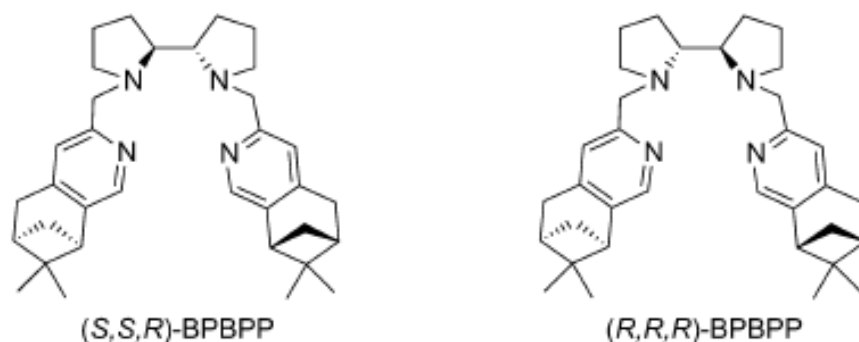
50

55

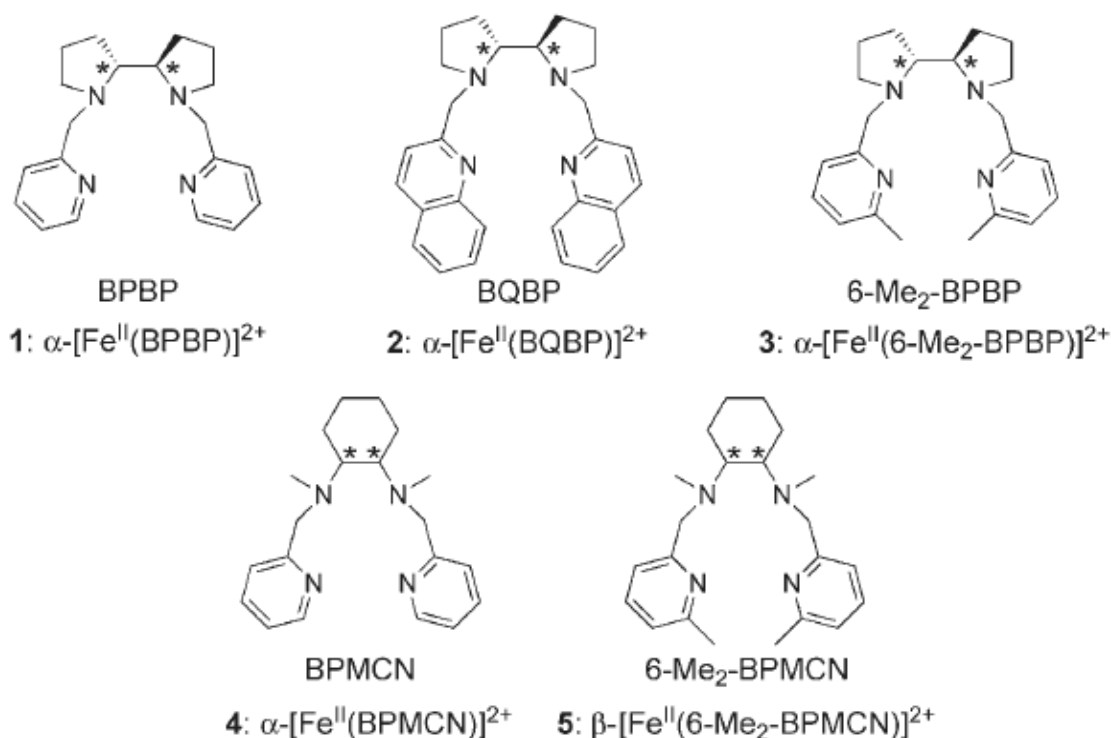
60



Se ha descrito también el uso de complejos de manganeso con ligandos derivados del *N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2,2'-bipirrolidina (bpbp) como catalizadores eficientes en transformaciones de epoxidación. Así, en la publicación *Costas et al. "Stereoselective Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide using a Bipyrrolidine-Based Family of Manganese Complexes", Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 65-70* se describe la epoxidación estereoselectiva de alquenos mediante catalizadores de complejos de manganeso formados con los ligandos (*S,S,R*)-BPBP y (*R,R,R*)-BPBP y utilizado H₂O₂ como oxidante. Estos catalizadores permiten alcanzar excesos enantioméricos (ee) del 65-73 % en algunos sustratos específicos que son deficientes de electrones, y muestran estereoselectividades de 54% en la epoxidación de estireno y 52% en la de *cis*-beta-metilestireno.



Es conocido que la introducción de un grupo metilo en la posición 6 de anillo de piridina del ligando conduce a una selectividad hacia la *cis*-dihidroxiación del alqueno frente a la epoxidación. Así, en la publicación *Que et al. "Iron-Catalyzed Asymmetric Olefin *cis*-Dihydroxylation with 97% Enantiomeric Excess" Angewandte Chemie. Int Ed. 2008, 47, 1887-1889* se describe la *cis*-dihidroxiación de alquenos en presencia de diferentes catalizadores de hierro. Los ligandos que forman dichos catalizadores están representados en la figura siguiente:



Aun siendo conocidos diversos compuestos que pueden actuar como catalizadores en la epoxidación de alquenos, estos muestran buena estereoselectividad en un rango de sustratos muy limitado, y todavía existe la necesidad de desarrollar procesos de epoxidación selectiva que funcionen en un amplio espectro de sustratos. Por lo tanto, es deseable el desarrollo de nuevos catalizadores eficientes y robustos que puedan prepararse de forma sencilla y que permitan catalizar la epoxidación asimétrica de alquenos de manera eficiente y selectiva, pudiendo ser aplicados a una amplia variedad estructural de alquenos, tanto

para alquenos deficientes en electrones, como para alquenos no deficientes en electrones.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

5 Los inventores han encontrado una nueva familia de catalizadores quirales de fórmula (I) y su enantiomero (I') que poseen la capacidad de catalizar la reacción de epoxidación asimétrica en una amplia variedad estructural de alquenos, con eficiencia y selectividad significativas y en algunos substratos de interés superiores a las descritas hasta la fecha, alcanzando un número de ciclos catalíticos incluso superior a 1000.

10

Es ampliamente conocido en el estado de la técnica que pequeñas modificaciones estructurales en los ligandos pueden ocasionar cambios importantes en la actividad catalítica de los complejos metálicos que los incorporan. Un ejemplo claro se encuentra en la publicación de Que et al. (Angewandte Chemie. Int Ed. 2008, 47, 1887-1889) anteriormente citada, donde la incorporación de un grupo metilo en la posición 6 de la piridina conduce a la obtención del *cis*-diol como compuesto mayoritario. Los inventores han encontrado que la sustitución en la posición 4 del anillo de piridina del ligando (bpbp) con un heteroátomo unido a grupos metilo se consigue mejorar la conversión, el rendimiento y/o la enantioselectividad del proceso de epoxidación enantiomérica de una amplia variedad de alquenos.

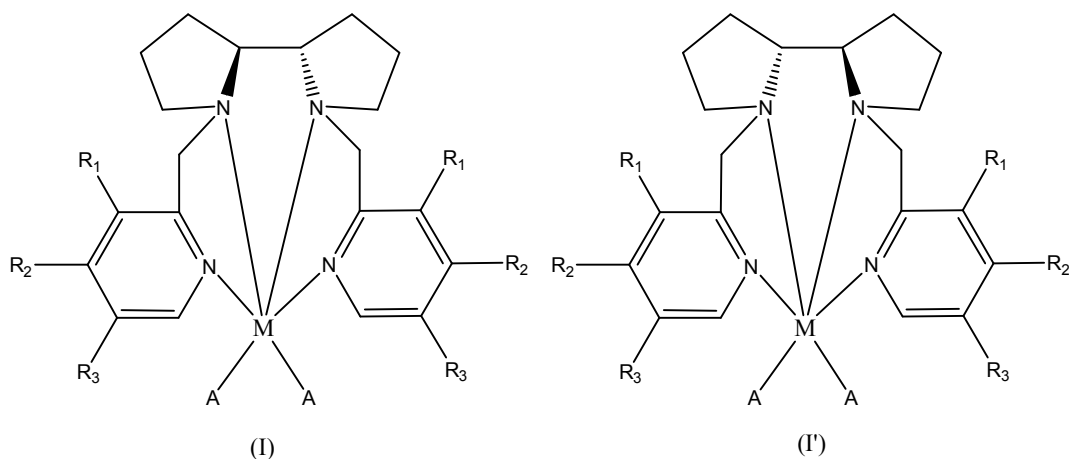
15

20 En consecuencia, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de fórmula (I), y su enantiomero (I')

25

30

35



40 donde M es un ión manganeso o hierro en el estado de oxidación apropiado, R₁ y R₃ son iguales entre sí y se seleccionan entre H y metilo; R₂ se selecciona entre -N(CH₃)₂ y -OCH₃; con la condición de que cuando R₂ es -N(CH₃)₂, entonces R₁ y R₃ son H; y cuando R₂ es -OCH₃, entonces R₁ y R₃ son metilo; A es un ligando que se selecciona entre CF₃SO₃⁻, CF₃CO₂⁻, [(CF₃CO)₂CH]⁻, NO₃⁻, H₂PO₂⁻, HCO₃⁻, ClO₄⁻, PF₆⁻, SbF₆⁻, BF₄⁻, Cl⁻, Br⁻, AcO⁻.

45

Los compuestos de fórmula (I) y (I'), presentan dos centros quirales, así son objeto de la presente invención los enantiómeros posibles, y las mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros. En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I), alternativamente su enantiomero (I'), tiene una pureza enantiomérica de al menos 85%, más preferiblemente superior al 95%, particularmente preferida una pureza de al menos el 98%.

50

En las fórmulas estructurales descritas, el uso de líneas en negrita y punteadas denota la configuración particular de los grupos de acuerdo con las recomendaciones de la IUPAC. Un enlace indicado por una línea punteada indica que el grupo en cuestión está por debajo del plano general de la molécula, y un enlace indicado por una línea en negrita indica que el grupo en cuestión está por encima del plano general de la molécula.

55

De acuerdo con una realización preferida de este primer aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), alternativamente su enantiomero (I'), es aquel donde M se selecciona entre Mn y Fe, A es CF₃SO₃⁻ (OTf), R₁ = R₃ = H y R₂ = -N(CH₃)₂. En adelante M(OTf)₂[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp). Así, según una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula (I) es M(OTf)₂(S,S)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp), según otra realización particularmente preferida el compuesto de fórmula (I') es M(OTf)₂(R,R)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp).

60

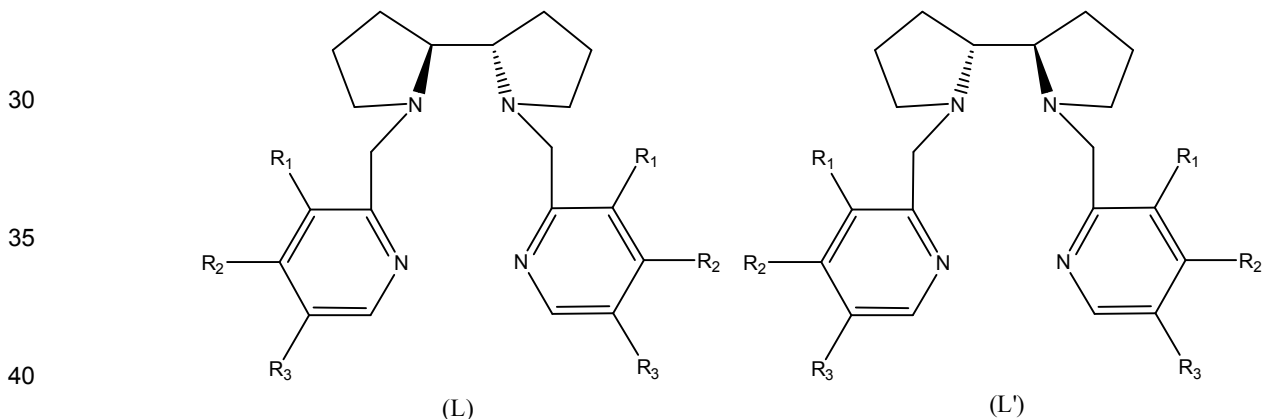
Según otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I), alternativamente su enantiómero (I'), es aquel donde M se selecciona entre Mn y Fe, A es CF_3SO_3^- (OTf), $\text{R}_1 = \text{R}_3 = -\text{CH}_3$ y $\text{R}_2 = -\text{OCH}_3$. En adelante $\text{M}(\text{OTf})_2[(4\text{-OMe-3,5-diMePyr})\text{-(bpbp)}]$. Según una realización particularmente preferida el compuesto de fórmula (I) es $\text{M}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-(4-OMe-3,5-diMePyr)\text{-(bpbp)}}$. Según otra realización particularmente preferida el compuesto de fórmula (I') es $\text{M}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-(4-OMe-3,5-diMePyr)\text{-(bpbp)}}$

Así, según una realización particularmente preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), alternativamente su enantiómero (I'), se seleccionada entre:

