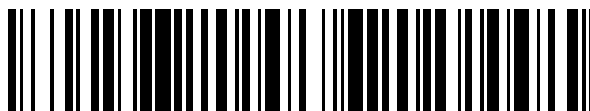


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 752**

51 Int. Cl.:

C07F 9/60 (2006.01)

C07F 9/6571 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2007 E 07824814 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2076524**

54 Título: **Compuesto quiral de fósforo**

30 Prioridad:

03.10.2006 GB 0619494

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

22.09.2016

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**LEITNER, WALTER;
FRANCIO, GIANCARLO;
PULLMANN, THOMAS;
HANCOCK, FREDERICK ERNEST;
ZANOTTI-GEROSA, ANTONIO;
SEGER, ANDREAS;
ADGER, BRIAN y
DYKE, ALAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 583 752 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

Compuesto quiral de fósforo

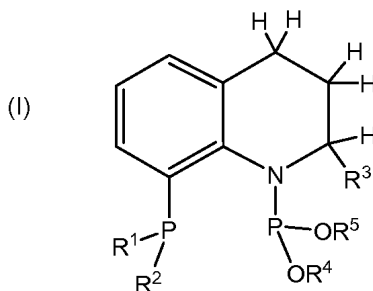
La presente invención se refiere a compuestos quirales de fósforo novedosos que pueden ser preparados fácilmente a partir de derivados de quinolina, y su uso como catalizador o componentes de catalizador en procesos para la preparación de productos ópticamente activos.

Los compuestos quirales de fósforo son de gran interés como catalizadores o componentes de catalizadores ("ligandos") para la síntesis química enantioselectiva de productos ópticamente activos (Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds, Vol. II, VCH, Weinheim, 1993). Los productos ópticamente activos son de gran importancia económica como agentes aromatizantes, cosméticos, protectores de plantas, aditivos alimentarios, productos farmacéuticos, o en la preparación de materiales de alta tecnología, tal como plásticos especiales (Comprehensive Asymmetric Catalysis, Springer, Berlin, 1999). A la fecha, a pesar de la amplia variedad de compuestos de fósforo quirales conocidos, sólo unos pocos miembros han sido puestos en uso en procesos industriales para la preparación de productos ópticamente activos, porque muchos ligandos tienen serias desventajas para aplicaciones técnicas. Aunque muchos ligandos exhiben alta enantioselectividad, forman los productos quirales deseados con actividades muy bajas o insuficientes quimio- o regioselectividades. Además, compuestos de fósforo quirales que actúan como ligandos eficientes están usualmente disponibles únicamente por síntesis tediosas que usan materiales de partida costosos. En la mayoría de ligandos eficientes, la información quiral que da como resultado la formación selectiva de los productos ópticamente activos, está basada en el uso de bloques de construcción quiral, que son derivados ya sea de compuestos que ocurren naturalmente o por el contrario disponibles comercialmente en una forma puramente óptica. En este caso, una variación estructural en el centro quiral para optimizar el compuesto de fósforo no puede ser realizada en una forma simple, y de forma usual únicamente una de las dos posibles configuraciones está disponible. Por lo tanto, existe una gran necesidad de compuestos de fósforo quirales novedosos que puedan ser sintetizados en una forma simple y flexible a partir de compuestos de partida fácilmente disponibles y baratos, y pueden ser empleados efectivamente como catalizadores o componentes de catalizador para la preparación de productos quirales en diversos tipos de reacción.

Franciò et al (Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39(8), 1428) se refiere a catálisis asimétrica con ligandos quirales de fosfano/fosforamida derivados de quinolina (QUINAFOS).

El documento US 6720281 describe compuestos de fósforo novedosos derivados de derivados de quinolina. Estos ligandos son efectivos en muchas circunstancias, sin embargo sigue habiendo una necesidad de proveer compuestos alternativos basados en quinolina que pueden ser usados en catálisis asimétrica.

La presente invención se refiere a una clase novedosa de compuestos quirales de fósforo de fórmula general (I)



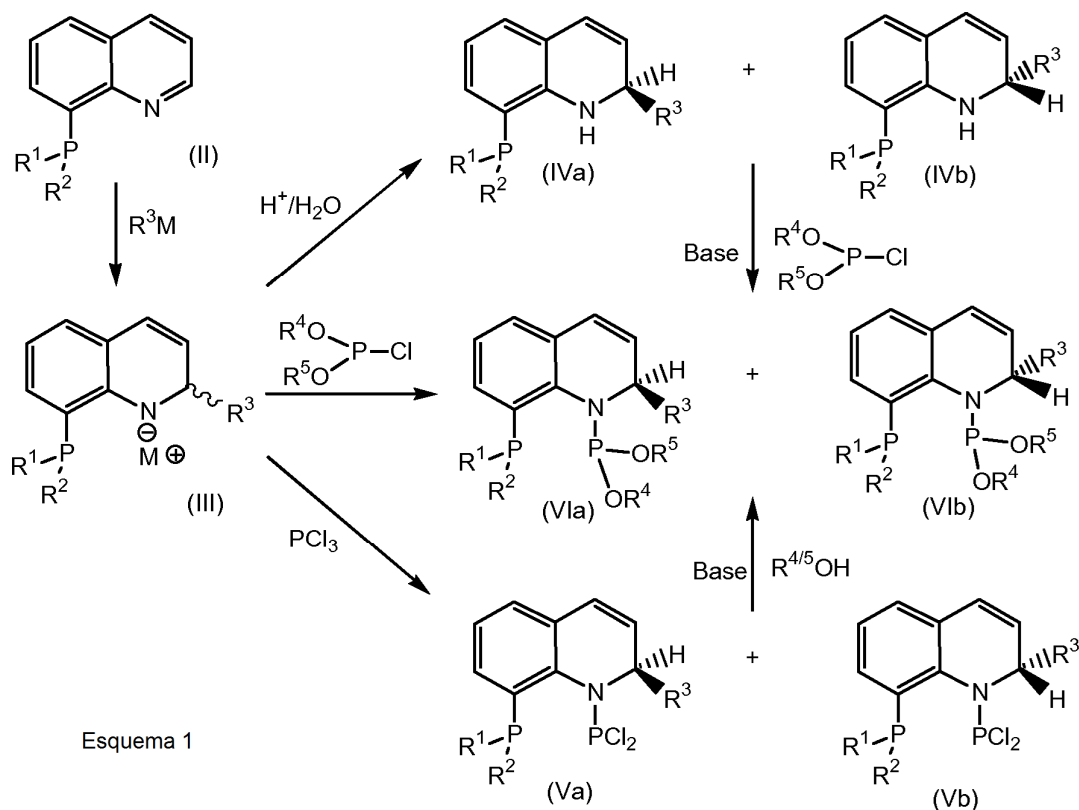
en la que R^1 , R^2 , R^3 son independientemente grupos quirales o aquirales seleccionados de la lista que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_n$ en la que $m=1-10$ y $n=0-4$, ciclohexilo, mentilo, alilo, bencilo, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, fenilo, toliilo, anisilo, trifluorometilofenilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_nC_6H_4-$ en la que $m=1-10$ y $n=0-4$, bis(trifluorometilo) fenilo, clorofenilo, pentafluorofenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, $NaO_3SC_6H_4-$, naftilo, fluorenilo, piridilo y furilo, R^4 , R^5 son independientemente grupos quirales o aquirales seleccionados de la lista que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_n$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, ciclohexilo, mentilo, alilo, bencilo, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, fenilo, toliilo, anisilo, trifluorometilofenilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_nC_6H_4-$ en la que $m=1-10$ y $n=0-4$, bis(trifluorometilo) fenilo, clorofenilo, pentafluorofenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, $NaO_3SC_6H_4-$, naftilo, fluorenilo, piridilo, furilo y furfurilo, o en el caso de parejas R_1/R_2 y R_4/R_5 , R_1/R_2 o R_4/R_5 están interconectados. Estos compuestos pueden ser preparados simplemente y en unos pocos pasos a partir de derivados de quinolina como materiales de partida poco costosos. La información quiral en la posición 2 del

esqueleto de quinolina, que es crítica para la formación selectiva de los productos ópticamente activos deseados, es producida durante la síntesis y puede variar fácilmente seleccionando R^3 . Los dos isómeros con diferentes configuraciones en la posición 2 pueden ser separados efectivamente uno del otro. Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados como catalizadores o componentes de catalizadores eficientes en la preparación de productos ópticamente activos, en los que se logran altas actividades y selectividades especialmente en hidroformilación e hidrogenación enantioselectiva.

5

10

La síntesis del compuesto (I) puede ser lograda por una variedad de metodologías de síntesis. En una realización, la síntesis de compuestos (I) puede ocurrir a través de los compuestos "Quinafos" (VI). La síntesis de los compuestos "Quinafos" (VI) puede iniciarse convenientemente desde 8-fosfinoquinolinas (II) como sigue; (véase Esquema 1).



15

Se entenderá que, en las descripciones aquí, donde R^3 está conectado por una línea curva (~), pueden estar presentes ambos enantiómeros. Los compuestos (II) son residuos ya conocidos y diferentes.