- 10 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-(4-OMe-3,5-diMePyr)\text{-(bpbp) (1)}$;
 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-(4-OMe-3,5-diMePyr)\text{-(bpbp) (1')}$;
 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-(4-OMe-3,5-diMePyr)\text{-(bpbp) (2)}$;
 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-(4-OMe-3,5-diMePyr)\text{-(bpbp) (2')}$;
 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-(4-N(CH}_3)_2\text{Pyr)\text{-(bpbp) (3)}$;
 15 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-(4-N(CH}_3)_2\text{Pyr)\text{-(bpbp) (3')}$;
 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-(4-N(CH}_3)_2\text{Pyr)\text{-(bpbp) (4)}$; y
 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-(4-N(CH}_3)_2\text{Pyr)\text{-(bpbp) (4')}$

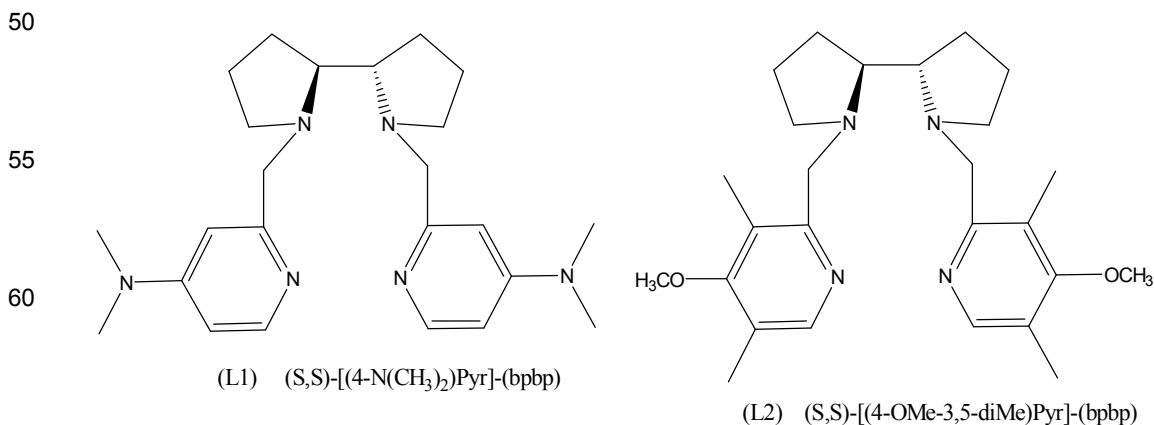
Los compuestos de la presente invención se caracterizan por tener un ligando tetradentado derivado de *N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2,2'-bipirrolidina (bpbp) donde los anillos de piridina están substituidos en posición 4 por un heteroátomo unido a grupos metilo. De acuerdo con una realización preferida, dicha sustitución en posición 4 del anillo de piridina se selecciona entre $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{OCH}_3$.

Así, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos ligandos derivados de *N,N'*-bis(2-piridilmetil)-2,2'-bipirrolidina (bpbp) de fórmula (L), alternativamente de fórmula (L'):

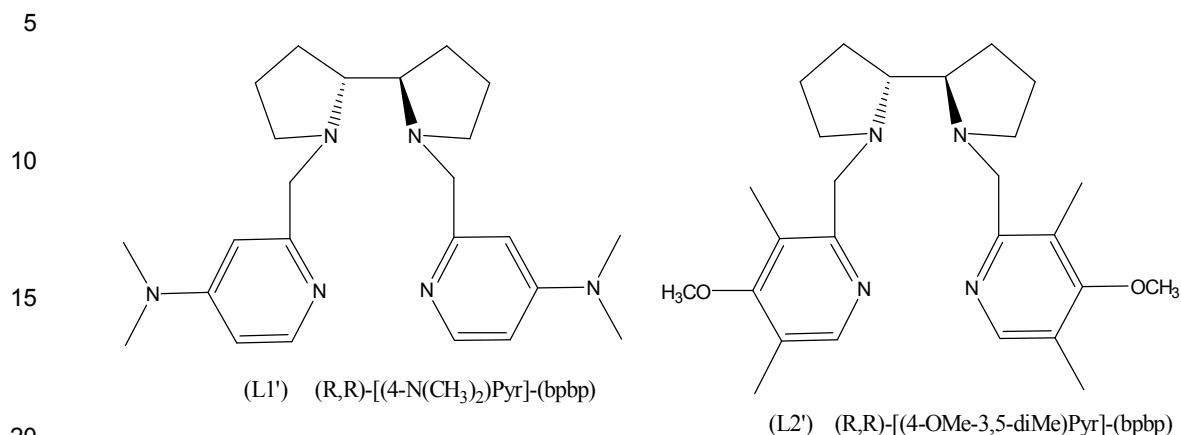


45 donde R_1 y R_3 son iguales entre sí y se seleccionan entre H y metilo; R_2 se selecciona entre $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{OCH}_3$; con la condición de que cuando R_2 es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, entonces R_1 y R_3 son H; y cuando R_2 es $-\text{OCH}_3$, entonces R_1 y R_3 son metilo.

Así, según una realización particular de este aspecto, la invención proporciona nuevos ligandos de fórmula (L1), (L2)



y sus enantiómeros (L1') y (L2')



Así, la presente invención proporciona los ligandos

(S,S)-[4-N(CH₃)₂Pyr]-(bpbp) (L1)
(R,R)-[4-N(CH₃)₂Pyr]-(bpbp) (L1')
(S,S)-[4-OMe-3,5-diMePyr]-(bpbp) (L2)
(R,R)-[4-OMe-3,5-diMePyr]-(bpbp) (L2')

Los compuestos de fórmula (I), alternativamente de fórmula (I'), de la presente invención resultan ser especialmente ventajosos en la epoxidación enantioselectiva de alquenos ya que son activos catalíticamente para la epoxidación de un amplio espectro de sustratos, siendo necesario pequeñas cantidades de catalizador. Además, los catalizadores de acuerdo con la presente invención presentan una alta selectividad hacia el epóxido. Los compuestos de la presente invención son altamente estables y robustos en condiciones oxidativas y/o ácidas, permitiendo un número de ciclos catalíticos incluso superior a 1000.

En el contexto de la presente invención, el término "cantidad catalítica" se refiere a la cantidad de compuesto de fórmula (I), alternativamente de fórmula (I'), necesaria para acelerar la formación de epóxido. De acuerdo con una realización particular de la presente invención, la cantidad catalítica de compuesto (I), alternativamente de fórmula (I'), puede variar entre 0,01 – 20,0 mol %, preferiblemente entre 0,05 – 5,0 mol %, siendo más preferido el uso de entre 0,1 – 2,0 mol % de catalizador. En términos de ratio molar de catalizador relativo a la cantidad de alqueno está comprendido entre 0,001 equivalentes y 0.2 equivalentes, preferiblemente entre 0.01 y 0.02%

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, ésta proporciona una composición que comprende al menos un complejo de fórmula (I), alternativamente de fórmula (I'). Esta composición se puede emplear como sistema catalítico para la epoxidación de alquenos. Componentes adicionales de dicha composición son al menos un agente oxidante y opcionalmente uno o más aditivos para mejorar la actividad y selectividad del catalizador.

Según una realización preferida, la composición comprende un agente oxidante seleccionado entre ácido peracético (CH₃CO₃H), t-butilhidroperóxido (t-Bu-OOH) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), preferentemente H₂O₂.

En otra realización preferida, la composición además comprende un aditivo que es un ácido carboxílico, incluidos aminoácidos o derivados de aminoácidos con un radical –COOH, siendo especialmente preferido el uso de ácido 2-etilhexanoico.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar un ligando de fórmula (L), con M(A)₂ en presencia de un disolvente apropiado, donde R₁, R₂, R₃, M y A tienen los significados mencionados anteriormente para el compuesto de fórmula (I), o alternativamente hacer reaccionar el ligando de fórmula (L') con M(A)₂ en presencia de un disolvente apropiado, donde R₁, R₂, R₃, M y A tienen los significados mencionados anteriormente para el compuesto de fórmula (I') para obtener el compuesto de fórmula (I').

De acuerdo con una realización preferida, el disolvente empleado en la preparación del catalizador es un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, (C₁-C₄)-alcohol o diclorometano. Siendo particularmente preferido el empleo de tetrahidrofurano.

5

Los ligandos de fórmula (L), o alternativamente de fórmula (I'), pueden prepararse siguiendo procedimientos estándar. Generalmente dichos ligandos pueden prepararse a partir del enantiomero correspondiente de bispirrolidona y la correspondiente cloropicolina. En el ejemplo 1 se describe el procedimiento de preparación de los diferentes ligandos de la presente invención.

10

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con el uso de los compuestos de fórmula (I), o alternativamente de fórmula (I'), tal como se han definido anteriormente como catalizadores para la epoxidación enantioméricamente enriquecida de alquenos. El método de epoxidación comprende mezclar el alqueno, un catalizador enantioméricamente puro de fórmula (I), o alternativamente de fórmula (I') y un agente oxidante, alternativamente, además puede introducirse en la mezcla de reacción un derivado de ácido carboxílico como aditivo. Alternativamente, el catalizador se puede preparar in situ, mezclando cantidades iguales de ligando y Mn(CF₃SO₃)₂ o Fe(CF₃SO₃)₂·2CH₃CN.

15

Los catalizadores quirales de acuerdo con la presente invención permiten catalizar de manera efectiva la epoxidación asimétrica tanto de alquenos deficientes en electrones como de alquenos no deficientes en electrones. Es conocido que alquenos deficientes en electrones son menos reactivos frente a la epoxidación que los alquenos no deficientes en electrones, y por lo tanto, la mayoría de los catalizadores quirales empleados en el estado de la técnica no ofrecen buenos resultados en términos de conversión y rendimiento. Por otro lado, el empleo de catalizadores altamente reactivos, capaces de catalizar la epoxidación de alquenos deficientes en electrones está a menudo asociada con una baja selectividad. Sin embargo, los compuestos de fórmula (I), alternativamente de fórmula (I'), de acuerdo con la presente invención son catalizadores efectivos en términos de conversión, rendimiento y selectividad para la epoxidación de alquenos deficientes en electrones y de alquenos no deficientes en electrones.

20

En el contexto de la presente invención, el término "enantioméricamente enriquecida" se refiere a una muestra de un compuesto quiral cuyo ratio enantiomérico es superior a 50:50.

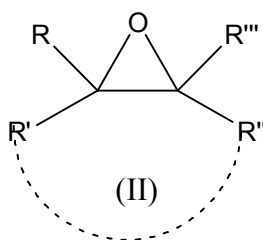
30

Así, el empleo de un catalizador quiral de fórmula (I) que presenta la configuración (S,S) dará lugar a productos cuya actividad óptica será la opuesta a la obtenida utilizando el catalizador equivalente de fórmula (I') de configuración (R,R) en las mismas condiciones de reacción.

35

Un aspecto adicional de la invención está relacionado con un procedimiento para la preparación de epóxidos de fórmula (II)

40



45

donde R, R', R'' y R''' son radicales que se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo protegido por un grupo protector de OH, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, (C₁-C₁₂)alquilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₁₂)alqueno opcionalmente sustituido, (C₁-C₁₂)alcoxilo opcionalmente sustituido, -COR₄, -COOR₅, -OC(O)R₆, -NR₇R₈, -C(O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, -SO₃-R₉, -NHSO₂-R₉, -SO₂-NR₇R₈, (C₅-C₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

50

los radicales que presentan sustitución pueden estar sustituidos por uno o mas sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo protegido con un grupo protector de OH, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)alqueno, (C₁-C₁₂)alcoxilo, -COR₁₀, -COOR₁₁ y -OC(O)R₁₂;

55

R₄, R₅, R₆, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son radicales independientemente seleccionados entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo y fenilo;

60

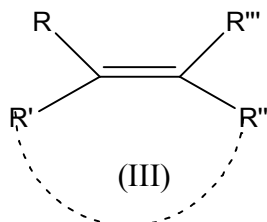
R₇, R₈ y R₉ son radicales independientemente seleccionados entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, fenilo e hidroxilo protegido por un grupo protector de OH;

o bien R' y R'' junto con los átomos de carbono que forman el epóxido forman un ciclo de 5-8 carbonos;

el procedimiento comprende hacer reaccionar un alqueno de fórmula (III)

5

10



15 donde R, R', R'' y R''' tienen los significados anteriormente mencionados para el compuesto de fórmula (II), con un agente oxidante en presencia de una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (I), alternativamente de fórmula (I'), tal como se ha definido anteriormente.

20 Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo pueden encontrarse en la publicación *T.W. Green and P. G. M. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 3rd ed. 1999) Capítulo 2, pp 17-246* Ejemplos representativos de grupos protectores de hidroxilo incluyen aquellos donde el grupo OH está acilado o alquilado, tales como éteres de fenilmetilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialquilsililo, tal como terc-butildimetilsililo (TBS), terc-butildifenilsililo (TBDPS) y éteres de alilo. Los grupos protectores pueden ser eliminados de la molécula en una etapa posterior de la síntesis.

25

En una realización preferida, se prepara un epóxido de fórmula (II) donde R, R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, NO₂, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido, (C₁-C₆)alcoxilo opcionalmente sustituido, -COR₄, -COOR₅, -NR₇R₈, y fenilo opcionalmente sustituido;

30 los radicales que presentan sustitución pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxilo, -COR₁₀, -COOR₁₁ y -OC(O)R₁₂;

35 R₄, R₅, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son radicales independientemente seleccionados entre hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo y fenilo;

R₇ y R₈ son radicales independientemente seleccionados entre hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo y fenilo.

40 De acuerdo con una realización preferida, el alqueno es un alqueno no deficiente en electrones. Ejemplos de dichos alquenos no deficientes en electrones que pueden ser epoxidados de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre el grupo que formado por alquenos no funcionalizados, alquenos aril sustituidos, hidroxialquenos, cis-alquenos, trans-alquenos y alquenos trisustituidos.

45 De acuerdo con otra realización preferida, el alqueno es un alqueno deficiente en electrones, por ejemplo trans-calcona

50 El procedimiento de epoxidación se lleva a cabo en presencia del catalizador de fórmula (I), alternativamente de fórmula (I'), y mediante el empleo de un agente oxidante. Ejemplos de agentes oxidantes útiles para la reacción de epoxidación de acuerdo con la presente invención pueden ser cualquiera de los oxidantes generalmente utilizados en la técnica. De acuerdo con una realización preferida, el agente oxidante se selecciona entre ácido peracético (CH₃CO₃H), t-butilhidroperóxido (t-Bu-OOH) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), preferiblemente H₂O₂.

55 Según una realización preferida de la presente invención, la reacción de epoxidación enantioselectiva se lleva a cabo en presencia de un aditivo que es un ácido carboxílico, incluidos aminoácidos o derivados de aminoácidos con un radical -COOH, siendo especialmente preferido el empleo de 2-etilhexanoico.

60 De acuerdo con una realización preferida, la reacción de epoxidación enantioselectiva se lleva a cabo en presencia de una cantidad de aditivo comprendida entre 1 y 14000 equivalentes respecto al catalizador, preferiblemente 7000 equiv en el caso de los catalizadores de manganeso, y entre 1 y 50 equivalentes en el caso de los de hierro.

Según una realización preferida, la reacción de epoxidación se lleva a cabo en presencia de un disolvente. Generalmente, cualquier disolvente relativamente inerte puede ser utilizado en el método de la

presente invención, el experto en la materia podrá seleccionar aquellos disolventes más adecuados en función de, principalmente el agente oxidante utilizado. De acuerdo con una realización preferida, el disolvente se selecciona entre acetonitrilo (CH_3CN), acetona y dimetilformamida. Siendo preferido el uso de acetonitrilo como disolvente en la reacción de epoxidación.

5

En una realización particular de la presente invención, el procedimiento de epoxidación enantioselectiva de alquenos se lleva a cabo en condiciones de baja carga de catalizador, preferentemente 0,1 – 2,0 mol %, utilizando peróxido de hidrógeno como agente oxidante, un ácido carboxílico como aditivo y acetonitrilo como disolvente.

10

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, la reacción de epoxidación se lleva a cabo durante un período de tiempo comprendido entre 0.5 y 2 horas, a temperatura comprendida entre 25 y -40°C . Si bien, una selección de tiempos y temperatura más precisa dependerá de diferentes condicionantes, como por ejemplo el tipo de sustrato, disolvente, cantidad de catalizador empleada y agente oxidante. Evidentemente el experto en la materia podrá ajustar las condiciones óptimas para cada reacción de epoxidación en función de dichos condicionantes.

15

En los ejemplos se ilustra la actividad catalítica de los compuestos de fórmula (I) y (I') de acuerdo con la presente invención en la epoxidación de una amplia variedad de alquenos.

20

El método de epoxidación de acuerdo con la presente invención, resulta en la obtención de epóxidos con un rendimiento de al menos 50 %, preferiblemente 60%, más preferiblemente 70%, siendo particularmente preferida obtención de epóxidos con un rendimiento de al menos 90 %.

25

El método de epoxidación de acuerdo con la presente invención, resulta en la obtención de epóxidos con un exceso enantiomérico de al menos 60%, preferiblemente de al menos 70%, más preferiblemente de al menos 85%, siendo particularmente preferido de al menos 95%.

30

En el contexto de la presente invención, el término “estereoisómero” se refiere a compuestos que tienen idéntica sustitución química, pero que difieren respecto a la posición de sus átomos o grupos en el espacio. En particular, el término “enantiómero” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto los cuales son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término “diastereoisómero” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son superponibles entre sí pero tampoco son imagen especular uno del otro y tienen dos o más centros asimétricos.

35

Así, un “proceso estereoselectivo” es un proceso en el cual se produce un estereoisómero particular de un producto de reacción en preferencia con el otro posible estereoisómero. Un “proceso enantioselectivo” es un proceso en el que se favorece la producción de uno de los dos posibles enantiómeros de un producto de reacción.

40

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra “comprende” incluye el caso “consiste en”. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

45

EJEMPLOS

50

Métodos Generales:

A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes utilizados son de la calidad accesible en el producto comercial. Los disolventes se adquirieron de SDS y Sharlab. Los disolventes se purificaron y secaron mediante filtración a través de un sistema de purificación de disolventes basado en columnas de alúmina activada (M-Braum SPS800) o a través de técnicas tradicionales de destilación.

55

Los productos de oxidación fueron identificados por comparación de sus tiempos de retención en cromatografía de gases (GC) y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) con los tiempos de retención de los compuestos conocidos, y/o por análisis de ^1H y ^{13}C -RMN.

60

Los espectros de FT-IR se registraron en un espectrofotómetro Mattson-Galaxy Satellite FT-IR utilizando un analizador elemental CHNS-O EA-1108 de Fisons. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX200 y DPX400 utilizando condiciones estándar. Los experimentos de espectrometría de ionización de masas por electrospray (ESI-MS) fueron realizados en un espectrómetro

Bruker Daltonics Esquire 3000 utilizando una solución 1>M del compuesto analizado. La resolución cromatográfica enantioselectiva fue realizada en un cromatógrafo Agilent GC-7820-A utilizando una columna CICLOSIL-B y HPLC 1200 series Agilent technologies utilizando las columnas CHIRALPAK-IA y CHIRALPAK-IC.

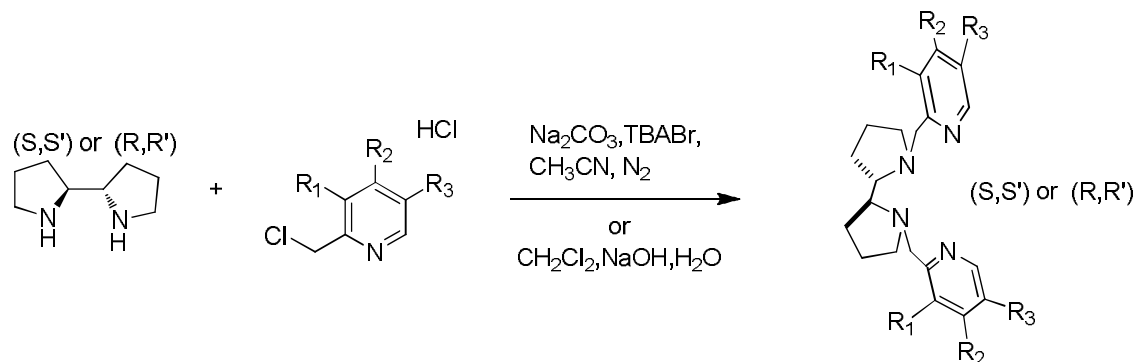
5

Ejemplo 1. Preparación de ligandos.

Los diferentes ligandos fueron preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento general: En un balón con agitador y una manta calefactora se disolvieron con CH₃CN los siguientes reactivos: 2S,2S'-bipirrolidina, bromuro de tetrabutilamonio (TBABr), Na₂CO₃ y el correspondiente cloropicolina. Una vez disuelto, la disolución se puso a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Finalizado el tiempo, se dejó enfriar la reacción y se filtraron las sales de carbonato con un filtro y se hicieron varios lavados con CH₂Cl₂. La solución filtrada se evaporó y luego se disolvió con 10 mL NaOH (1 M) y se hicieron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Una vez juntadas las fases orgánicas, estas se secaron con MgSO₄, se filtró la solución y se evaporó. Al crudo de reacción se le añadió 100 mL de hexano y se agitó vigorosamente durante toda la noche. Al día siguiente esta solución se decantó a otro balón donde se rotavaporó y se secó al vacío hasta obtener el ligando correspondiente (L1-L7) como un líquido amarillo de aspecto aceitoso.

10

15



20

- L1: R₁=R₃=H, R₂=NMe₂
 L2: R₁=R₃=Me, R₂=OMe
 L3: R₁=H, R₂ junto con R₃ forman un anillo de pineno
 L4: R₁=R₃=R₂=H
 L5: R₁=H, R₂ junto con R₃ forman un anillo de fenilo
 L6: R₁=R₃=H, R₂=Cl
 L7: R₁=R₃=H, R₂=CO₂Et

25

Los ligandos L3-L7 no pertenecen a la presente invención, y han sido preparados únicamente con el fin de obtener los complejos correspondientes como ejemplos comparativos.

30

Partiendo de los reactivos con la configuración espacial adecuada será posible obtener el enantiómero deseado.

35

(S,S)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (L1).

Se mezclaron en un balón de 25 mL los siguientes reactivos: hidrocloreuro de 2-clorometil-4-dimetilaminopiridina (0.40 g, 1.93 mmols), (*S,S*)-2,2'-bipirrolidina (0.124 g, 0.88 mmols) y acetonitrilo anhídrido (12 mL). Posteriormente se añadieron Na₂CO₃ (0.74 g) y bromuro de tetrabutilamonio (TBABr) (0.04 g) directamente como sólidos y la mezcla resultante fue calentada a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla fue filtrada se lavó con CH₂Cl₂. La solución filtrada se evaporó bajo presión reducida. Al residuo resultante se le añadió 10 mL de NaOH (1 M) y se hicieron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Una vez juntadas las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄, y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue disuelto en *n*-hexano y se mantuvo bajo agitación vigorosa durante toda la noche. Finalmente, se decantó el disolvente y se eliminó a temperatura reducida para obtener 0.307 g de un líquido amarillo de aspecto aceitoso (0.75 mmols, 85 %). FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2955 – 2804 (C-H)sp³, 2357, 1737, 1596, 1542, 1375, 1218, 1001, 804. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 8.13 (d, 2H, J = 6.01 Hz (9)), 6.67 (d, 2H, J = 2.74 Hz (6)), 6.54 (dd, 2H, J = 6.01, 2.74 Hz (8)), 4.12 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.41 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.03 (m, 2H (4)), 2.95 (s, 12H, (7)), 2.83 (m, 2H (1)), 2.27 (m, 2H (4)), 1.83 – 1.69 (m, 8H (2 and 3))

50

13C-NMR 154.9, 148.8, 105.2, 105.0, 65.6, 61.6, 55.3, 39.2, 26.2, 23.7. ESI-MS (m/z): 409.4 (100) [M+H]⁺.

5 (R,R)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-[bpbp] (L1') fue preparado de manera análoga a (L2) partiendo de (R,R)-2,2'-bipirrolidina y hidrocloreto de 2-clorometil-4-dimetilaminopiridina. FT-IR (ATR) v, cm⁻¹: 2955 – 2804 (C-H)sp³, 2357, 1737, 1596, 1542, 1375, 1218, 1001, 804. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ, ppm: 8.13 (d, 2H, J = 6.01 Hz (9)), 6.67 (d, 2H, J = 2.74 Hz (6)), 6.54 (dd, 2H, J = 6.01, 2.74 Hz (8)), 4.12 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.41 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.03 (m, 2H (4)), 2.95 (s, 12H, (7)), 2.83 (m, 2H (1)), 2.27 (m, 2H (4)), 1.83 – 1.69 (m, 8H (2 and 3)) 13C-NMR 154.9, 148.8, 105.2, 105.0, 65.6, 61.6, 55.3, 39.2, 26.2, 23.7. ESI-MS (m/z): 409.4 (100) [M+H]⁺.

(S,S)-[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-[bpbp] (L2)

15 Se mezclaron en un balón de 10 mL los siguientes reactivos: (S,S)-2,2'-bipirrolidina D-tartrate (0.23 g, 0.8 mmol), H₂O (2 mL), NaOH (0.25g), CH₂Cl₂ (5 mL) y 2-clorometil-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina hidrocloreto (0.4 g, 1.7 mmol) y se dejó la reacción 24 horas en agitación a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se extrajo la fase orgánica y la fase acuosa fue sometida a extracción con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), las fracciones orgánicas fueron combinadas, secadas en MgSO₄ y el disolvente fue eliminado a vacío. Se purificó en columna de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 96:3:1) y las fracciones recuperadas fueron eliminadas bajo presión reducida para obtener 272 mg (0.62 mmol, 78%) de un aceite blanco que se vuelve sólido tras aplicación de vacío. FT-IR (ATR) v, cm⁻¹: 2967 – 2803 (C-H)sp³, 2359, 2335, 1738, 1564, 1366, 1250, 1214, 1091, 1004, 769. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ, ppm: 8.14 (s, 2H (9)), 4.05 (d, 2H, J = 12 Hz (5)), 3.75 (s, 6H (7)), 3.39 (d, 2H, J = 12 Hz (5)), 2.75 (m, 2H (4)), 2.58 (m, 2H (1)), 2.31 (s, 6H (6)), 2.24 (s, 6H (8)), 2.26 (m, 2H (4)), 1.69 - 1.53 (m, 8H (2 and 3)). 13C-NMR 163.9, 157.8, 148.2, 125.9, 125.0, 65.3, 60.7, 59.8, 55.5, 26.0, 24.0, 13.3, 10.8 ESI-MS (m/z): 439,3 (100) [M+H]⁺.