20

25

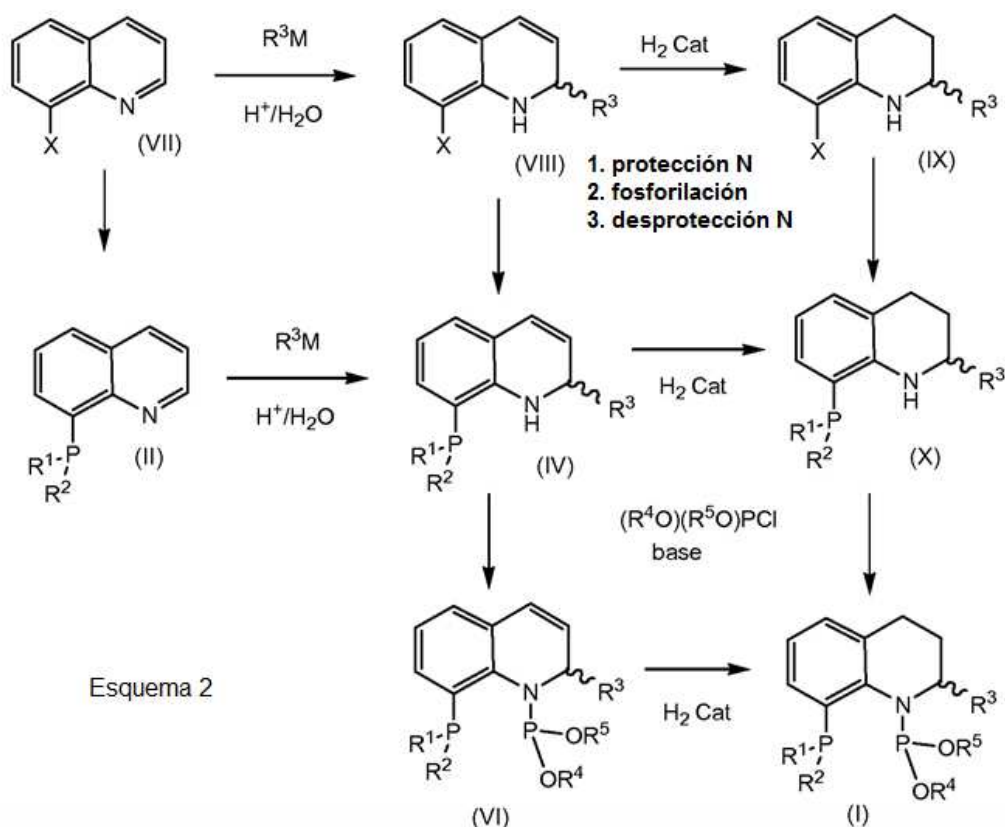
30

R^1 y R^2 se pueden preparar fácilmente en una escala de multigramo a través de diferentes rutas (ejemplos típicos: Inorg. Chem. 1982, 21, 1007; J. Organomet. Chem. 1997, 535, 183). Se pueden preparar por medio de estas síntesis y modificaciones simples adecuadas, los compuestos de la fórmula (II) en la que R^1 o R^2 son los mismos diferentes residuos orgánicos quirales o aquirales que son derivados de los grupos aromáticos o cicloalifáticos, de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos y que pueden estar interconectados. Los residuos R^1 y R^2 pueden ser seleccionados independientemente de los grupos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_n-$ ($m=1-10$, $n=0-4$), ciclohexilo, mentilo, alilo, bencilo, $CH_3O(CH_2)_2OCH_2-$, fenilo, toliilo, anisilo, trifluorometilfenilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_nC_6H_4-$ ($m=1-10$, $n=0-4$), bis(trifluorometilo)fenilo, clorofenilo, pentafluorofenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, $NaO_3SC_6H_4-$, naftilo, fluorenilo, piridilo o furilo, donde los grupos mencionados no están destinados a implicar ninguna limitación al alcance de la solicitud. Cuando los dos grupos están interconectados, pueden formarse puentes quirales o aquirales sustituidos o no sustituidos, que se derivan por ejemplo, de los esqueletos $-(CH_2)_n-$ ($n=2-4$), $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$, 1,1'-bifenil-2,2'-diilo o 1,1'-binaft-2,2'-diilo, donde nuevamente esta lista no implica ninguna limitación.

35

La reacción del compuesto (II) con reactivos nucleofílicos R^3M produce compuestos (III), donde R^3 se refiere la misma definición de R^1 o R^2 . La adición en la posición 2 de la quinolina puede ser lograda con compuestos Grignard ($M = MgHal$, $Hal =$ halógeno) y muchos otros compuestos organometálicos (por ejemplo, $M=Li$, ZnR , SnR_3 , SiR_3 ; $R =$ radical alquilo o arilo), de modo que resulta una amplia variedad de

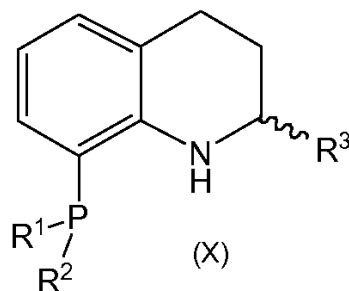
- derivados posibles. La adición en posición 2 de la quinolina produce un centro quiral, donde la estereoquímica en este centro no está definida en la ausencia de un auxiliar o un catalizador quiral adicional. En la presencia de un auxiliar o catalizador quiral, la adición de R^3M puede ser realizada de una manera enantioselectiva (por ejemplo véase F. Amiot, L. Cointeaux, E. J. Silve, A. Alexakis *Tetrahedron* 2004, 60, 8221-8231; L. Cointeaux, A. Alexakis *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 925-929). La adición enantioselectiva puede ser lograda también usando reactivos quirales (véase por ejemplo R. Yamaguchi, M. Tanaka, T. Matsuda, T. Okano, T. Nagura, K. Fujita *Tetrahedron Letters* 2002, 43,8871-8874).
- 5
- Los compuestos (III) pueden ser convertidos a los derivados de 1,2-dihidroquinolina (IV) por hidrólisis usando por ejemplo agua o ácido acuoso. La reacción con clorofosfinitos $(R^4O)(R^5O)PCI$ en la presencia de bases tales como trietilamina o piridina produce los compuestos deseados de fósforo de la fórmula (VI). Un enfoque alternativo descrito anteriormente es la reacción del compuesto (III) con PCl_3 para formar los derivados de diclorofosfina (V). Un enfoque adicional, no descrito, es la reacción del compuesto (III) con $P(NEt_2)_2Cl$ o $P(NMe_2)_2Cl$ para formar los derivados de (di-etilamino)fosfina o bis(di-metilamino)fosfina, respectivamente, que por reacción con alcoholes o dioles nuevamente produce compuestos (VI). Los compuestos (III) también se pueden hacer reaccionar directamente con cloro-fosfinitos $(R^4O)(R^5O)PCI$ sin adición adicional de bases a (VI).
- 10
- 15
- Los residuos R^4 y R^5 pueden ser los mismos o diferentes, aquirales o quirales, y pueden estar interconectados. De otra forma, los residuos tienen la misma definición que los residuos R^1 y R^2 . Ejemplos de alcoholes y dioles que pueden ser usados para la preparación de los compuestos correspondientes $(R^4O)(R^5O)PCI$ o reaccionar directamente con compuestos (V), incluyen metanol, etanol, isopropanol, bencil alcohol, ciclohexanol, alcohol alílico, fenol, metilfenol, clorofenol, naftol, furfurool, etilenglicol,, 1,3-propanodiol, 1,3-pentanodiol, ciclohexanodiol, glicerina, catecol, 2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 3,3',5,5'-tetra-tert-butil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 3,3'-di-tert-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 5,5'-dicloro-4,4',6,6'-tetrametil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo o 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo, donde la lista no pretende implicar cualquier limitación al alcance de la solicitud.
- 20
- 25
- Cuando se usan grupos ópticamente activos $(R^4O)(R^5O)P$, se obtienen compuestos (VI) como diastereoisómeros que pueden ser separados por cristalización, cromatografía u otros métodos de separación adecuados. De modo alternativo, la separación de dos estereoisómeros puede ser realizada en el paso de los derivados (IV) de 1,2-dihidroquinolina, que pueden ser separados por métodos convencionales en enantiómeros (IVa) y (IVb) (véase, por ejemplo, *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 1079).
- 30
- En una realización, la síntesis de (I) puede ser por hidrogenación de un anillo de 1,2-dihidroquinolina (véase Esquema 2).
- 35



Por lo tanto los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados de los compuestos "Quinafos" (VI) por hidrogenación selectiva de los dobles enlaces en el anillo de dihidroquinolina en la presencia de catalizadores heterogéneos de hidrogenación conocidos, por ejemplo paladio, platino, rodio, rutenio, iridio soportados sobre carbono, alúmina, sílice, etc. En el Johnson Matthey Technical Handbook 2005 se describen catalizadores adecuados. De modo alternativo, la hidrogenación puede ser lograda usando catalizadores homogéneos de hidrogenación que son conocidos por reducir enlaces dobles carbono-carbono, tales como complejos de iridio que portan ligandos de fosfina - oxazolina, catalizador de Crabtree, complejos de rodio que portan ferrocenilo y difosfinas basadas en paracilofano etc. En X. Cui, K. Burgess Chem. Rev. 2005, 105, 3272 se describen catalizadores adecuados. Los catalizadores heterogéneos de paladio pueden ser particularmente adecuados para lograr la transformación deseada. Todos los procedimientos de hidrogenación mencionados anteriormente pueden requerir la protección de los grupos fosfina y fosforamidita, por ejemplo como los correspondientes derivados de BH_3 . Los compuestos (I) son obtenidos entonces después de la remoción de los grupos protectores BH_3 por ejemplo con una amina.

De modo alternativo, la hidrogenación selectiva del enlace doble carbono-carbono del anillo de dihidroquinolina puede ser aplicada al compuesto intermedio (IV). El compuesto resultante (X) puede ser transformado fácilmente en el compuesto (I) por el mismo procedimiento usado para preparar compuesto "Quinafos" (VI).

En consecuencia la invención suministra adicionalmente el compuesto de fósforo quiral intermedio de la fórmula (X):



en la que R^1 , R^2 , R^3 son independientemente grupos quirales o aquirales seleccionados de la lista que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_n$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, ciclohexilo, mentilo, alilo, bencilo, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, fenilo, toliilo, anisilo, trifluorometilfenilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_nC_6H_4-$ en la que $m=1-10$ y $n=0-4$, bis(trifluorometil)fenilo, clorofenilo, pentafluorofenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, $NaO_3SC_6H_4-$, naftilo, fluorenilo, piridilo y furilo, y en los que la pareja R^1/R^2 puede estar interconectada para formar un anillo.

La hidrogenación selectiva del enlace doble carbono-carbono del anillo de 1,2-dihidroquinolina también puede ser ejecutada en intermedios (VIII), preparados a partir de materiales iniciales (VII), que portan en posición 8 del anillo de dihidroquinolina un grupo X que es un precursor del sustituyente de fosfina (tal como bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxilo, triflorometilsulfonilo etc). Los compuestos (VII) están fácilmente disponibles o pueden ser sintetizados a partir de quinolina usando métodos conocidos. La transformación de los compuestos (VIII) y (IX) en compuestos (IV) y (X) respectivamente, puede requerir la protección de la amina secundaria por métodos estándar, antes de que el grupo fosfina R^1R^2P sea introducido en posición 8 a través de la secuencia de litiación y reacción con el electrofilo clorofosfina apropiado o a través de acoplamiento con un compuesto apropiado que contiene fósforo, en presencia de un catalizador de metal de transición. Por ejemplo, el acoplamiento con fosfinas secundarias catalizado por Pd o Ni es descrito en A. Stadler, C. O. Kappe *Org.Lett* 2002, 4, 3541; D. Cai et al. *J.Org.Chem* 1994, 59, 7180; J. Xiao et al. *Tetrahedron* 2004, 60, 4159; el acoplamiento catalizado por cobre con fosfinas secundarias y fosfatos es descrito en D. Gelman, L. Jiang, S.L. Buchwald: *Org.Lett.* 2003, 5, 2315; D. Van Allen, D. Venkataraman *J.Org.Chem.* 2003, 68, 4590; y el acoplamiento catalizado por níquel con clorofosfinas es descrito en S. Lanemann et al. *Chem.Commun.* 1997, 2359; y las referencias en el mismo.