30 (R,R)-[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-[bpbp] (L2') fue preparado de manera análoga a (L2) partiendo de (R,R)-2,2'-bipirrolidina. FT-IR (ATR) v, cm⁻¹: 2955 – 2804 (C-H)sp³, 2357, 1737, 1596, 1542, 1375, 1218, 1001, 804. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ, ppm: 8.13 (d, 2H, J = 6.01 Hz (9)), 6.67 (d, 2H, J = 2.74 Hz (6)), 6.54 (dd, 2H, J = 6.01, 2.74 Hz (8)), 4.12 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.41 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.03 (m, 2H (4)), 2.95 (s, 12H, (7)), 2.83 (m, 2H (1)), 2.27 (m, 2H (4)), 1.83 – 1.69 (m, 8H (2 and 3)) 13C-NMR 154.9, 148.8, 105.2, 105.0, 65.6, 61.6, 55.3, 39.2, 26.2, 23.7. ESI-MS (m/z): 409.4 (100) [M+H]⁺.

35 (S,S,R)-BPBPP (L3)

La preparación de este ligando se describe en Costas et al. "Stereoselective Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide using a Bipyrolidina-Based Family of Manganese Complexes", Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 65-70.

40 A una solución conteniendo (S,S)-2,2'-bipirrolidina D-tartrato (0.35 g, 1.2 mmol), H₂O (2.6 mL), NaOH (0.17 g) y CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió a un balón de 10 mL cargado con (R)-pineno-PyCH₂Cl·HCl y se dejó la reacción 24 horas en agitación a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se extrajo la fase orgánica y la fase acuosa fue sometida a extracción con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), las fracciones orgánicas fueron combinadas, y secadas en MgSO₄ y el disolvente fue eliminado bajo vacío. Se purificó en columna de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 97:2:1) y las fracciones recuperadas fueron combinadas y concentradas a 5 mL. Esta fracción fue lavada con 1M NaOH (1 mL), secada en MgSO₄ y el disolvente eliminada bajo presión reducida para obtener 230 mg (0.45 mmol, 37%) de un aceite amarillo que solidifica cuando se seca al vacío. FT-IR (ATR) v, cm⁻¹: 2921 – 2806 (C-H)sp³, 1695, 1605, 1557, 1483, 1466, 1444, 1426, 1368, 1266, 1211, 1116, 1026, 948- 865. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ, ppm: 8.02 (s, 2H, (6)); 7.17 (s, 2H, (5)); 4.10 (d, 2H, J = 14.0 Hz, (4)); 3.40 (d, 2H, J = 14.0 Hz, (4)); 3.04-3.00 (m, 2H, (3)); 2.94-2.92 (m, 4H, (7)); 2.80-2.76 (m, 2H, (12)); 2.71-2.63 (m, 4H, (11 exo and 0)); 2.30-2.18 (m, 4H, (3 and 8)); 1.84-1.67 (m, 8H, (1 and 2)); 1.39 (s, 6H, (10)); 1.15 (d, 2H J = 7.2 Hz, (11 endo)); 0.61 (s, 6H, (9)). 13C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K) δ, ppm: 145.1 (6); 158.2, 145.1, 140,8 (14, 15 and 16); 122.5 (5); 65.6 (0); 61.7 (4); 55.8 (3); 44.5 (12); 40.3 (8); 39.4 (13); 32.9 (7); 32.1 (11); 26.2 (9); 26.0, 23.6 (1 and 2); 21.6 (10). ESI-MS (m/z): 511.5 (100) [M+H]⁺.

60 (R,R,R)-BPBPP (L3') fue preparado de manera análoga al (S,S,R)-BPBPP partiendo de (R,R)-2,2'-bipirrolidina L-tartrato. (230 mg, 0.45 mmol, 37%). FT-IR (ATR) v, cm⁻¹: 2968 - 2806 (C-H)sp³. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ, ppm: 8.02 (s, 2H, (6)); 7.15 (s, 2H, (5)); 4.13 (d, 2H, J = 14.0 Hz, (4)); 3.43 (d, 2H, J = 14.0 Hz, (4)); 3.03-2.99 (m, 2H, (3)); 2.92-2.91 (m, 4H, (7)); 2.78-2.71 (m, 4H, (12 and 0)); 2.68-2.63 (m, 2H, (11 exo)); 2.29-2.19 (m, 4H, (3 and 8)); 1.87-1.68 (m, 8H, (1 and 2)); 1.39 (s, 6H, (10)); 1.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz, (11 endo)); 0.61 (s, 6H, (9)). 13C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K) δ, ppm: 144.9 (6),

158.1, 144.7, 140.5 (14, 15 and 16); 122.0 (5), 65.6 (0), 61.4 (4), 55.4 (3), 44.3 (12), 40.1 (8), 39.2 (13), 32.8 (7), 31.9 (11), 26.0 (9), 25.9, 23.4 (1 and 2); 21.4 (10). ESI-MS (m/z): 511.5 (100) [M+H]⁺.

^H(S,S)-BPBP (L4)

5

La preparación de este ligando se describe en C. White.

FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2960 – 2806 (C-H)sp³, 1588, 1570, 1474, 1431, 1366, 1212, 1150, 1120, 1046, 993, 931, 897, 759. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 8.49 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 2H), 7.60 (dt, J = 2.0, 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 5.2, 6.0 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.99 (p, J = 4.4 Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.22 (appq, J = 8.4 Hz, 2H), 1.77-1.64 (m, 8H) ¹³C-NMR 160.4, 148.8, 136.3, 122.7, 121.6, 65.3, 61.1, 55.3, 25.9, 23.5. ESI-MS (m/z): 323.22 (100) [M+H]⁺.

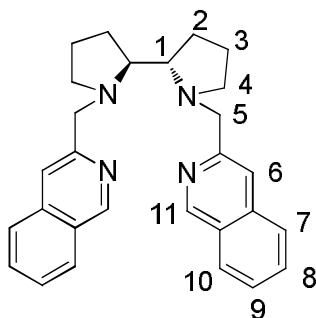
10

^H(R,R)-BPBP (L4') fue preparado de manera análoga

15 FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2955 – 2804 (C-H)sp³, 2357, 1737, 1596, 1542, 1375, 1218, 1001, 804. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 8.13 (d, 2H, J = 6.01 Hz (9)), 6.67 (d, 2H, J = 2.74 Hz (6)), 6.54 (dd, 2H, J = 6.01, 2.74 Hz (8)), 4.12 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.41 (d, 2H, J = 14.2 Hz (5)), 3.03 (m, 2H (4)), 2.95 (s, 12H, (7)), 2.83 (m, 2H (1)), 2.27 (m, 2H (4)), 1.83 – 1.69 (m, 8H (2 and 3)) ¹³C-NMR 154.9, 148.8, 105.2, 105.0, 65.6, 61.6, 55.3, 39.2, 26.2, 23.7. ESI-MS (m/z): 409.4 (100) [M+H]⁺.

20

^{ISOQ}(S,S)-BPBP (L5)



El ligando (L5) fue preparado de manera análoga a (L1) partiendo de (S,S)-2,2'-bipirrolidina y ^{ISOQ}CH₂Cl·HCl. (117 mg, 0.28 mmol, 53%). El aceite de color amarillo fue purificado en columna de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 85:10:5) FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2958 – 2791 (C-H)sp³, 2360, 2341, 1737, 1627, 1589, 1366, 1136, 1137, 953, 885, 743. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 9.12 (s, 2H (11)), 7.88 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (10)), 7.74 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (7)), 7.69 (s, 2H, (6)), 7.62 (m, 2H, (9)), 7.51 (m, 2H (8)), 4.42 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.71 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.13 (m, 2H (4)), 2.94 (m, 2H (1)) 2.32 (m, 2H (4)), 1.90 – 1.75 (m, 8H (2 and 3)) ¹³C-NMR 153.6, 151.8, 136.4, 130.1, 127.5, 127.4, 126.5, 126.4, 118.3, 65.9, 61.1, 55.4, 26.3, 23.6. ESI-MS (m/z): 423.3 (100) [M+H]⁺.

25

30

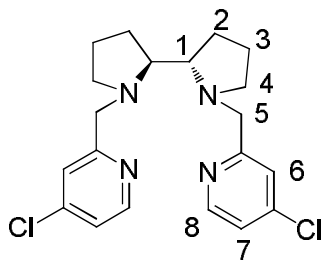
^{ISO}(R,R)-BPBP (L5') fue preparado de manera análoga

35 FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2958 – 2791 (C-H)sp³, 2360, 2341, 1737, 1627, 1589, 1366, 1136, 1137, 953, 885, 743. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 9.12 (s, 2H (11)), 7.88 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (10)), 7.74 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (7)), 7.69 (s, 2H, (6)), 7.62 (m, 2H, (9)), 7.51 (m, 2H (8)), 4.42 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.71 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.13 (m, 2H (4)), 2.94 (m, 2H (1)) 2.32 (m, 2H (4)), 1.90 – 1.75 (m, 8H (2 and 3)) ¹³C-NMR 153.6, 151.8, 136.4, 130.1, 127.5, 127.4, 126.5, 126.4, 118.3, 65.9, 61.1, 55.4, 26.3, 23.6. ESI-MS (m/z): 423.3 (100) [M+H]⁺.

35

40

^{Cl}(S,S)-BPBP (L6)

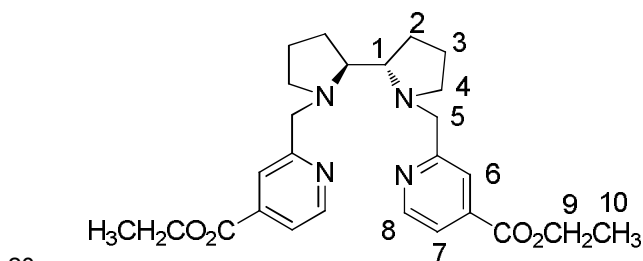


El ligando (L6) fue preparado de manera análoga a (L2) partiendo de (S,S)-2,2'-bipirrolidina y ^{Cl}PyCH₂Cl·HCl para obtener un aceite de color amarillo que fue purificado en columna de sílice

(CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 96:3:1) y las fracciones recuperadas fueron eliminadas bajo presión reducida para obtener 231 mg (0.59 mmol, 63%) de un aceite de color amarillo. FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2961 – 2798 (C-H)sp³, 2359, 2341, 1737, 1572, 1553, 1215, 1120, 882, 705. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ , ppm: 8.38 (d, 2H, J = 5.44 Hz (8)), 7.42 (d, 2H, J = 1.95 Hz (6)), 7.12 (dd, 2H, J = 5.44, 1.95 Hz (7)), 4.20 (d, 2H, J = 14.95 Hz (5)), 3.54 (d, 2H, J = 14.95 Hz (5)), 3.03 (m, 2H (4)), 2.83 (m, 2H (1)), 2.25 (m, 2H (4)), 1.85 – 1.75 (m, 8H (2 and 3)) ¹³C-NMR 162.5, 149.7, 144.5, 122.7, 122.1, 65.8, 60.8, 55.3, 26.3, 23.6 ESI-MS (m/z): 391,2 (100) [M+H]⁺.

^{Cl}(R,R)-BPBP (**L6'**) fue preparado de manera análoga
 FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2958 – 2791 (C-H)sp³, 2360, 2341, 1737, 1627, 1589, 1366, 1136, 1137, 953, 885, 743. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 9.12 (s, 2H (11)), 7.88 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (10)), 7.74 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (7)), 7.69 (s, 2H, (6)), 7.62 (m, 2H, (9)), 7.51 (m, 2H (8)), 4.42 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.71 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.13 (m, 2H (4)), 2.94 (m, 2H (1)) 2.32 (m, 2H (4)), 1.90 – 1.75 (m, 8H (2 and 3)) ¹³C-NMR 153.6, 151.8, 136.4, 130.1, 127.5, 127.4, 126.5, 126.4, 118.3, 65.9, 61.1, 55.4, 26.3, 23.6. ESI-MS (m/z): 423.3 (100) [M+H]⁺.

^{CO2Et}(S,S)-BPBP (**L7**)



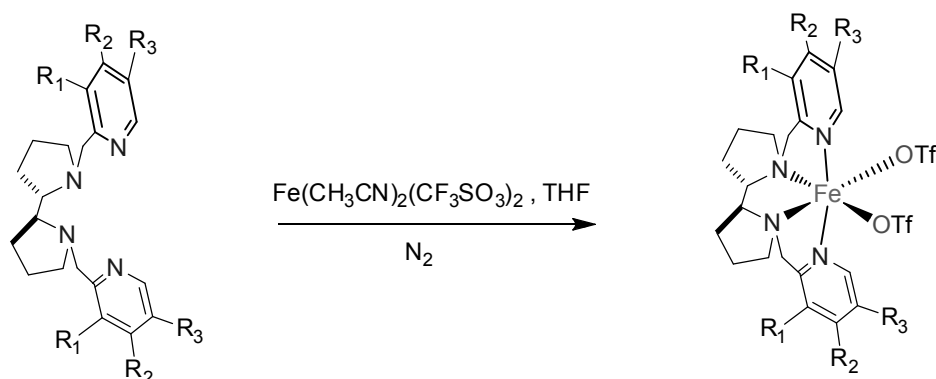
El ligando (**L7**) fue preparado de manera análoga a (**L2**) partiendo de (S,S)-2,2'-bipirrolidina y ^{CO2Et}PyCH₂Cl·HCl. Para obtener un aceite de color amarillo sin purificación en columna de sílice (320 mg, 0.68 mmol, 88%). FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2962 – 2803 (C-H)sp³, 2360, 2334, 1725, 1561, 1404, 1366, 1285, 1202, 1104, 763, 629. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ , ppm: 8.64 (d, 2H, J = 5.09 Hz (8)), 7.93 (s, 2H, (6)), 7.67 (d, 2H, J = 5.09 Hz (7)), 4.40 (q, 4H (9)), 4.24 (d, 2H, J = 14.65 Hz (5)), 3.61 (d, 2H, J = 14.65 Hz (5)), 3.01 (m, 2H (4)), 2.84 (m, 2H (1)), 2.27 (m, 2H (4)), 1.85 – 1.73 (m, 8H (2 and 3)) 1.40 (t, 6H (10)) ¹³C-NMR 165.5, 161.7, 149.6, 138.0, 122.0, 120.9, 65.60, 61.67, 61.0, 55.4, 26.0, 23.7, 14.2 ESI-MS (m/z): 467,3 (100) [M+H]⁺.

^{CO2Et}(R,R)-BPBP (**L7'**) fue preparado de manera análoga
 FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2958 – 2791 (C-H)sp³, 2360, 2341, 1737, 1627, 1589, 1366, 1136, 1137, 953, 885, 743. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 9.12 (s, 2H (11)), 7.88 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (10)), 7.74 (dd, 2H, J = 8.18, 0.81 Hz (7)), 7.69 (s, 2H, (6)), 7.62 (m, 2H, (9)), 7.51 (m, 2H (8)), 4.42 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.71 (d, 2H, J = 14.66 Hz (5)), 3.13 (m, 2H (4)), 2.94 (m, 2H (1)) 2.32 (m, 2H (4)), 1.90 – 1.75 (m, 8H (2 and 3)) ¹³C-NMR 153.6, 151.8, 136.4, 130.1, 127.5, 127.4, 126.5, 126.4, 118.3, 65.9, 61.1, 55.4, 26.3, 23.6. ESI-MS (m/z): 423.3 (100) [M+H]⁺.

Ejemplo 2 Síntesis de complejos metálicos

El procedimiento general de preparación de los diferentes catalizadores es el siguiente:
 En un vial con agitador se añadió Fe(CF₃SO₃)₂(CH₃CN)₂ y el ligando correspondiente con una relación molar 1:1. Luego bajo atmósfera de nitrógeno se añadió THF y se agitó la reacción durante una hora. Una vez finalizado el tiempo, se le añadió Et₂O, dando lugar a un precipitado, que se separó por decantación y se secó al vacío. Una vez seco, se disolvió en CH₂Cl₂ y se puso a difundir lentamente con Et₂O unos días hasta que apareció el complejo de hierro en forma de sólido cristalino.

Los catalizadores donde el metal es Mn se prepararon de manera análoga partiendo de la correspondiente sal de manganeso.



C1: $R_1=R_3=H$, $R_2=NMe_2$ (catalizador **(4)** de la presente invención)

C2: $R_1=R_3=Me$, $R_2=OMe$ (catalizador **(2)** de la presente invención)

5 C3: $R_1=H$, R_2 junto con R_3 forman un anillo de pineno

C4: $R_1=R_3=R_2=H$

C5: $R_1=H$, R_2 junto con R_3 forman un anillo de fenilo

C6: $R_1=R_3=H$, $R_2=Cl$

C7: $R_1=R_3=H$, $R_2=CO_2Et$

10

Los complejos C3-C7 no pertenecen a la presente invención, han sido preparados únicamente como ejemplos comparativos.

15

Del mismo modo, los correspondientes enantiómeros fueron preparados partiendo de los reactivos con la configuración espacial adecuada.

$Fe(OTf)_2(S,S)$ -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) **(2)**

20 A una solución de (S,S) -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**L2**) (198.4 mg, 0.44 mmols) en THF (1 mL) se le añadió gota a gota bajo agitación vigorosa una suspensión de $Fe(CF_3SO_3)_2(CH_3CN)_2$ (192.5mg, 0.44 mmols) en THF anhídrido (1 mL). Después de pocos segundos comenzó a precipitar un sólido amarillento. Tras agitación durante 1 hora la solución fue filtrada y el sólido resultante fue secado en vacío. La difusión lenta de dietil eter sobre la solución anterior permitió obtener en pocos días 250 mg de cristales de color amarillo (0.31 mmols, 70 %). Anal. Calcd para $C_{28}H_{38}F_6FeN_4O_6S_2$: C, 42.43; H, 4.83; N, 7.07; S, 8.09 %. Encontrado: C, 42.68; H, 4.62; N, 7.35; S, 8.31 %. FT-IR (ATR) ν , cm^{-1} : 3001 – 2944 (C-H) sp^3 , 2360, 2334, 1738, 1303, 1233, 1216, 1161, 1029, 996, 633. (CF_3SO_3). 1H -NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s), 76 (s), 35 (s), 31 (s), 16.6 (s), -7.3 (s), -22.5 (s). ESI-MS (m/z): 643.2 [M- CF_3SO_3] $^+$, 247,0 [M] $^{2+}$,

30 El compuesto $Fe(OTf)_2(R,R)$ -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**2'**) fue preparada de forma análoga al **(2)** partiendo de (R,R) -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**L2'**). Anal. Calcd para $C_{28}H_{38}F_6FeN_4O_6S_2$: C, 42.43; H, 4.83; N, 7.07; S, 8.09 %. Encontrado: C, 42.68; H, 4.62; N, 7.35; S, 8.31 %. FT-IR (ATR) ν , cm^{-1} : 3001 – 2944 (C-H) sp^3 , 2360, 2334, 1738, 1303, 1233, 1216, 1161, 1029, 996, 633. (CF_3SO_3). 1H -NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s), 76 (s), 35 (s), 31 (s), 16.6 (s), -7.3 (s), -22.5 (s). ESI-MS (m/z): 643.2 [M- CF_3SO_3] $^+$, 247,0 [M] $^{2+}$,

35

$Mn(OTf)_2(S,S)$ -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) **(1)**

40 El compuesto $Mn(OTf)_2(S,S)$ -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**1**) fue preparado de forma análoga al **(2)** partiendo de (S,S) -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**L2**) y $Mn(CF_3SO_3)_2(CH_3CN)_2$. Anal. Calcd para $C_{28}H_{38}F_6MnN_4O_6S_2$: C, 42.43; H, 4.83; N, 7.07; S, 8.09 %. Encontrado: C, 42.68; H, 4.62; N, 7.35; S, 8.31 %. FT-IR (ATR) ν , cm^{-1} : 3001 – 2944 (C-H) sp^3 , 2360, 2334, 1738, 1303, 1233, 1216, 1161, 1029, 996, 633. (CF_3SO_3). 1H -NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s), 76 (s), 35 (s), 31 (s), 16.6 (s), -7.3 (s), -22.5 (s). ESI-MS (m/z): 643.2 [M- CF_3SO_3] $^+$, 247,0 [M] $^{2+}$,

45

El compuesto $Mn(OTf)_2(R,R)$ -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**1'**) fue preparado de forma análoga al **(1)** partiendo de (R,R) -[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**L2'**). Anal. Calcd para $C_{28}H_{38}F_6MnN_4O_6S_2$: C, 42.43; H, 4.83; N, 7.07; S, 8.09 %. Encontrado: C, 42.68; H, 4.62; N, 7.35; S, 8.31 %. FT-IR (ATR) ν , cm^{-1} : 3001 – 2944 (C-H) sp^3 , 2360, 2334, 1738, 1303, 1233, 1216, 1161, 1029, 996, 633. (CF_3SO_3). 1H -NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s), 76 (s), 35 (s), 31 (s), 16.6 (s), -7.3 (s), -22.5 (s). ESI-MS (m/z): 643.2 [M- CF_3SO_3] $^+$, 247,0 [M] $^{2+}$,

50

Fe(OTf)₂(S,S)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (4):

5 El compuesto (4) fue preparado de manera análoga al compuesto (2) partiendo de (S,S)-
 [(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (L1) y Fe(CF₃SO₃)₂(CH₃CN)₂ para obtener cristales de color marrón. (145.0 mg,
 1.9 mmol, 59%). Anal. Calcd for C₂₈H₃₈F₆FeN₄O₈S₂ · 0.5 CH₂Cl₂: C, 39.54; H, 4.63; N, 10.44 %. Found: C,
 39.56; H, 4.65; N, 10.08 %. FT-IR (ATR) ν , FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2965 – 2938 (C-H)sp³, 1616, 1540,
 1388, 1221, 1152, 1028, 1010, 826, 634. (CF₃SO₃). ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s),
 10 89.5 (s), 84.9 (s), 43.4 (s), 39.9 (s), 39 (s), 36.3 (s), 8.9 (s), -2.6 (s), -18.7 (s). ESI-MS (m/z): 613.1 [M-
 CF₃SO₃]⁺, 232.0 [M]²⁺,

15 El compuesto Fe(OTf)₂(R,R)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (4') fue preparado de forma análoga al compuesto
 (4) partiendo de (R,R)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (L1'). Anal. Calcd for C₂₈H₃₈F₆FeN₄O₈S₂: C, 42.43; H, 4.83;
 N, 7.07; S, 8.09 %. Encontrado: C, 42.68; H, 4.62; N, 7.35; S, 8.31 %. FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 3001 – 2944
 (C-H)sp³, 2360, 2334, 1738, 1303, 1233, 1216, 1161, 1029, 996, 633. (CF₃SO₃) ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400
 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s), 89.5 (s), 84.9 (s), 43.4 (s), 39.9 (s), 39 (s), 36.3 (s), 8.9 (s), -2.6 (s), -18.7 (s).
 ESI-MS (m/z): 613.1 [M-CF₃SO₃]⁺, 232.0 [M]²⁺,

20 Mn(OTf)₂(S,S)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (3);

El compuesto Mn(OTf)₂(S,S)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (3) fue preparado de manera análoga al compuesto
 (4) partiendo de (S,S)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (L1) y Mn(CF₃SO₃)₂(CH₃CN)₂. Anal. Calcd for
 C₂₈H₃₈F₆FeN₄O₈S₂: C, 42.43; H, 4.83; N, 7.07; S, 8.09 %. Encontrado: C, 42.68; H, 4.62; N, 7.35; S,
 8.31 %. FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 3001 – 2944 (C-H)sp³, 2360, 2334, 1738, 1303, 1233, 1216, 1161, 1029,
 25 996, 633. (CF₃SO₃) ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s), 89.5 (s), 84.9 (s), 43.4 (s), 39.9
 (s), 39 (s), 36.3 (s), 8.9 (s), -2.6 (s), -18.7 (s). ESI-MS (m/z): 613.1 [M-CF₃SO₃]⁺, 232.0 [M]²⁺,

30 El compuesto Mn(OTf)₂(R,R)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (3') fue preparado de manera análoga al compuesto
 (4) partiendo de (S,S)-[(4-N(CH₃)₂)Pyr]-(bpbp) (L1) y Mn(CF₃SO₃)₂(CH₃CN)₂. Anal. Calcd for
 C₂₈H₃₈F₆FeN₄O₈S₂: C, 42.43; H, 4.83; N, 7.07; S, 8.09 %. Encontrado: C, 42.68; H, 4.62; N, 7.35; S,
 8.31 %. FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 3001 – 2944 (C-H)sp³, 2360, 2334, 1738, 1303, 1233, 1216, 1161, 1029,
 996, 633. (CF₃SO₃) ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 169 (s), 89.5 (s), 84.9 (s), 43.4 (s), 39.9
 (s), 39 (s), 36.3 (s), 8.9 (s), -2.6 (s), -18.7 (s). ESI-MS (m/z): 613.1 [M-CF₃SO₃]⁺, 232.0 [M]²⁺,

35 (S,S)-BPBPP-Fe(CF₃SO₃)₂ (C3)

La preparación de este complejo se describe en Costas et al. "Stereoselective Epoxidation of Alkenes with
 Hydrogen Peroxide using a Bipyrrolidine-Based Family of Manganese Complexes", Adv. Synth. Catal.
 2012, 354, 65-70.