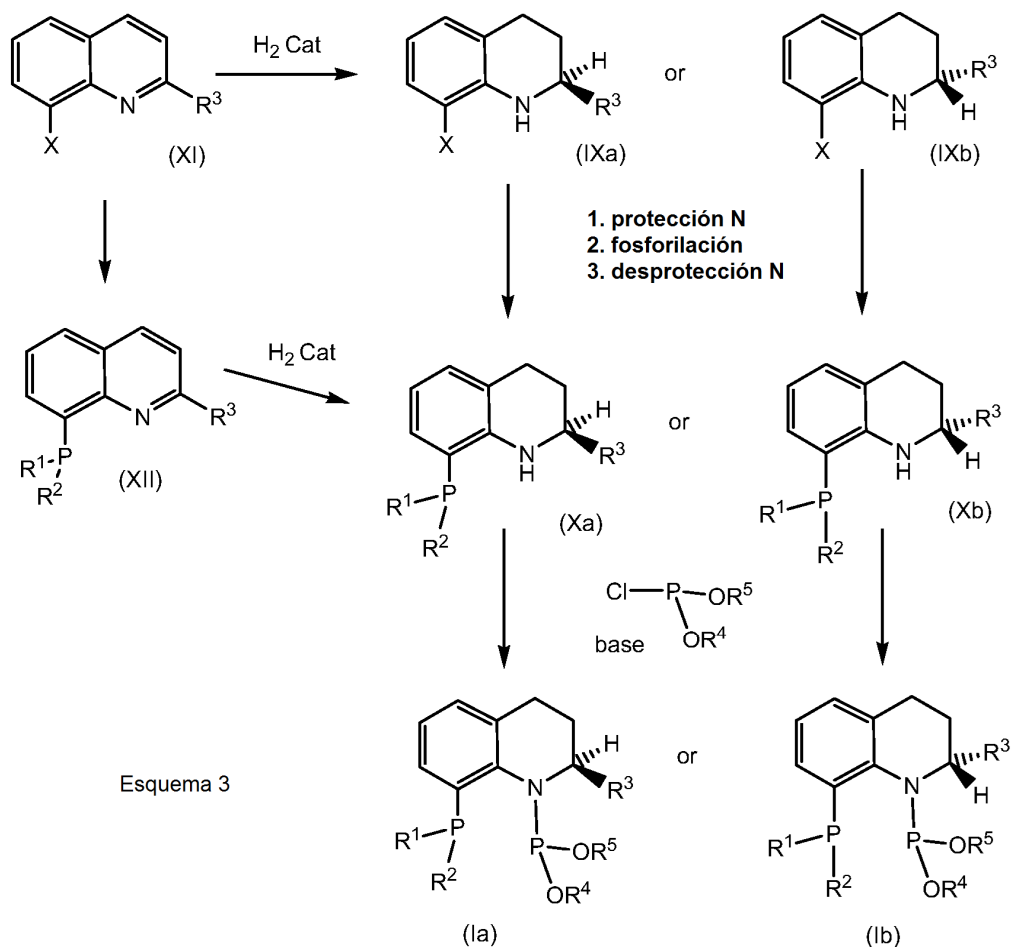
La hidrogenación selectiva del enlace doble de carbono-carbono del anillo de 1,2-dihidroquinolina no afecta la obtención de compuestos con enriquecimiento de enantiómeros (Ia) y (Ib), desde que la resolución de la mezcla racémica (I) puede ser lograda en cualquier etapa de las rutas sintéticas descritas aquí. El residuo R^3 , en esta ruta, puede ser introducido por adición nucleofílica al anillo de quinolina como se divulgó previamente en dicho documento US 6720281.

En una realización alternativa, la síntesis del compuesto de la fórmula (I) puede ser por hidrogenación asimétrica del anillo de quinolina (véase Esquema 3). Por lo tanto las quinolinas (XII) pueden ser selectivamente hidrogenadas en la presencia de catalizadores homogéneos de hidrogenación, de metal de transición, particularmente iridio, que portan uno o más ligandos quirales, tales como ligandos de difosfina o fósforo - nitrógeno, y yodo para producir productos intermedios enriquecidos en enantiómeros (Xa) o (Xb). Un método adecuado es divulgado por W-B. Wang, S-M. Lu, P-Y. Yang, X-W. Han, Y-G. Zhou *J.Am.Chem.Soc.* 2003, 125, 10536 and W. H. Lam, S. Chan, W.-Y. Yu, Y.-M. Li, R. Guo, Z. Zhou, A. S. C. Chan *J.Am.Chem.Soc.* 2006, 128, 5955-5965.

Es posible que el grupo fosfina en posición 8 de la quinolina pueda interactuar con el catalizador homogéneo de metal de transición y que esta interacción pueda, en algunos casos, inhibir la hidrogenación. Para evitar este problema, la hidrogenación asimétrica puede ser ejecutada en productos intermedios (XI) que portan en la posición 8 del anillo de dihidroquinolina un grupo X, que es un precursor de los sustituyentes de fosfina (tales como bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxilo, triflorometilsulfonilo etc). Los compuestos resultantes (IXa) y (IXb) pueden ser transformados en compuesto (I) a través de transformaciones conocidas de síntesis. De modo alternativo, la interferencia del grupo fosfina en el producto intermedio (XII) durante la hidrogenación puede ser evitada transformándolo en el óxido correspondiente o protegiéndolo como producto de adición de BH_3 . Después de la hidrogenación parcial del anillo de quinolina, la reducción del grupo de óxido de fosfina de nuevo al grupo fosfina usando procedimientos conocidos (por ejemplo con triclorosilano) o tratamiento del producto de adición de BH_3 con una amina, genera compuestos (IXa) y (IXb).

En alternativa a la hidrogenación catalizada por metal, puede usarse también hidrogenación de transferencia enantioselectiva catalizada por ácido Brønsted, como es reportado por M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3683-3686.

55

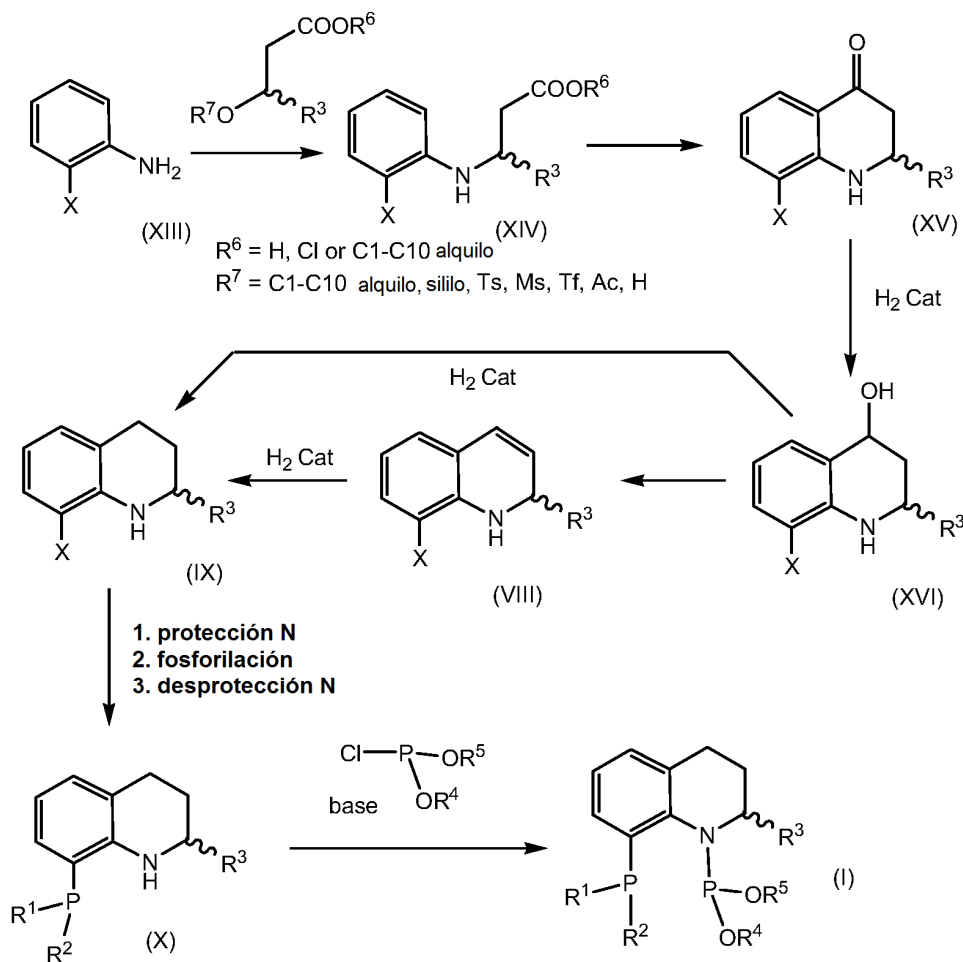


Esquema 3

5 Esta metodología sintética tiene la ventaja de fijar el centro estereogénico en posición 2 sin necesidad de resolución de la mezcla racémica (I) o cualquiera de los productos intermedios que conducen a (I). Otra ventaja de esta ruta es que el residuo R³ ya está presente en el anillo de quinolina. Las quinolinas (XI) sustituidas en posición 2 pueden ser preparadas por una variedad de métodos tales como la síntesis de quinolina de Skraup-Doebner-Von Miller (revisión: N.L. Allinger, G.L. Wang, B.B. Dewhurst J.Org.Chem 1974, 12, 1730; S.E. Dinamarca, S. Venkatraman J.Org.Chem 2006, 7, 1668) y la reacción de Friedlander.

10 Recientemente se han reportado en la literatura nuevas reacciones eficientes de formación de ciclo catalizadas de iridio y rutenio, para formar quinolinas sustituidas en 2 (K. Taguchi, S. Sakaguchi, Y. Ishii Tetrahedron Letters 2005, 4539 y las referencias de aquí).

15 Los compuestos (VIII) y (IX) pueden ser sintetizados a partir de compuestos de anilina disponibles fácilmente como sigue; (véase Esquema 4).

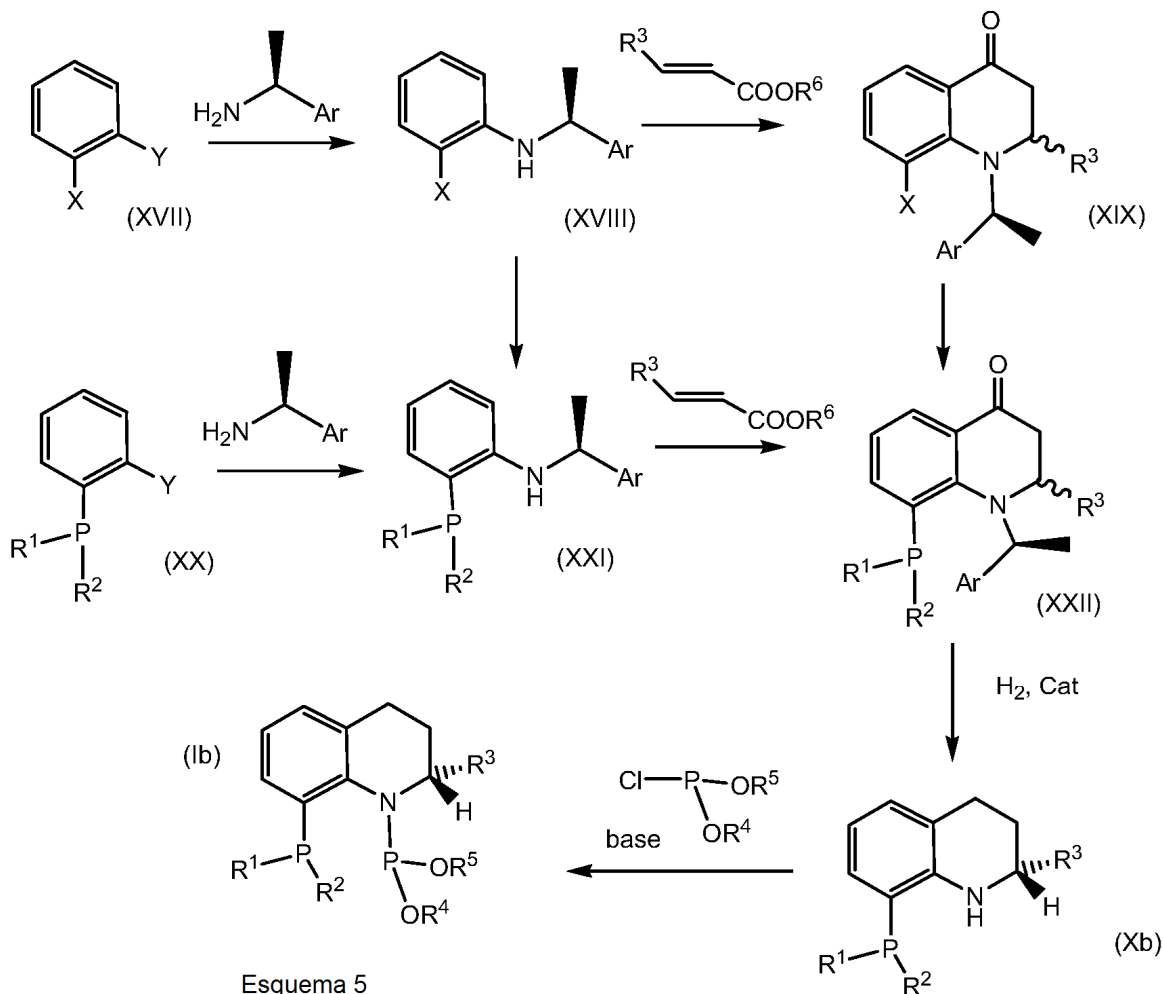


Esquema 4

- Los productos intermedios acíclicos (XIV) pueden ser sintetizados fácilmente a partir de compuestos (XIII) que usan un ácido carboxílico éster o cloruro que tiene el grupo funcional R^3 , de la fórmula $R^7\text{OCHR}^3\text{CH}_2\text{COOR}^6$ en donde R^6 puede ser H, Cl o alquilo C1-C10 (alifático, ramificado o cíclico, que incluye bencilo) y R^7 puede ser alquilo C1-C10 (alifático, ramificado o cíclico, que incluye bencilo), tosilo, mesilo, triflato, acetilo, H o un grupo protector sililo tal como TMS. La formación de ciclo hasta (XV) puede ser lograda por transformaciones estándar. El compuesto (XV) puede ser reducido a un alcohol bencílico (XVI) que dará productos intermedios (VIII) y (IX), usando pasos de eliminación/hidrogenación o hidrogenólisis de alcohol bencílico. Las cetonas aromáticas pueden ser hidrogenadas hasta los correspondientes alcoholes en la presencia de una variedad de catalizadores heterogéneos (por ejemplo, paladio en carbono, Johnson Matthey Technical Handbook 2005) o catalizadores homogéneos (por ejemplo, complejos de rutenio o rodio o iridio) tanto con hidrógeno gaseoso como con donantes de hidrógeno tales como ácido fórmico, formiato de sodio, etc, (Johnson Matthey Technical Handbook 2005, R. Noyori, T. Ohkuma *Angew.Chem.Int.Ed.* 2001, 40, 40; T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori *Org.Biomol.Chem.* 2006, 4, 393). La hidrogenólisis en la presencia de catalizadores heterogéneos de hidrogenación es favorecida por condiciones ácidas, temperaturas elevadas y solventes próticos y conduce directamente al compuesto (IX) sin ninguna necesidad de aislamiento de productos intermedios (VIII).
- Los productos intermedios (VIII) y (IX) pueden ser transformados en un compuesto (I) a través de transformaciones sintéticas conocidas (por ejemplo, como se describe en J. March *Advanced Organic Chemistry*, Wiley 1992).
- Los compuestos (Ia) y (Ib) pueden ser entonces obtenidos en una forma enantioméricamente pura por resolución de cualquiera de los productos intermedios.

El esquema 5 describe una síntesis alternativa basada en el concepto de construcción del anillo de

tetrahidroquinolina.



- 5 Este enfoque hace uso de los productos intermedios (XVIII) o (XXI) donde un auxiliar quiral, preferiblemente una amina quiral de la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{Ar}$, en donde Ar es un grupo arilo, tal como 2-feniletilamina, ha sido introducido por acoplamiento en los materiales de partida disponibles fácilmente (XVII) o (XX). En el término "arilo" se incluye fenilo, naftilo y compuestos sustituidos de fenilo y naftilo, tales como toliolo o xililo.
- 10 En compuestos (XVII) y (XX), X puede ser seleccionado de bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxi, tosilato, mesilato, nonaflato, fluoruro o triflato e Y puede ser seleccionado de fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, tosilo, mesilo, triflato, nonaflato etc. Mediante el uso del acoplamiento químico de Buchwald-Hartwig (por ejemplo véase J.F. Hartwig et al. J.Org.Chem. 1999, 64, 5575; S. W. Buchwald et al. J.Org.Chem. 2000, 65, 1158; S.L. Buchwald et al. J.Org.Chem. 2000, 65, 1144), pueden acoplarse aminas enantioméricamente puras con haluros de arilo y triflatos, tosilatos, mesilatos, etc., sin pérdida de pureza enantiomérica. De modo
- 15 alternativo, los compuestos deseados pueden ser obtenidos a través del acoplamiento de Ullmann (por ejemplo véase D. Ma et al. Org.Lett. 2003, 5, 2453).

Los compuestos (XVIII) o (XXI) pueden ser adicionados a un éster insaturado adecuado con alta diatereoselectividad, preferiblemente de la fórmula $\text{R}^3\text{CH}=\text{CHCOOR}^6$, en la cual R^6 es H, Cl o alquilo C1-C10, preferiblemente alquilo C1-10. (Éste método es descrito por ejemplo en S.G. Davies, O. Ichihara Tetrahedron: Asymmetry 1996, 7, 1919). En este caso, este procedimiento puede ubicar el centro estereogénico en posición 2 con alta pureza enantiomérica.

20

Los productos intermedios (XIX) y (XXII) pueden ser transformados en compuestos (X) y (I) (aquí Xb y lb) a través de transformaciones conocidas de síntesis. La desbencilación en N puede ser lograda en un recipiente usando el mismo catalizador heterogéneo de hidrogenación empleado para la reducción de la cetona e hidrogenólisis de derivados de alcohol bencílico. De modo alternativo, pueden emplearse diferentes catalizadores. Son deseables solventes ácidos tales como ácido acético o solventes regulados, para prevenir la inhibición del catalizador.

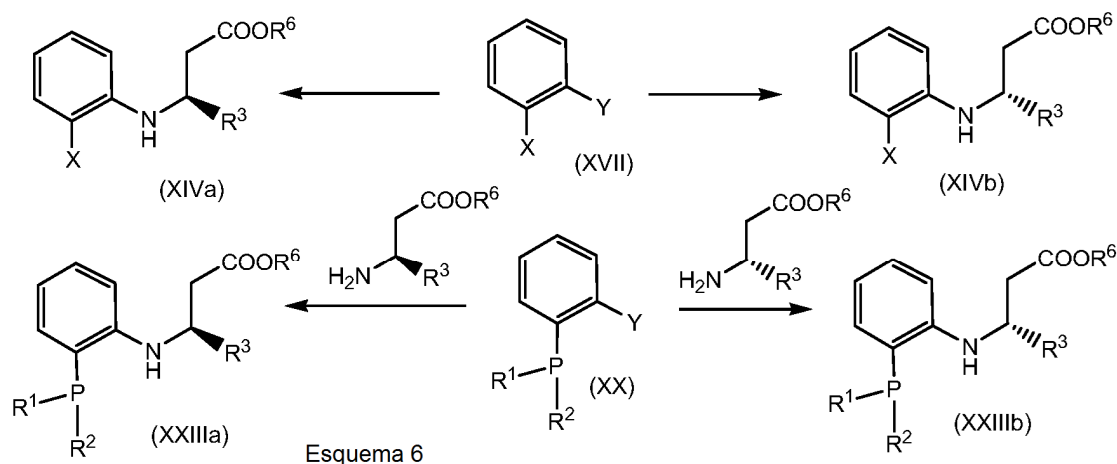
25

De modo alternativo, como se describe en Esquema 6, pueden acoplarse los materiales de partida (XVII) o (XX) con β -aminoésteres enantioméricamente puros. (Un método adecuado es descrito en D. Ma, C. Xia Org.Lett. 2001, 3, 2583).

5

En este caso, se obtienen la estereoquímica deseada de posición 2 por el uso de sintones enantioméricamente puros disponibles fácilmente como β -aminoésteres y ácidos, preferiblemente de la fórmula $H_2NCHR^3CH_2COOR^6$ en la que R^6 puede ser H o alquilo C1-10. Los compuestos enantioméricamente puros resultantes (XIVa), (XIVb), (XXIIIa) y (XXIIIb) pueden ser ciclados y reducidos a las siguientes transformaciones químicas.