40 ^H(S,S)-BPBP-Fe(CF₃SO₃)₂ (C4)

La preparación de este complejo se describe en Costas et al. "Stereoselective Epoxidation of Alkenes with
 Hydrogen Peroxide using a Bipyrrolidine-Based Family of Manganese Complexes", Adv. Synth. Catal.
 2012, 354, 65-70.

45 ^{ISOQ}(S,S)-BPBP-Fe(CF₃SO₃)₂ (C5)

50 El compuesto (C5) fue preparado de manera análoga a (2) partiendo de (^{ISOQ}(S,S)-BPBP) and
 Fe(CF₃SO₃)₂(CH₃CN)₂. (59.1 mg, 0.076 mmol, 84%). Anal. Calcd for C₃₀H₃₀F₆FeN₄O₆S₂ · 1/2 H₂O · 1/2
 CH₂Cl₂: C, 44.25; H, 3.89; N, 6.76; S, 7.74 %. Encontrado: C, 43.95; H, 3.60; N, 6.81; S, 8.1 %. FT-IR
 (ATR) ν , cm⁻¹: 2970 – 2941 (C-H)sp³, 2357, 2341, 1737, 1635, 1298, 1225, 1161, 1029, 967, 754, 631.
 (CF₃SO₃). ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 191.2 (s), 148.5 (s), 81.5 (s), 47.7 (s), 31.3 (s),
 26.4 (s), 20.6 (s), 14.2 (s), 11.6 (s), -4.2 (s), -10.3 (s), -19.5 (s). ESI-MS (m/z): 627.2 [M-CF₃SO₃]⁺, 239.1
 55 [M]²⁺,

60 ^{Cl}(S,S)-BPBP-Fe(CF₃SO₃)₂ (C6)

El compuesto (C6) fue preparado de manera análoga a (2) partiendo de (^{Cl}(S,S)-BPBP) and
 Fe(CF₃SO₃)₂(CH₃CN)₂. (161.4 mg, 0.22 mmol, 75%). Anal. Calcd for C₂₂H₂₄Cl₂F₆FeN₄O₆S₂: C, 35.45; H,
 3.25; N, 7.52; S, 8.60 %. Encontrado: C, 35.73; H, 3.23; N, 7.79; S, 8.58 %. FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2971 –
 2956 (C-H)sp³, 2362, 2339, 1737, 1595, 1312, 1235, 1215, 1159, 1027, 630. (CF₃SO₃). ¹H-NMR (CD₂Cl₂,

400 MHz, 300K) δ , ppm: 176.6 (s), 135.5 (s), 80.7 (s), 54 (s), 49.3 (s), 28.9 (s), 25.9 (s), 11.5 (s), -6.5 (s), -10.8 (s), -18.3 (s).ESI-MS (m/z): 595.2 [M-CF₃SO₃]⁺, 223,0 [M]²⁺,

^{CO₂Et}(S,S)-BPBP-Fe(CF₃SO₃)₂ (**C7**)

5

El compuesto (**C7**) fue preparado de manera análoga a (**2**) partiendo de (^{CO₂Et}(S,S)-BPBP) and Fe(CF₃SO₃)₂(CH₃CN)₂. (231 mg, 0.59 mmol, 63%). Anal. Calcd for C₂₈H₃₄F₆FeN₄O₁₀S₂: C, 40.98; H, 4.18; N, 6.83 %. Encontrado: C, 40.75; H, 4.02; N, 7.05 % FT-IR (ATR) ν , cm⁻¹: 2981 (C-H)_{sp³}, 1724, 1285, 1236, 1223, 1207, 1160, 1027, 635. (CF₃SO₃. ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz, 300K) δ , ppm: 179.6 (s), 139.5 (s), 79.9 (s), 57.4 (s), 52.7 (s), 26.6 (s), 24.4 (s), 13.8 (s), -8.5 (s), -11.6 (s), -16.4 (s), -18.3 (s).ESI-MS (m/z): 671.3 [M-CF₃SO₃]⁺, 261,2 [M]²⁺,

10

Ejemplo 3. Reacciones de epoxidación

15 Condiciones de epoxidación para muestras analizadas con CG.

En un vial con agitador y un baño de acetronitrilo a -40°C se añadió una disolución de acetronitrilo (750 μ L), la olefina específica (0.083 mmoles), el catalizador (**4**) (1.66 μ mols) y el ácido carboxílico (0.024 equiv.). Una vez todos los reactivos añadidos, se adicionó con una bomba de adición 25 μ L de una solución de CH₃CN/H₂O₂ (32%) (1:1) durante media hora, y luego se mantuvo media hora más en agitación y en el baño. En el caso de utilizar el catalizador (**2**), el vial se equipó con acetronitrilo 750 μ L, el catalizador 0.833 μ mols, la olefina específica (0.083 mmoles) y el ácido carboxílico correspondiente (0.75 equiv.) y entonces se añadieron 20 μ L de una solución de CH₃CN/H₂O₂ (32%) (1:1) durante media hora, y luego se mantuvo media hora más en agitación. Finalizada la reacción se adicionó el patrón interno, bifenilo (0.0833 mmoles), y la solución se filtró por una columna de alúmina básica y se eluyó con acetato de etilo (2 x 1 mL). Finalmente la solución obtenida se analizó por cromatografía de gases con una fase quiral

20

25

Condiciones de epoxidación para muestra analizadas con 1H-RMN

30

En un vial con agitador y un baño de acetronitrilo a -40°C se añadió una disolución de acetronitrilo (750 μ L), la olefina específica (0.083 mmoles), el catalizador (**4**) (1.66 μ mols) y el ácido carboxílico (0.024 equiv.). Una vez todos los reactivos añadidos, se adicionó con una bomba de adición 25 μ L de una solución de CH₃CN/H₂O₂ (32%) (1:1) durante media hora, y luego se mantuvo media hora más en agitación y en el baño. Finalizada la reacción se adicionó 4 mL de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente fue eliminado al vacío. Para analizar la muestra con 1H-RMN se disolvió con CDCl₃ y se añadió 12 μ L de mesitileno que será el patrón interno utilizado. Para analizar el exceso enantiomérico por HPLC, primero se filtró la muestra por una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo (2 x 1 mL), se eliminó el disolvente al vacío y finalmente se disolvió con Hexano/2 -propanol (98/2) para poder someterlo a análisis.

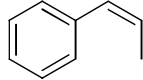
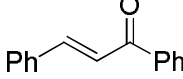
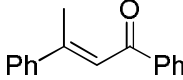
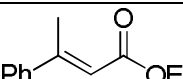
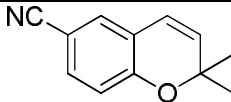
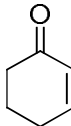
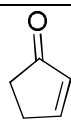
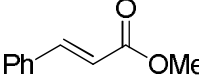
35

40

En la Tabla 1 se recogen los resultados del proceso de epoxidación asimétrica de diferentes olefinas con los catalizadores (**4**) y (**2**) en presencia de S-ibuprofeno, ácido 2-etilhexanoico (EHA) o ácido 2-etilbutírico (EBA) como aditivo.

45

Tabla 1.

	Sustrato	Catalizador	Aditivo	Conv/Rend.	ee (%)
5		(4)	EBA	100(85)	76 ^a
10		(4)	EBA	83(70)	95
		(4)	S-ibuprofeno	57(38)	90
15		(2)	EBA	40(30)	89.5
20		(4)	S-ibuprofeno	57(35)	31
		(4)	EBA	80(60)	52
25		(4)	EBA	81(60)	34
		(4)	S-ibuprofeno	59(44)	38
30		(4)	EBA	100(92)	98
		(4)	S-ibuprofeno	100(78)	98,2
35		(4)	EBA	22(22)	69
40		(2)	EBA	100(99)	84
		(2)	S-ibuprofeno	1	71
45		(4)	EBA	1(1)	66
50		(2)	EBA	81(80)	87
		(2)	EBA	90(72)	87 ^c
		(2)	EHA	92(79)	87 ^c
55		(4)	EBA	81(59)	88
60		(4)	S-ibuprofeno	71(34)	79

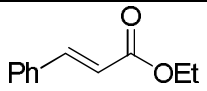
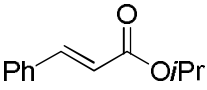
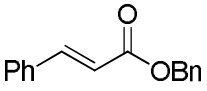
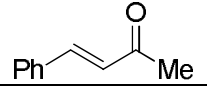
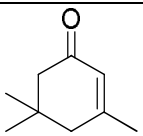
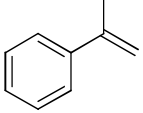
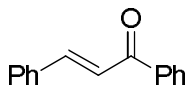
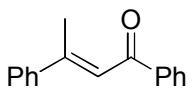
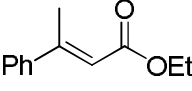
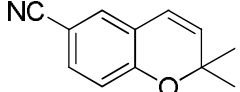
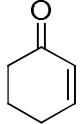
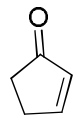
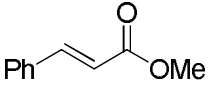
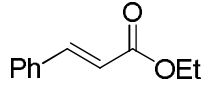
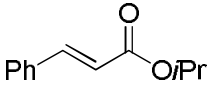
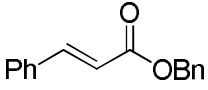
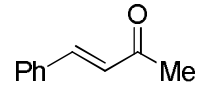
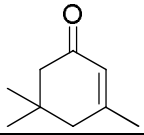
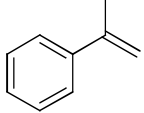
5		(4)	EBA	98(75)	88
		(4)	S-ibuprofeno	54(32)	73
10		(4)	EBA	99(81)	91.5
		(4)	S-ibuprofeno	53(37)	82
15		(4)	EBA	74(67)	95
		(4)	S-ibuprofeno	50(36)	78
20		(4)	EBA	95(50)	93
		(4)	S-ibuprofeno	67(24)	86
25		(4)	S-ibuprofeno	19(10)	68
		(2)	EHA	94(79)	80
30		(4)	EBA	48(37)	33
		(2)	EHA	72(48)	15
35					

Table 2.

40

Entrada	Sustrato	Catalizador	Aditivo	Rend.	ee (%)
1		(4)	EHA	99	97 (2R,3S)
2		(4)	EHA	69	49
3		(4)	EHA	65	43

4		(4)	EHA	95	98,8 (3R,4R)
5		(2)	EBA	100(99)	84
6		(2)	EHA	92(79)	87
7		(4)	EHA	66	91
8		(4)	EHA	91	91
9		(4)	EHA	94	97
10		(4)	EHA	94	95.5
11		(4)	EHA	62	94
12		(2)	EBA	99(81)	80
13		(4)	EHA	72(48)	31
		(4)	S-Ibuprofen	100 (67)	45

Condiciones de epoxidación para (4): (2 mol%), H₂O₂ (1.6 eq) y aditivo (0.024eq) en acetonitrilo 750 uL. Temp. - 30°C.

5

Condiciones para (2): (1 mol%), H₂O₂ (1.2 eq) y aditivo (0.75eq) en acetonitrilo 750 uL. Temp. - 30°C.

Para Tabla 1, Rendimientos y conversiones fueron determinados por H-RMN. Para la Tabla 2, rendimientos y conversiones corresponden a producto aislado, purificado y pesado, excepto 5, 6, 12 y 13, que fueron determinadas mediante GC), Exceso enantiomérico (ee%) fue determinado por HPLC chiralpak IA, chiralpak IC y GC-quiral.

5

Seguendo los procedimientos de epoxidación anteriormente descritos, se llevó a cabo la epoxidación de diferentes sustratos utilizando los diferentes catalizadores de la presente invención preparados según el ejemplo 2. Las condiciones y resultados obtenidos se incluyen en la Tabla 3.

10 En ausencia de catalizador, no se produce la reacción.

Tabla 3.