10



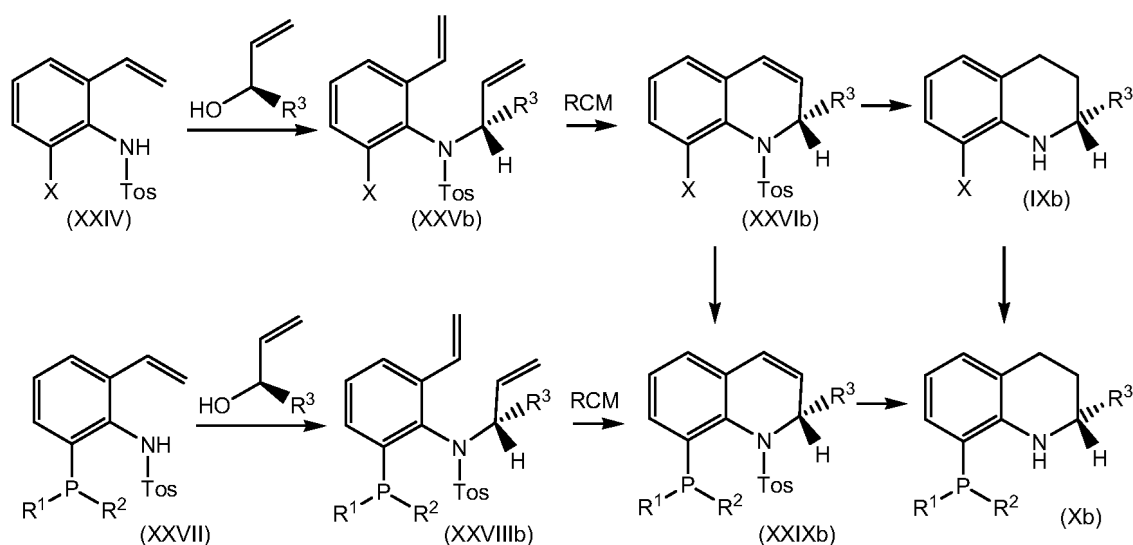
15

En este caso, la estereoquímica deseada de posición 2 es obtenida por uso de sintones enantioméricamente puros, disponibles fácilmente tales como β -aminoésteres y ácidos, preferiblemente de la fórmula $H_2NCHR^3CH_2COOR^6$ en la que R^6 puede ser H o alquilo C1-10. Los compuestos enantioméricamente puros resultantes (XIVa), (XIVb), (XXIIIa) y (XXIIIb) pueden ser transformados en ciclo y reducidos hasta deshidroquinolina que sigue transformaciones químicas conocidas.

20

Los productos intermedios enantioméricamente puros (X) o (IX) pueden ser sintetizados partiendo de (XXIV) o (XXVII) como se muestra en el Esquema 7 (para (IXb) y (Xb)) y luego convertirse adicionalmente a (I) como se describe en el Esquema 3. La secuencia de reacción está basada en un reporte de C. Theeraladanon, M. Arisawa, M. Nakagawa, A. Nishida Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 827-831. Ésta incluye un acoplamiento de Mitsunobu de (XXIV) o (XXVII) con alcoholes alílicos enantioméricamente puros disponibles fácilmente (XXV) y (XXVIII), respectivamente, seguida por una metátesis de cierre de anillo (RCM) para producir (XXVI) y (XXIX), respectivamente. La reducción del enlace doble C=C (descrito en el Esquema 2) y la escisión del grupo tosilo da acceso a (IX) y (X) desde (XXVI) y (XXIX), respectivamente. En algunos casos, podría ser más conveniente ejecutar los dos últimos pasos en orden invertido, por ejemplo antes la escisión del grupo tosilo y después la reducción del enlace doble C=C. Los compuestos (IX) pueden ser fosforilados como se muestra en el Esquema 3 o de modo alternativo, los compuestos (XXVI) pueden ser fosforilados para formar compuestos (XXIX).

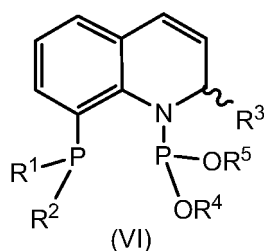
30



Esquema 7

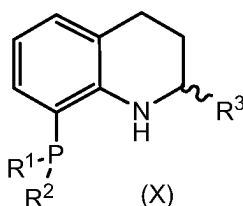
En consecuencia, la invención provee adicionalmente un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, que comprende el paso de hidrogenar selectivamente un compuesto de la fórmula (VI) para hidrogenar el enlace doble carbono-carbono en el anillo de dihidroquinolina.

5



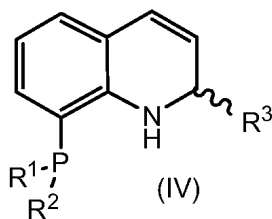
La invención provee adicionalmente un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con (R⁵O)(R⁴O)PCl.

10



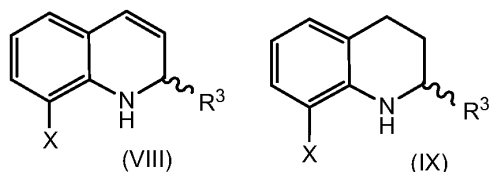
El compuesto (X) puede ser preparado por hidrogenación selectiva de un compuesto de la fórmula (IV) para hidrogenar el enlace doble carbono-carbono en el anillo de 1,2-dihidroquinolina.

15



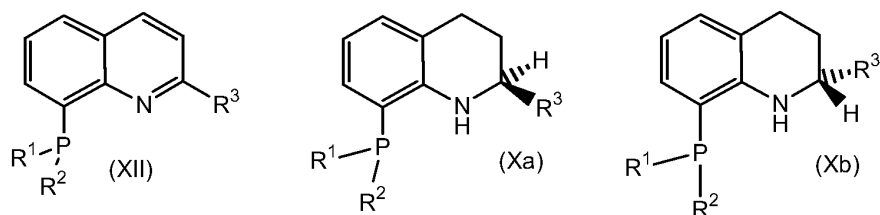
De modo alternativo, el compuesto (X) puede ser preparado por hidrogenación selectiva de un compuesto de la fórmula (VIII), en la que X es un grupo seleccionado de bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxi, mesilato, tosilato, nonaflato o triflato, para hidrogenar el doble enlace carbono-carbono en el anillo de dihidroquinolina para formar un compuesto de la fórmula (IX) y fosforilar el compuesto de la fórmula (IX) con un compuesto que produce fosforilación.

20



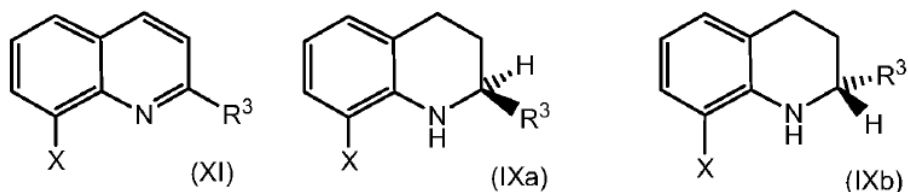
5 Se entienden por "compuesto que produce fosforilación" aquellos compuestos de fósforo capaces de desplazar X con la unidad estructural R^1R^2P .

De modo alternativo, el compuesto (X) puede ser hecho en una forma enriquecida en enantiómeros mediante hidrogenación asimétrica de un compuesto de la fórmula (XII) en la presencia de un catalizador homogéneo de hidrogenación de metal de transición, que tiene uno o más ligandos quirales, para producir productos intermedios enriquecidos en enantiómeros de las fórmulas (Xa) o (Xb).



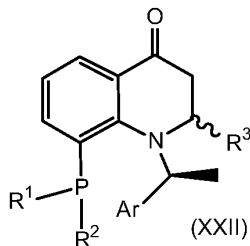
15 Los compuestos (Xa) o (Xb) pueden ser preparados de modo alternativo mediante hidrogenación asimétrica de un compuesto de la fórmula (XI), en la que X es un grupo seleccionado de bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxi, mesilato, tosilato, nonaflato o triflato, en presencia de un catalizador homogéneo de hidrogenación de metal de transición que tiene uno o más ligandos quirales, para producir productos intermedios enriquecidos en enantiómeros (IXa o IXb), y haciendo reaccionar los productos intermedios (IXa) o (IXb) con un compuesto que produce fosforilación.

20



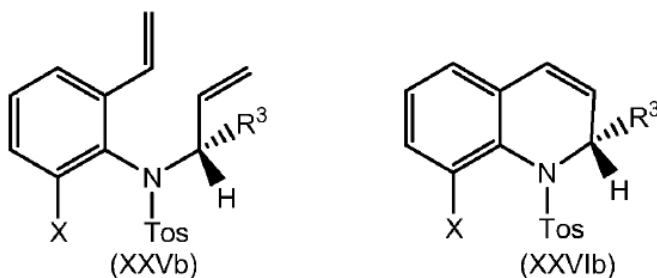
25 Los compuestos (Xa) o (Xb) pueden ser preparados de modo alternativo por hidrogenación de un compuesto de cetona de la fórmula (XXII).

30



Los compuestos (Xa) o (Xb) puede ser reparados de modo alternativo por;

30 (i) la realización de una metátesis de cierre de anillo en compuestos de fórmulas (XXVb) o (XXVa) para formar compuestos (XXVIB) o (XXVIa), respectivamente,
 (ii) escisión del grupo tosilo para formar compuestos (VIIIb) o (VIIIa) respectivamente,
 (iii) hidrogenación de compuestos (VIIIb) o (VIIIa) para formar compuestos (IXb) o (IXa) respectivamente, y
 35 (iv) fosforilación de compuestos (IXb) o (IXa) con un compuesto que produce fosforilación (Xb) o (Xa), respectivamente. Los pasos ii, iii y iv pueden ser ejecutados en diferente orden.

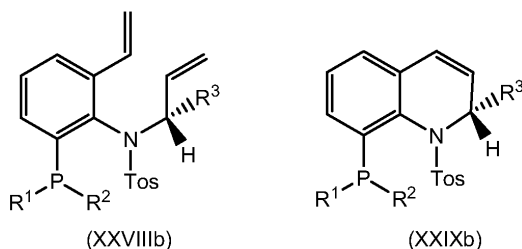


Los compuestos (Xa) o (Xb) pueden ser preparados de modo alternativo por;

- 5 (i) la realización de una metátesis de cierre de anillo de compuestos de la fórmula (XXVIIIb) o (XXIXa) para formar compuestos (XXIXb) o (XXIXa), respectivamente,
 (ii) escindir el grupo tosilo para formar compuestos (IVb) o (IVa), respectivamente, y
 (iii) hidrogenación de compuestos (IVb) o (IVa), para formar compuestos (Xb) o (Xa), respectivamente.

Los pasos ii y iii pueden ser desarrollados en orden inverso.

10



15

Los compuestos de fósforo quirales (I) pueden ser usados en una forma ópticamente pura, como una mezcla de diastereoisómeros o en la forma de diastereoisómeros puros, como catalizadores efectivos o componentes de catalizadores en la síntesis de productos ópticamente activos. Son particularmente preferidas las síntesis en las que se emplean compuestos de la fórmula (I) como componentes ("ligandos") de catalizadores de metal de transición. Tales catalizadores contienen uno o más centros de metal de transición que pueden ser el mismo o diferente. Los metales preferidos incluyen Cu, Ag, Au, Ni, Pd, Pt, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Os, Mn, Re, Cr, Mo, W, Ti o Zr. Son particularmente preferidos Cu, Ni, Pd, Pt, Rh, Ir o Ru.

20

Los catalizadores pueden ser empleados en la forma de compuestos aislados que ya contienen el metal y el ligando (I), o pueden ser formados in situ del ligando (I) y componentes que contienen el metal adecuado. Como componentes que contienen el metal, se pueden usar los propios metales, sales simples o compuestos complejos de los correspondientes metales. La relación molar entre el ligando (I) y el centro de metal pueden ser adaptados de manera óptima para la respectiva reacción, y esta usualmente entre 1:1 y 10:1.

25

La síntesis catalítica que usa ligandos (I) puede ser ejecutada ya sea en ausencia o presencia de un solvente, en la que el solvente puede tener una influencia positiva en la actividad o enantioselectividad, o puede facilitar la separación del producto y el catalizador. Como solventes, se pueden usar solventes orgánicos típicos, tales como benceno, tolueno, cloruro de metileno, etanol, metanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, metil t-butílico o líquidos iónicos. El agua también es adecuada como un solvente cuando el ligando es suficientemente soluble en agua debido a sustituyentes polares adecuados (por ejemplo, COOH, NH³⁺, SO³⁻, véase Angew. Chem. 1993, 105, 1588). Las reacciones también pueden ser ejecutadas en dióxido de carbono supercrítico como solvente, si la solubilidad adecuada es asegurada por sustituyentes adecuados (por ejemplo, residuos de perfluoroalquilo, véase el documento PCT WO 98/32533). Para facilitar la separación de los productos de reacción, los ligandos (I) pueden estar unidos a soportes sólidos que usan métodos conocidos (adsorción, inclusión, enlace covalente: Synthesis 1997, 1217).

30

35

40

El producto de separación de catalizador se puede lograr mediante la ejecución de las reacciones bajo condiciones bifásicas (por ejemplo, véase Multiphase Homogeneous Catalysis, Eds.: B. Cornils, W.A. Herrmann, D. Vogt, I. Horvath, H. Olivier-Bourbigon, W. Leitner, S. Mecking; Wiley-VCH, 2005) o por extracción selectiva de los productos con un solvente adicional después de la reacción. El alcance de aplicación de los ligandos (I) incluye reducciones asimétricas (por ejemplo, hidrogenación, hidrogenación por

transferencia), formación del enlace asimétrico carbono-carbono (por ejemplo, hidroformilación, acoplamiento de Heck, alquilación alílica, hidrocianación, hidrovilación, polimerización) y formación de enlace asimétrico entre el carbono y heteroátomos (por ejemplo, hidroboración, hidrosililación, hidroaminación, hidrofosfinación e hidrofosforilación).

5

La hidroformilación enantioselectiva es un método eficiente para la síntesis de aldehídos quirales no racémicos a partir de olefinas (Catalytic Asymmetric Synthesis, Ed.: I. Ojima, VCH, Weinheim, 1993, páginas 273 ss.). Este tipo de reacción ha encontrado gran interés especialmente como una posible metodología a bloques de construcción quirales para la producción de agentes aromatizantes, cosméticos, protectores de plantas, aditivos alimenticios (vitaminas) y farmacéuticos (Chirality 1991, 3, 355). En particular, se puede citar la preparación de los medicamentos antiinflamatorios y analgésicos, ibuprofeno y naproxeno, por oxidación de los correspondientes aldehídos, que pueden ser obtenidos de vinil arenos por medio de hidroformilación enantioselectiva. Adicionalmente a la enantioselectividad, en esta reacción, son de particular importancia la quimioselectividad (la reacción lateral es predominantemente hidrogenación) y la regioselectividad en favor del aldehído quiral ramificado. Los catalizadores preferidos para la hidroformilación son formados sobre la base de metales Fe, Co, Ir, Ru, Pt, Rh, más preferiblemente sobre la base de Pt y Rh. La relación molar del ligando/metál debería estar entre 1:1 y 10:1, preferiblemente entre 1:1 y 4:1. La relación molar del sustrato y el catalizador puede variar ampliamente, y puede ser usada preferiblemente una proporción de 100:1 y 10,000:1. Se pueden añadir los gases de hidrógeno y monóxido de carbono al reactor, ya sea separadamente o como una mezcla. La presión parcial de los gases individuales está dentro de un intervalo de 1 a 100 bar. La presión total del gas de síntesis puede estar dentro de un rango de 1 a 200 bar, preferiblemente dentro de un intervalo de 10 a 100 bar. La temperatura de reacción puede variar ampliamente y está entre -20°C. y 150°C., preferiblemente entre 20°C. y 80°C.

La hidrogenación enantioselectiva es un método eficiente para la síntesis de compuestos orgánicos quirales no racémicos (Catalytic Asymmetric Synthesis, Ed.: I. Ojima, VCH, Weinheim, 1993, páginas 1 y ss), que es de gran importancia, en particular, para la preparación de sustancias biológicamente activas. La hidrogenación enantioselectiva es conocida por una amplia variedad de grupos funcionales, especialmente para sustratos con dobles enlaces proquirales de C=C, C=N o C=O. La hidrogenación de deshidroaminoácidos es una metodología atractiva para aminoácidos naturales y no naturales y ya ha encontrado una aplicación técnica, por ejemplo, en la preparación de L-Dopa, un medicamento contra la enfermedad del Parkinson (Topics in Catalysis 1998, 5, 3). Se forman catalizadores preferidos para hidrogenación con ligandos de la presente invención, sobre la base de los metales Pd, Pt, Co, Ir, Rh y Ru. La relación molar de ligando/metál debería estar entre 1:1 y 10:1, preferiblemente entre 1:1 y 2.5:1. La relación molar del sustrato y el catalizador puede variar ampliamente y esta preferiblemente entre 100:1 y 100,000:1. La presión parcial de hidrógeno durante la hidrogenación debería estar dentro del intervalo de 0.3 a 200 bar, preferiblemente entre 10 y 100 bar. La temperatura de reacción puede variar ampliamente y está entre -20°C. y 150°C., preferiblemente entre 20°C. y 60°C.

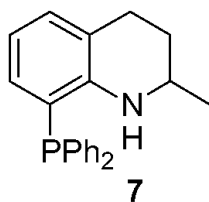
En hidrogenación de transferencia se puede usar un donante de hidrógeno tal como isopropanol o ácido fórmico con catalizador del tipo [(diamina sulfonilada) RuCl (areno)] para la reducción del grupo carbonilo. También se pueden usar catalizadores que contienen compuesto de fósforo de acuerdo con la presente invención. Esta tecnología suministra un complemento poderoso para hidrogenación catalítica asimétrica. La hidrogenación de transferencia, de hecho, es particularmente adecuada para la reducción asimétrica de cetonas que son sustratos difíciles para hidrogenación, tales como cetonas acetilénicas y cetonas cíclicas.

La hidroboración enantioselectiva es un ejemplo típico de una reacción con formación de un enlace carbono-heteroátomo. Ha hallado gran interés dado que los boranos producidos son productos intermedios interesantes para síntesis adicionales (por ejemplo, formación de alcoholes quirales, formación de enlaces carbono-carbono, etc.) (Tetrahedron 1997, 53, 4957). Adicionalmente a la enantioselectividad de la formación del enlace carbono-boro, son también características importantes de esta reacción la quimioselectividad (la reacción secundaria es predominantemente reducción) y la regioselectividad. Los catalizadores preferidos de la hidroboración con ligandos (I) son formados sobre la base de Rh. La relación molar del ligando/metál debería estar entre 1:1 y 4:1, preferiblemente entre 1:1 y 2:1. La relación molar del sustrato y catalizador puede variar ampliamente y está preferiblemente entre 100:1 y 10,000:1. La temperatura de reacción puede variar ampliamente y está entre -80°C. y 100°C., preferiblemente entre 20°C. y 80°C.

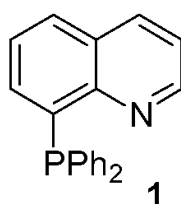
La invención es ilustrada adicionalmente por referencia de los siguientes ejemplos.

Los solventes anhidros fueron adquiridos de Fluka y usados como se recibieron en botellas SureSeal™ sobre tamices moleculares. Todos los reactivos fueron adquiridos de fuentes comerciales y usados sin purificación adicional.