15

Catalizador de Manganeso						
Substrato	Catalizador (0,1%mol)	Agente oxidante	Aditivo	Conv/rendi.	ee (%)	T(°C)
20 cis-B-metilstireno	(3)	H ₂ O ₂ (1.6 eq)	EHA (350 eq) 1,6 H ₂ O ₂	100(85)	91	-40
Trans-chalcona	(1)	H ₂ O ₂ (1.2 eq)	EHA (1400 eq)	97(88)	90	0
Cromeno	(3)	H ₂ O ₂ (1.6 eq)	EHA (350 eq)	97	98	-40
25 2-ciclohexen-1-ona	(1)	H ₂ O ₂ (3.0 eq)	EHA (14000 eq)	30(30)	85	-40
Estireno	(3)	H ₂ O ₂ (1.6 eq)	EHA (350 eq)	85(63)	67	-40
(E) 1,3-difenilbut-2-en-1-one	(1)	H ₂ O ₂ (1.2 eq)	AA (14000 eq)	78(68)	50	-40
30 Trans-estilbeno	(1)	H ₂ O ₂ (1.2 eq)	AA (14000 eq)	69	18	0

35

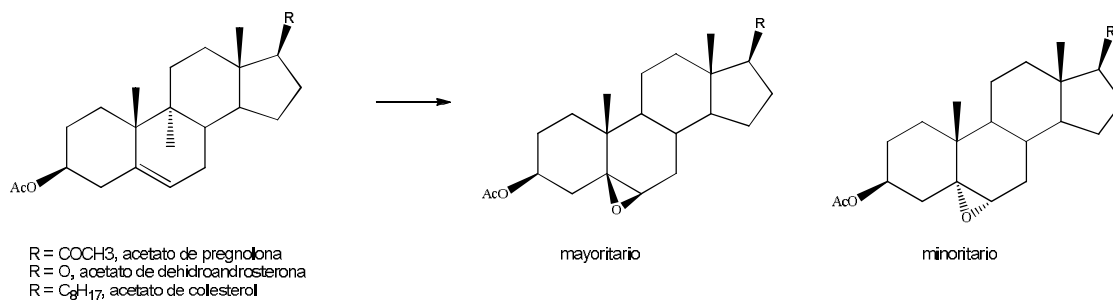
Catalizador de Hierro						
Substrato	Catalizador (2 %mol)	Agente oxidante	Aditivo	Conv/rendi.	ee (%)	T(°C)
cis-B-metilestireno	(4)	H ₂ O ₂ (1.6 eq)	ibuprofeno (1.2 eq)	100(97)	86	-40
40 Trans-chalcona	(4)	H ₂ O ₂ (1.2 eq)	EBA (1,2 eq)	83(70)	95	-40
Cromeno	(4)	H ₂ O ₂ (1.6 eq)	EHA (1,2 eq)	100(92)	98	-40
2-ciclohexen-1-ona	(2) (1 %mol)	H ₂ O ₂ (1.2 eq)	EBA (75 eq)	100(100)	84	-40
metil trans-cinamato	(4)	H ₂ O ₂ (1.6 eq)	EHA (1,2 eq)	87(76)	91	-40
45 (E) 1,3-difenilbut-2-en-1-ona	(4)	H ₂ O ₂ (1.6 eq)	EHA (1,2 eq)	69	55	-40

50 En las tablas anteriores, el término conversión se refiere a la conversión de sustrato en productos, mientras que el rendimiento se refiere al rendimiento de epóxido determinado con GC.

Epoxidación de derivados de esteroides

55 En un vial con agitador se añadió el esteroide específico (303 μmoles), 750 μL de acetonitrilo, 3000 μL de acetato de etilo, el catalizador correspondiente (0.758 μmoles) y la el ácido carboxílico. Una vez todos los reactivos añadidos, se adicionó con una bomba de adición una solución 1.7 M de H₂O₂ en acetonitrilo durante media hora, y luego se mantuvo media hora más en agitación a la temperatura correspondiente. Finalizada la reacción se adicionó el patrón interno, bifenilo (70 μmoles), y la solución se filtró por una columna de alúmina básica y se eluyó con acetato de etilo (2 x 1 mL). Los resultados se recogen en la tabla 4.

60



Catalizador de Manganeso							
	Sustrato	Catalizador (0,25%mol)	Agente oxidante	Aditivo	Conv/rend	ee (%)	T(°C)
5	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (1.5 eq)	AP (15 eq)	50/31	86	TA
10	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (6 eq)	76/46	86	TA
	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (10 eq)	78/47	86	TA
	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	88/50	89*	TA
15	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	98/61	86	TA
	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (20 eq)	99/62	85	TA
	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	99/61	87	0°C
20	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	99/62	91	-20°C
	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	99/64	92	-40°C
	Acetato de pregnolona	(1)	H ₂ O ₂ (3.5 eq)	EHA (15 eq)	96/47	87	TA
25	Acetato de pregnolona	(1')	H ₂ O ₂ (2 eq)	AcOH (15 eq)	98/65	32	TA
	Acetato de dehidroandrosterona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	99/64	87	0°C
	Acetato de dehidroandrosterona	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	89/56*	86*	TA
	Acetato de dehidroandrosterona	(1')	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	99/78	68	TA
30	Acetato de dehidroandrosterona	(1')	H ₂ O ₂ (2 eq)	AcOH (15 eq)	99/70	49	TA
	Acetato de colesterol	(1)	H ₂ O ₂ (2 eq)	AP (15 eq)	99/68	94	0°C
35	Acetato de colesterol	(1')	H ₂ O ₂ (2 eq)	AcOH (15 eq)	100/83	16	TA

TA = Temperatura Ambiente

AP = Ácido pivalico

Todas las muestras se analizan por GC, excepto el acetato de colesterol que se analiza por ¹H-RMN (en este caso como patrón interno se utiliza 1,3,5-trimetoxibenzeno en lugar de bifenilo).

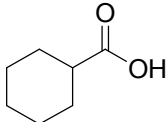
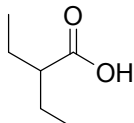
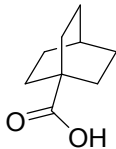
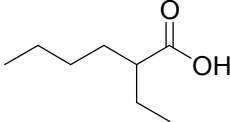
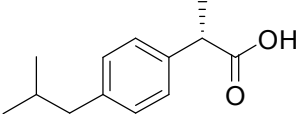
*Rendimiento calculado en base a los productos aislados por cromatografía en columna.

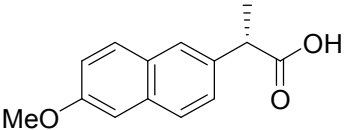
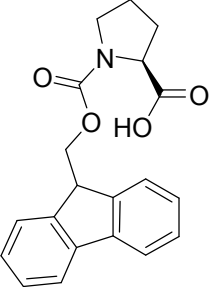
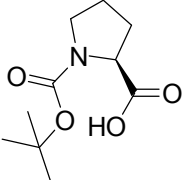
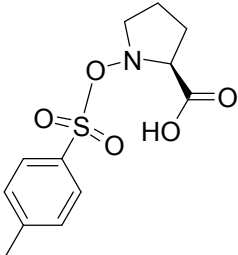
Ejemplo 4. Efecto del aditivo en la epoxidación de alquenos en presencia del catalizador (4) o (4').

Seguindo los procedimientos de epoxidación anteriormente descrito en el ejemplo 3, se llevó a cabo la epoxidación de cis-B-metilestireno en presencia del catalizador (4) o (4') de la presente invención preparados según el ejemplo 2, y en presencia de diferentes aditivos. Las condiciones y resultados obtenidos se incluyen en la Tabla 5.

Tabla 5.

	Susstrat	Catalizador (2%mol)	Aditivo	Conv/rendi.	ee (%)	T(°C)
5	Cis-B-metilestireno	(4)	5-MHA (5eq)	100(81)	64	-40
		(4)	EBA (1,2 eq)	100(88)	81	-40
10		(4)	CHA (1,2 eq)	100(76)	67	-40
		(4)	Adamantacarboxilico (1.2 eq)	100(91)	73	-40
15		(4)	N-Ts- L-Prolina (1,2 eq)	47(30)	63	-40
		(4')	N-Ts- L-Prolina (1,2 eq)	87(69)	76	-40
		(4')	N-Boc- L-Prolina (1,2 eq)	100(87)	79.5	-40
20		(4')	N-Fmoc- L-Prolina (1,2 eq)	96(77)	77	-40
		(4')	N-Boc- L-Ile (1,2 eq)	100(83)	73	-40
		(4')	N-Boc- L-Leu (1,2 eq)	100(89)	75	-40
25		(4')	ibuprofeno (1.2 eq)	100(87)	63	-40
		(4)	ibuprofeno (1.2 eq)	100(97)	86	-40
		(4)	ibuprofeno (5 eq)	100(94)	85	-40
30		(4')	Naproxeno (1.2 eq)	100(87)	66	-40
		(4)	Naproxeno (1.2 eq)	100(97)	77	-40

	Aditivo
35	
40	
45	
50	
55	
60	S-Ibuprofeno

5		S-Naproxeno
10		N-Fmoc-(L)-prolina
20		N-Boc-(L)-prolina
30		N-Ts-(L)-prolina
35		

Ejemplo 5. Epoxidación catalizada por otros complejos. Ejemplo comparativo.

40 Siguiendo el procedimiento de epoxidación descrito en el ejemplo 3, se llevó a cabo la epoxidación de cis-β-metilestireno en presencia de los catalizadores C3-C7 preparados según el ejemplo 2.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

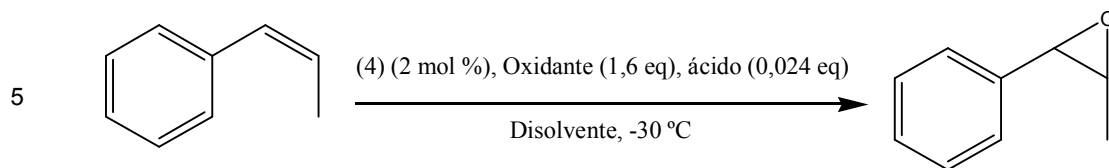
45 **Tabla 6.**

Catalizador (1%mol)	Aditivo	Conv/rendi.	ee (%)
50 C3	AcOH(1.4 eq)	89(69)	30
C4	AcOH(1.4 eq)	61(38)	21
C5	AcOH (1,4 eq)	80(46)	20
C6	AcOH(1.4 eq)	57(33)	15
55 C7	AcOH(1.4 eq)	44(22)	21

Ejemplo 6. Efecto del empleo de diferentes oxidantes y disolventes en la reacción de epoxidación

60 Se llevó a cabo el proceso de epoxidación de cis-β-metilestireno según se ha descrito en el ejemplo anterior 3, en presencia del catalizador (4) y en presencia de diferentes agentes oxidantes y disolventes.

Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 7.

10 **Tabla 7.**

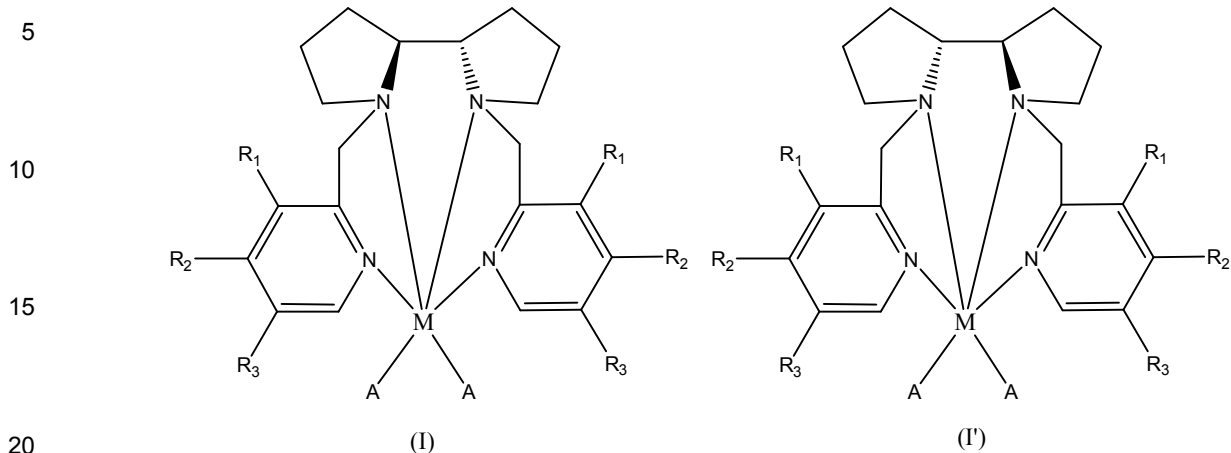
Disolvente	Agente oxidante	Ácido	Conv/rendi.	ee (%)
CH ₃ CN	H ₂ O ₂	AcOH	100(85)	61
Acetona	H ₂ O ₂	AcOH	98(92)	60
DMF	H ₂ O ₂	AcOH	24(6)	63
CH ₃ CN	AcOOH	-	90(65)	57
CH ₃ CN	tBu-OOH	AcOH	32(20)	61

15

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), o su enantiómero de fórmula (I')



donde los átomos de nitrógeno del ligando derivado de N,N'-bis(2-piridilmetil)-2,2'-bipirrolidina están complejados con el ión metálico M, donde M es un ión manganeso o hierro en el estado de oxidación apropiado,

25 R_1 y R_3 son iguales entre sí y se seleccionan entre H y metilo; R_2 se selecciona entre $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{OCH}_3$; con la condición de que cuando R_2 es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, entonces R_1 y R_3 son H; y cuando R_2 es $-\text{OCH}_3$, entonces R_1 y R_3 son metilo; y

30 A es un ligando que se selecciona entre CF_3SO_3^- , CF_3CO_2^- , $[(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{CH}]^-$, NO_3^- , H_2PO_2^- , HCO_3^- , ClO_4^- , PF_6^- , SbF_6^- , BF_4^- , Cl^- , Br^- , AcO^- .

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde M es manganeso.

3. Compuesto según la reivindicación 1, donde M es hierro.

35 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R_2 es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y R_1 y R_3 son H.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R_2 es $-\text{OCH}_3$, y R_1 y R_3 son metilo.

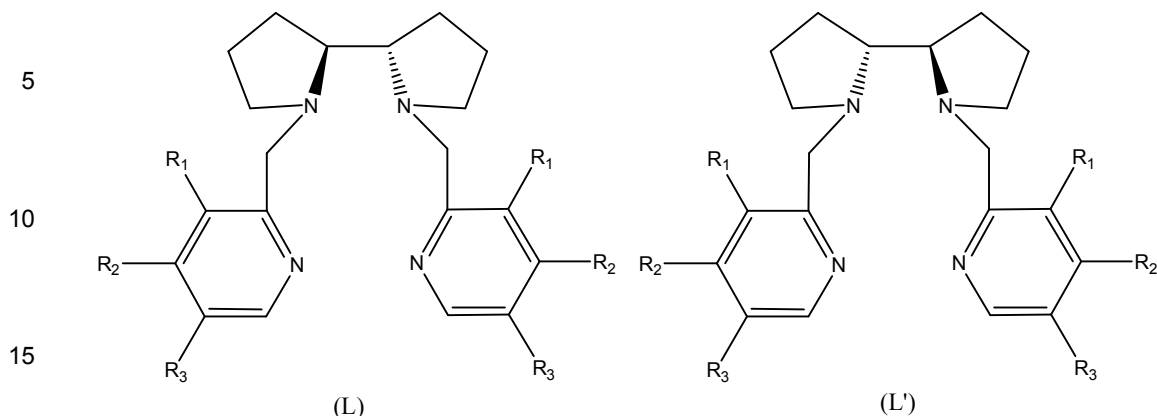
40 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde A es CF_3SO_3^- .

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-6 que se selecciona entre

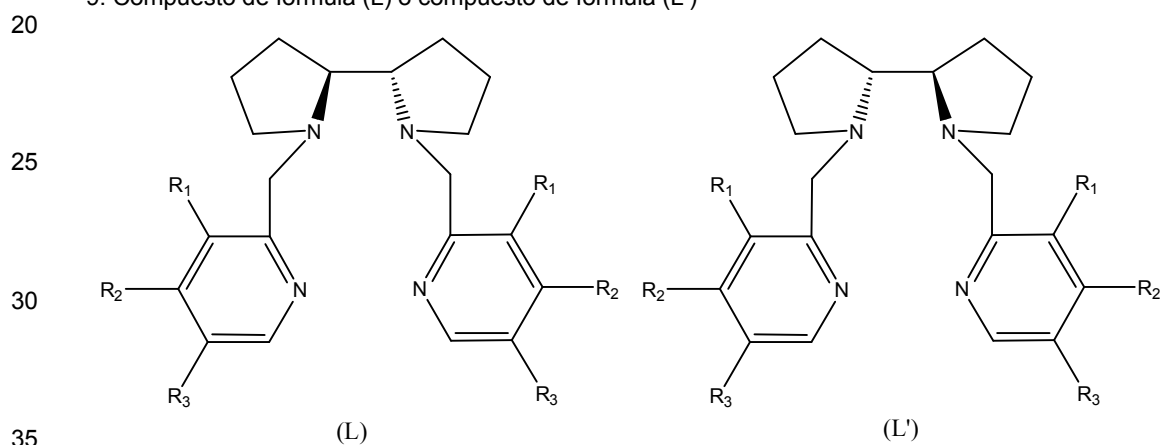
45 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-}[(4\text{-OMe-3,5-diMe)Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**1**);
 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-}[(4\text{-OMe-3,5-diMe)Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**1'**);
 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-}[(4\text{-OMe-3,5-diMe)Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**2**);
 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-}[(4\text{-OMe-3,5-diMe)Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**2'**);
 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-}[(4\text{-N}(\text{CH}_3)_2\text{Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**3**);
 $\text{Mn}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-}[(4\text{-N}(\text{CH}_3)_2\text{Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**3'**);
 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{S,S})\text{-}[(4\text{-N}(\text{CH}_3)_2\text{Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**4**); y
 50 $\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{R,R})\text{-}[(4\text{-N}(\text{CH}_3)_2\text{Pyr}]\text{-}(\text{bpbp})$ (**4'**)

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende hacer reaccionar el ligando de fórmula (L) con $\text{M}(\text{A})_2$ en presencia de un disolvente apropiado para dar el compuesto de fórmula (I), donde R_1 , R_2 , R_3 , M y A tienen los significados mencionados anteriormente para el compuesto de fórmula (I); o alternativamente hacer reaccionar el ligando de fórmula (L') con $\text{M}(\text{A})_2$ en presencia de un disolvente apropiado, para obtener el compuesto de fórmula (I'), donde R_1 , R_2 , R_3 , M y A tienen los significados mencionados anteriormente para el compuesto de fórmula (I').

60



9. Compuesto de fórmula (L) o compuesto de fórmula (L')



40

donde R_1 y R_3 son iguales entre sí y se seleccionan entre H y metilo; R_2 se selecciona entre $-N(CH_3)_2$ y $-OCH_3$; con la condición de que cuando R_2 es $-N(CH_3)_2$, entonces R_1 y R_3 son H; y cuando R_2 es $-OCH_3$, entonces R_1 y R_3 son metilo.

10. Compuesto de fórmula (L) que se selecciona entre

45

(S,S)-[(4- $N(CH_3)_2$)Pyr]-(bpbp) (**L1**)
 (R,R)-[(4- $N(CH_3)_2$)Pyr]-(bpbp) (**L1'**)
 (S,S)-[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**L2**)
 (R,R)-[(4-OMe-3,5-diMe)Pyr]-(bpbp) (**L2'**)

50

11. Procedimiento para la epoxidación enantioselectiva de alquenos que comprende hacer reaccionar un alqueno con un agente oxidante en presencia de una cantidad catalítica del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-7 y en presencia de un disolvente seleccionado entre acetonitrilo, acetona y dimetilformamida.

55

12. Procedimiento según la reivindicación 11, donde el agente oxidante se selecciona entre peróxido de hidrógeno, t-butilhidroperóxido y ácido peracético

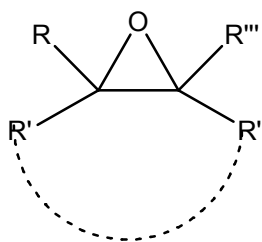
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11-12, donde la reacción de epoxidación se lleva a cabo en presencia de un aditivo seleccionado entre los ácidos carboxílicos, incluidos aminoácidos o derivados de aminoácidos con un radical $-COOH$, preferiblemente ácido 2-etilhexanoico.

60

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11-13, donde la cantidad catalítica del compuesto se encuentra comprendida entre 0,01 – 20,0 moles %.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11-14, donde se prepara un compuesto de fórmula (II)

5



(II)

10

15

donde R, R', R'' y R''' son radicales que se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo protegido por un grupo protector de OH, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, (C₁-C₁₂)alquilo opcionalmente protegido, (C₁-C₁₂)alqueno opcionalmente protegido, (C₁-C₁₂)alcoxilo opcionalmente protegido, -COR₄, -COOR₅, -OC(O)R₆, -NR₇R₈, -C(O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, -SO₃-R₉, -NHSO₂-R₉, -SO₂-NR₇R₈, (C₅-C₇)cicloalquilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

20

los radicales que presentan sustitución están opcionalmente sustituidos por uno o mas sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo protegido con un grupo protector de OH, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)alqueno, (C₁-C₁₂)alcoxilo, -COR₁₀, -COOR₁₁ y -OC(O)R₁₂;

25

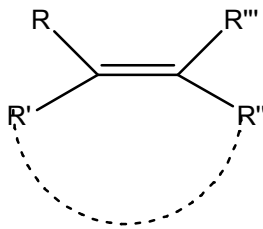
R₄, R₅, R₆, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son radicales independientemente seleccionados entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo y fenilo;

R₇, R₈ y R₉ son radicales independientemente seleccionados entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, fenilo e hidroxilo protegido por un grupo protector de OH;

30

o bien R' y R'' junto con los átomos de carbono que forman el epóxido forman un ciclo de 5-8 carbonos: el procedimiento comprende hacer reaccionar un alqueno de fórmula (III)

35



(III)

40

donde R, R', R'' y R''' tienen los significados anteriormente mencionados para el compuesto de fórmula (II), con un agente oxidante en presencia de una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

45

16. Uso de un compuesto de fórmula (I), alternativamente de fórmula (I'), definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 como catalizador para la epoxidación enantioselectiva de alquenos.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201231746

②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.11.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	OLEG, Y. et al. "Asymmetric Epoxidations with H ₂ O ₂ on Fe and Mn Aminopyridine Catalysts: Probing the Nature of Active Species by Combined Electron Paramagnetic Resonance and Enantioselectivity Study". ACS Catalysis, 2012, Vol. 2, N. 6, páginas 1196-1202, [en línea] 08.05.2012 [recuperado el 16.12.2013]. Recuperado de Internet: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cs300205n?journalCode=accacs . Ver Resumen.	1-16
A	SUZUKI, K. et al. "Iron-catalyzed asymmetric olefin cis-dihydroxylation with 97% enantiomeric excess". Angewandte Chemie International Edition, 2008, Vol. 47, N. 10, páginas 1887-1889. Ver Resumen, Esquemas 1 y 2; página 66, columna 2, párrafos 2 y 3; Tablas 1 y 2.	1-16
A	GARCIA-BOCH, I. et al. "Stereoselective Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide using a Bipyrrolidine-Based Family of Manganese Complexes". Advanced Synthesis and Catalysis, 2012, Vol. 354, páginas 65-70. Ver página 1887, Figura 1, Tabla 1.	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
16.12.2013

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

B01J31/16 (2006.01)

C01G49/00 (2006.01)

C01G45/00 (2006.01)

C01G45/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, B01J, C01G, C07B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BD-TXT, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 16.12.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	OLEG, Y. et al. "Asymmetric Epoxidations with H ₂ O ₂ on Fe and Mn Aminopyridine Catalysts: Probing the Nature of Active Species by Combined Electron Paramagnetic Resonance and Enantioselectivity Study". ACS Catalysis, 2012, Vol. 2, N. 6, páginas 1196-1202. Recuperado de Internet: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cs300205n?journalCode=accacs	08.05.2012
D02	SUZUKI, K. et al. "Iron-catalyzed asymmetric olefin cis-dihydroxylation with 97% enantiomeric excess". Angewandte Chemie International Edition, 2008, Vol. 47, N. 10, páginas 1887-1889.	2008
D03	GARCIA-BOCH, I. et al. "Stereoselective Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide using a Bipyridine-Based Family of Manganese Complexes". Advanced Synthesis And Catalysis, 2012, Vol. 354, páginas 65-70.	29.11.2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a complejos aminopiridínicos de Fe o Mn de fórmula general I o I', a un procedimiento de preparación de dichos compuestos y al uso de dichos complejos como catalizadores en reacciones de epoxidación enantioselectiva de alquenos.

El documento D01 divulga el uso de compuestos aminopiridínicos quirales de Fe o Mn de fórmula [Fe(CF₃SO₃)₂((S,S)-bpbp)] y [Mn(CF₃SO₃)₂((S,S)-bpbp)] como catalizadores selectivos en la epoxidación asimétrica de alquenos. Dicha epoxidación se realiza en presencia de ácidos carboxílicos y utilizando H₂O₂ como oxidante (Resumen).

El documento D02 divulga el uso del complejo aminopiridínico quiral de Fe, de fórmula 3 [Fe((R,R)-6-Me₂-BPBP)], como catalizador en reacciones de oxidación de alquenos utilizando H₂O₂ como oxidante. Como resultado de la reacción de oxidación en presencia de dicho catalizador se obtienen diversas mezclas de cis-dioles y epóxidos con un exceso enantiomérico de hasta el 97%. Los complejos de Fe se preparan a partir de reacción de una cantidad equimolecular del ligando (CF₃SO₃)₂.2NCM con Fe en diclorometano y en atmósfera de nitrógeno (página 1887, Figura 1, tabla 1).

El documento D03 divulga el uso de complejos de manganeso que contienen como ligandos bipyridina-dipiridinas quirales como catalizadores en reacciones de epoxidación estereoselectiva de alquenos. La reacción transcurre en presencia de ácido acético y H₂O₂ como oxidante. El uso de dichos catalizadores permite obtener buenos rendimientos de conversión de los alquenos en epóxidos (80-100%) con unos excesos enantioméricos moderados (40-70%). Los complejos se preparan mediante reacción de Mn (CF₃SO₃)₂ con 1 equivalente de ligando en presencia de THF como disolvente y en presencia de N₂ (Resumen, Esquemas 1 y 2; página 66, columna 2, párrafos 2 y 3; Tablas 1 y 2).

La diferencia entre el objeto de la invención definido en la solicitud y los documentos citados, considerados los más cercanos en el estado de la técnica, radica en la incorporación en la posición 4 del anillo piridínico del complejo de un grupo dimetilamino o un grupo metoxilo, lo que confiere a dichos complejos una buena actividad como catalizadores en la epoxidación enantioselectiva de alquenos. Se considera que no existe ningún indicio en el estado de la técnica que oriente a la incorporación de dichos sustituyentes dadores de electrones en los ligandos del complejo, por lo tanto no se considera obvio la preparación de complejos de Fe o Mn como los definidos en la reivindicación 1 de la solicitud que presentan sustituyentes dimetilamino o metoxilo en la posición 4 del anillo piridínico del complejo dando lugar a catalizadores que mejoran la conversión, rendimiento y/o enantioselectividad del proceso de epoxidación de diversos alquenos.

En consecuencia, la invención definida en las reivindicaciones 1-16 es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP11/1986).