60

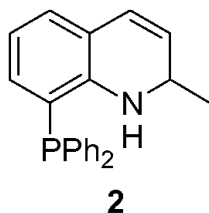
Ejemplo 1: Preparación de 8-Difenilfosfino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (7)

5 (a) Síntesis de 8-Difenilfosfinoquinolina (1)



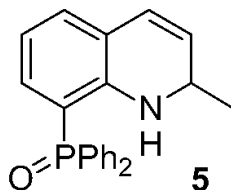
A una solución agitada de 8-bromoquinolina (20.8 g, 100 mmol) en THF seco (200 mL) bajo nitrógeno se añadió n-BuLi (62.5 mL, 1.6 M en hexanos, 100 mmol) a -78 °C y se agitó la mezcla por 30 minutos. Se añadió clorodifenilfosfina (17.9 mL, 100 mmol) y se le permitió a la solución calentarse hasta llegar a la temperatura ambiente y se agitó por 2h. La solución fue después enfriada a -78 °C y se inactivó mediante adición de solución acuosa de NH₄Cl saturada (100 mL). Después de calentarla hasta llegar a temperatura ambiente, la solución fue filtrada, el sólido precipitado fue colectado, se recogió en CH₂Cl₂ (200 mL) y se filtró sobre gel de sílice realizando elución con más porciones de CH₂Cl₂ (4 x 200 mL). Los filtrados combinados fueron evaporados para dar 1 como un sólido amarillo pálido (19 g, rendimiento 60%). ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.6 Hz, C²-H), 8.17 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz, C³-H), 7.82 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, C⁵-H), 7.44 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, C⁶-H), 7.40 (dd, 1 H, J = 8.0, 4.0 Hz, C⁴-H), 7.3-7.2 (m, 10H, Ph-H), 7.14 (ddd, 1 H, J = 7.2, 3.6, 1.6 Hz, C⁷-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 149.6 (d, J = 17.2 Hz), 138.4 (d, J = 12.1 Hz), 137.4 (d, J = 11.1 Hz), 136.2, 134.4, 134.2 (d, J = 21.2 Hz), 128.8, 128.4 (d, J = 19.2), 127.9, 126.57, 121.41 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ 15.0 ppm.

b) Síntesis de 8-Difenilfosfino-2-metil-1,2-dihidroquinolina (2)



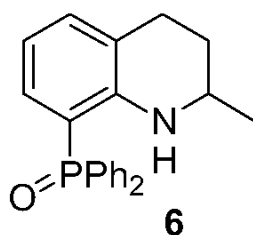
A una solución agitada de 8-difenilfosfinoquinolina (1) (10 g, 31.95 mmol) en THF seco (150 mL) bajo nitrógeno se añadió MeLi (39.9 mL, 1.6 M en dietil éter, 1 mmol) a -78 °C y se agitó la solución a 0 °C por 10 minutos. La solución fue enfriada hasta -78 °C, se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL) y la mezcla fue calentada hasta temperatura ambiente. Se realizó extracción a los productos con EtOAc, se lavó con agua y NaCl saturado acuoso, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 2 como un aceite amarillo, que solidificó en reposo (10.5 g, cuantitativo). ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.25 (m, 10H, Ph-H), 6.86 (dd, 1H, J = 7.2, 1.2, C⁵-H), 6.63 (ddd, 1H, J = 7.6, 6.0, 1.6 Hz, C⁷-H), 6.49 (t, 1H, J = 7.6 Hz, C⁶-H), 6.29 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C⁴-H), 5.54 (ddd, 1 H, J = 10.0, 4.0, 2.0 Hz, C³-H), 4.71 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, N¹-H), 4.35 (m, 1H, C²-H), 1.15 (d, 3H, J = 6.4 Hz, C¹-CH₃) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 147.0 (d, J = 18.2 Hz), 135.5 (d, J = 13.1 Hz), 135.4 (d, J = 12.1 Hz), 134.2 (d, J = 5.1 Hz), 133.4 (d, J = 18.2 Hz), 133.3 (d, J = 18.2 Hz), 128.5 (d, J = 11.1 Hz), 128.4 (d, J = 12.1 Hz), 128.0, 117.0, 116.1, 48.2, 24.2 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ -23.2 ppm.

c) Conversión de (2) a 8-Difenilfosfinoil-2-metil-1,2-dihidroquinolina (5)



5 A una solución de 8-difenilfosfino-2-metil-1,2-dihidroquinolina (2) (10.5 g, 32 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se
añadió H₂O₂ (6.6 mL, 30% p/p en H₂O, 63.9 mmol) a 0 °C y la solución fue agitada a temperatura ambiente
por 1 hora. La solución fue entonces enfriada a 0 °C, se añadió solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (10
mL) y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Se realizó extracción a los productos con EtOAc, se
lavarón con agua y NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 5 como un aceite amarillo
10 (11 g, cuantitativo). ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.7-7.6 (m, 4H, Ph-H), 7.6-7.5 (m, 2H, Ph-H), 7.5-7.4 (m,
4H, Ph-H), 6.97 (bs, 1H, N¹-H), 6.87 (d, 1H, J = 7.2 Hz, C⁵-H), 6.55 (ddd, 1H, J = 14.0, 8.0, 1.6 Hz, C⁷-H),
6.36 (ddd, 1 H, J = 10.0, 7.6, 2.8 Hz, C⁶-H), 6.22 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, C⁴-H), 5.51 (ddd, 1 H, J = 10.0, 4.0, 2.0
Hz, C³-H), 4.43 (m, 1H, C²-H), 1.17 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C¹-CH₃) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 148.2
15 (d, J = 5.1 Hz), 146.0 (d, J = 6.1 Hz), 135.7 (d, J = 8.1 Hz), 134.8, 132.4, 131.3 (d, J = 5.1 Hz), 131.0 (d, J =
11.1 Hz), 130.8 (d, J = 10.1 Hz), 130.7 (d, J = 10.1 Hz), 130.1, 129.2, 127.2 (d, J = 12.1 Hz), 126.6 (d, J =
13.1 Hz), 126.3, 125.0 (d, J = 8.1 Hz), 124.1 (d, J = 13.1 Hz), 122.8, 121.1, 119.7 (d, J = 8.1 Hz), 113.6 (d, J
= 14.1 Hz), 107.3, 106.2, 46.9, 23.5 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ 36.0 ppm.

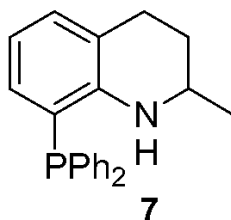
d) Conversión de (5) a 8-Difenilfosfinoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (6)



20

Se agitó una suspensión de 8-difenilfosfinoil-2-metil-1,2-dihidroquinolina (5) (11 g, 32 mmol) y Pd/C (1.1 g,
10 % en peso) en MeOH (40 mL) bajo H₂ a presión de 145 psi por 16 horas. Después, la mezcla fue diluida
con EtOAc (200 mL) y se filtró sobre celita (-25 mL). Después, el filtrado fue evaporado para dar compuesto
25 6 como un aceite amarillo (11.2 g, cuantitativo). ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.7-7.6 (m, 4H, Ph-H), 7.6-
7.5 (m, 2H, Ph-H), 7.5-7.4 (m, 4H, Ph-H), 7.03 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁵-H), 6.87 (bs, 1 H, N¹-H), 6.58 (dd, 1 H,
J = 14.0, 7.2 Hz, C⁷-H), 6.39 (ddd, 1 H, J = 10.4, 7.2, 2.8 Hz, C⁶-H), 3.5-3.4 (m, 1H, C²-H), 2.8-2.7 (m, 2H, C⁴-
H), 1.9-1.8 (m, 1H, C^{3a}-H), 1.6-1.4 (m, 1H, C^{3b}-H), 1.13 (d, 3H, J = 6.4 Hz, C¹-CH₃) ppm; ¹³C RMN (100.61
MHz, CDCl₃) δ 148.9, 132.0 (d, J = 11.1 Hz), 131.5, 131.0 (d, J = 10.1 Hz), 130.7 (d, J = 10.1 Hz), 130.6 (d, J
= 10.1 Hz), 130.4 (d, J = 6.1 Hz), 130.3 (d, J = 6.1 Hz), 130.1 (d, J = 11.1 Hz), 127.0 (d, J = 13.1 Hz), 126.9 (d,
30 J = 12.1 Hz), 120.4 (d, J = 8.1 Hz), 112.5 (d, J = 14.1 Hz), 107.9, 106.9, 45.4, 27.4, 25.5, 20.9 ppm; ³¹P RMN
(161.97 MHz, CDCl₃) δ 36.4 ppm.

e) Conversión de (6) a 8-Difenilfosfinoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (7)

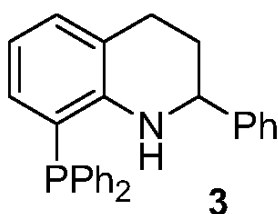


35 A una solución de 8-difenilfosfinoil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (6) (1.5 g, 4.5 mmol) en tolueno seco
desgasificado (40 mL) se añadió Et₃N desgasificado (3.15 mL, 22.5 mmol) seguido por triclorosilano (2.25

mL, 22.5 mmol). La mezcla fue agitada a 80 °C por 30 minutos antes de añadir cuidadosamente NaOH 2N (150mL) y enfriar a temperatura ambiente. Se realizó después extracción a los productos con EtOAc, fueron lavados con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron (MgSO₄) y sometieron a evaporación para dar un aceite amarillo. Este aceite fue recogido en CH₂Cl₂ (100 mL), y se filtró sobre gel de sílice (-25 mL) realizando elución con porciones adicionales de CH₂Cl₂ (4 x 100 mL). Los filtrados combinados fueron entonces evaporados para dar compuesto 7 (1.2 g) como un aceite de color amarillo claro en rendimiento de 80%. ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.3 (m, 10H, Ph-H), 6.99 (d, 1H, J = 7.2 Hz, C⁵-H), 6.62 (ddd, 1 H, J = 7.2, 6.0, 1.2 Hz, C⁷-H), 6.52 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, C⁶-H), 4.65 (bs, 1 H, N¹-H), 3.4-3.3 (m, 1H, C²-H), 2.9-2.7 (m, 2H, C^{4a/b}-H), 2.0-1.9 (m, 1H, C^{3a}-H), 1.6-1.5 (m, 1H, C^{3b}-H), 1.11 (d, 3H, J = 6.4 Hz, C¹-CH₃) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 147.9 (d, J = 18.2 Hz), 147.7 (d, J = 18.2 Hz), 136.1 (d, J = 12.1 Hz), 136.0 (d, J = 13.1 Hz), 135.8 (d, J = 13.1 Hz), 135.7 (d, J = 13.1 Hz), 134.1-133.5 (m), 132.5 (d, J = 12.1 Hz), 132.4 (d, J = 12.1 Hz), 130.5, (d, J = 13.1 Hz), 12 8.7-128.4 (m), 120.7 (d, J = 12.1 Hz), 117.0, (d, J = 12.1 Hz), 116.3 (d, J = 12.1 Hz), 47.4, 39.6, 26.8, 22.4 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ -21.9 ppm.

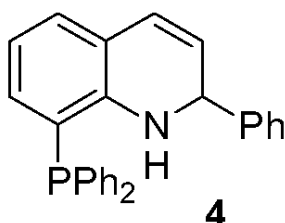
El producto 7 de tetrahydroquinolina puede ser convertido en un compuesto de la fórmula (I) por reacción con un oxiclorofosfito adecuado usando por ejemplo el método del ejemplo 4(b).

Ejemplo 2: Preparación de 8-Difenilfosfino-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3)



20

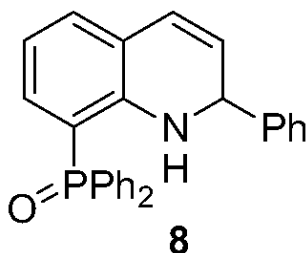
a) Síntesis de 8-Difenilfosfino-2-fenil-1,2-dihidroquinolina (4)



Se añadió PhLi (0.56 mL, 1.8M en di-n-butil éter, 1 mmol) a una solución agitada de 8-difenilfosfinoquinolina (1) (156 mg, 0.5 mmol) en THF seco (5 mL) a -78 °C y la solución fue agitada a 0 °C por 10 minutos. La solución fue después enfriada a -78 °C, se añadió solución de NH₄Cl acuosa saturada (10 mL) y la mezcla fue calentada a temperatura ambiente. Los productos fueron sometidos a extracción con EtOAc, lavados con agua y NaCl acuoso saturado, secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación para dar 4 (196 mg) cuantitativamente como un aceite amarillo. ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.3 (m, 15H, Ph-H), 6.92 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁵-H), 6.69 (ddd, 1 H, J = 7.2, 6.0, 1.2 Hz, C⁷-H), 6.54 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁶-H), 6.38 (d, 1 H, J = 9.6 Hz, C⁴-H), 5.64 (dd, 1 H, J = 10.0, 4.0 Hz, C³-H), 5.44 (bs, 1H, N¹-H), 5.15 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C²-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 146.5 (d, J = 19.2 Hz), 145.1, 135.4 (d, J = 8.1 Hz), 135.3 (d, J = 7.1 Hz), 134.5, 133.7 (d, J = 18.2 Hz), 133.6 (d, J = 19.2 Hz), 133.4 (d, J = 19.2 Hz), 127.3, 128.7-128.3 (m), 127.1, 126.0, 125.2, 124.5, 119.1, 117.1, 116.1 (d, J = 8.1 Hz), 57.6 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ -23.8 ppm.

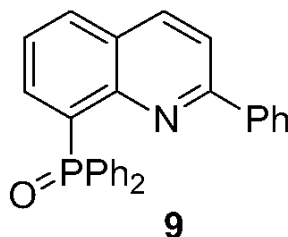
35

b) Conversión de (4) a 8-Difenilfosfinoil-2-fenil-1,2-dihidroquinolina (8)



5 Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 5, se transformó 8-difenilfosfino-2-metil-1,2-dihidroquinolina (4) (1.17 g, 3 mmol) en 8 (1.2 g) en rendimiento de 98%. ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.8-7.5 (m, 15H, Ph-H), 7.48 (bs, 1 H, N¹-H), 7.03 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁵-H), 6.72 (ddd, 1H, J = 9.2, 7.6, 1.2 Hz, C⁷-H), 6.51 (td, 1 H, J = 7.6, 2.8 Hz, C⁶-H), 6.40 (dt, 1 H, J = 10.0, 1.6 Hz, C⁴-H), 5.73 (ddd, 1 H, J = 10.0, 4.4, 2.0 Hz, C³-H), 5.60 (dd, 1 H, J = 3.6, 1.6 Hz, C²-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 144.4, 132.0 (d, J = 19.2 Hz), 131.9 (d, J = 11.1 Hz), 131.2 (d, J = 10.1 Hz), 131.1 (d, J = 10.1 Hz), 131.0, 130.9, 129.7, 127.8, 127.6 (d, J = 12.1 Hz), 127.5 (d, J = 12.1 Hz), 126.2, 124.9, 124.7, 122.8, 119.1 (d, J = 8.1 Hz), 114.0 (d, J = 14.1 Hz), 108.3, 107.3, 56.0 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ 34.9 ppm.

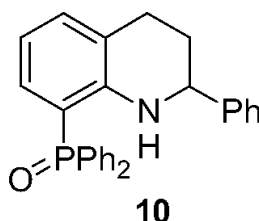
10 c) Conversión de (8) en 8-Difenilfosfinoil-2-fenil-quinolina (9)



15 A una solución agitada de 8-difenilfosfinoil-2-fenil-1,2-dihidroquinolina (8) (1.2 g, 2.95 mmol) en EtOAc (40 mL) se añadió Pd/C (1.2 g, 100 % en peso) y se agitó la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue entonces filtrada sobre celita y evaporada para dar 9 (1.19 g) cuantitativamente como un sólido blanco. ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (dd, 1H, J = 14.0, 7.2 Hz, C⁷-H), 8.16 (dd, 1H, J = 8.8, 1.2 Hz, C⁵-H), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz, C³-H), 7.91 (dd, 4H, J = 12.4, 7.2 Hz, Ph-H), 7.81 (dd, 1 H, J = 8.4 Hz, C⁴-H), 7.65 (td, 1 H, J = 8.0, 2.0 Hz, C⁶-H), 7.5-7.2 (m, 11H, Ph-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 147.4 (d, J = 6.1 Hz), 138.4, 137.7 (d, J = 7.1 Hz), 136.8, 134.3, 133.2, 132.2, 132.1, 131.9, 131.0, 129.3, 128.3, 128.0, 127.8, 127.4, 125.9, 125.7, 118.7 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ 27.7 ppm.

20

d) Conversión de (9) en 8-Difenilfosfinoil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (10)



25 Siguiendo el procedimiento descrito previamente para la síntesis del compuesto 6, se transformó cuantitativamente 8-difenilfosfinoil-2-fenilquinolina (9) (50 mg, 0.12 mmol) en el compuesto 10 (51 mg). ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.8-7.4 (m, 10H, Ph-H), 7.09 (bs, 1H, N-H), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz, C⁵-H), 7.2-7.0 (3H, m, Ph-H), 7.0-6.9 (m, 2H, Ph-H), 6.66 (ddd, 1 H, J = 14.4, 7.6, 1.2 Hz, C⁷-H), 6.47 (td, 1 H, J = 7.6, 3.2 Hz, C⁶-H), 4.57 (m, 1 H, C²-H), 2.84 (m, 1H, C^{4a}-H), 2.63 (m, 1H, C^{4b}-H), 2.09 (m, 1H, C^{3a}-H), 1.84 (m, 1H, C^{3b}-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 149.4 (d, J = 4.1 Hz), 144.5, 133.1, 132.8, 132.2-131.3 (m), 128.4, 128.2, 128.1, 126.7, 125.8, 121.8 (d, J = 15.2 Hz), 114.3 (d, J = 16.2 Hz), 109.8, 55.2, 29.7, 26.1 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ 35.5 ppm; HPLC (DAICELCHIRAPAK- AD, hexano:IPA 60:40, 1 mL/min, 25 °C, 210 nm) τ₁ = 6.34, τ₂ = 8.91.

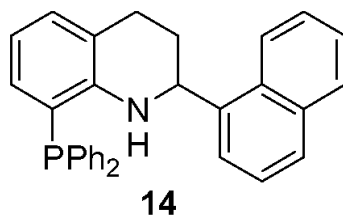
30

e) Conversión de (10) a 8-Difenilfosfino-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3)

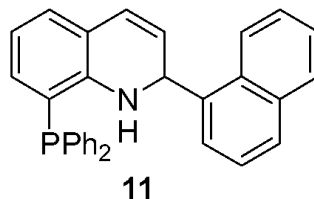
35 El producto fosfino puede ser producido tratando el compuesto (10) de acuerdo al método descrito para la conversión de compuesto (6) en compuesto (7).

Se puede convertir el producto fosfino tetrahidroquinolina en un compuesto de la fórmula (I) por reacción con una oxiclороfosfita usando por ejemplo el método en el ejemplo 4(b).

Ejemplo 3: Preparación de 8-Difenilfosfino-2-naftaleno-1-il-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (14)



a) síntesis de 8-Difenilfosfino-2-naftaleno-1-il-1,2-dihidroquinolina (11)

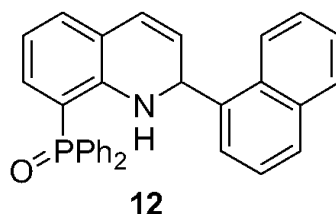


5

A una solución de 1-bromonaftaleno (8.57 mL, 60 mmol) en THF seco (100 mL) bajo nitrógeno se añadió n-BuLi (37.5 mL, 1.6 M en hexanos, 60 mmol) a -78 °C y la solución fue agitada por 30 minutos a -78 °C antes de añadir 8- difenilfosinoquinolina (1) (9.4 g, 30 mmol). Después de agitar a 0 °C por 10 minutos la solución fue enfriada nuevamente a -78 °C, se añadió solución de NH₄Cl acuosa saturada (10 mL) y la mezcla fue calentada a temperatura ambiente. Los productos fueron después sometidos a extracción con EtOAc, lavados con agua y NaCl acuoso saturado, secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación para dar 11 como un sólido de color canela (13.0 g, 98%). ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 8.0-7.9 (m, 1 H, C⁵-H), 7.8-7.7 (m, 1 H, C⁸-H), 7.66 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, C²-H), 7.5-7.3 (m, 2H, C^{6/7}-H), 7.36 (d, 1 H, J = 6.4 Hz, C⁴-H), 7.3-7.1 (m, 11 H, C³-H/Ph-H), 6.86 (dd, 1 H, J = 7.2, 1.2 Hz, C⁵-H), 6.64 (ddd, 1 H, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, C⁷-H), 6.48 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, C⁶-H), 6.35 (dd, 1 H, J = 9.6, 1.6 Hz, C⁴-H), 6.16 (t, 1 H, J = 1.6 Hz, C²-H), 5.70 (ddd, 1 H, J = 10.0, 3.6, 1.6 Hz, C³-H), 5.02 (bd, 1H, J = 7.6 Hz, N-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 146.6, 146.5, 139.8, 129.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3 (m), 127.7, 135.1 (d, J = 8.1 Hz), 134.9 (d, J = 7.1 Hz), 134.5 (d, J = 5.1 Hz), 133.9, 133.5 (d, J = 13.1 Hz), 133.3 (d, J = 12.1 Hz), 126.2, 125.6, 125.3, 125.2, 124.8, 124.4, 122.5, 118.8, 117.1, 116.3, 54.0 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ -23.1 ppm.

20

b) Conversión de (11) en 8-Difenilfosfinoil-2-naftaleno-1-il-1,2-dihidroquinolina (12)

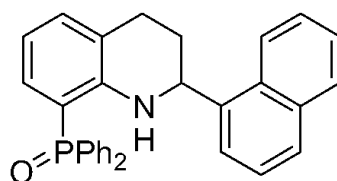


25

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 5, se óxido 8-difenilfosfino-2-naftaleno-1-il-1,2-dihidroquinolina (11) (8.8 g, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) con H₂O₂ (4.15 mL, 30% p/p en H₂O, 40 mmol) para dar compuesto 12 (8.3 g) con rendimiento de 91%. ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, C⁵-H), 7.83 (dd, 1 H, J = 7.6, 2.0 Hz, C⁸-H), 7.7-7.6 (m, 3H, C²-H/Ph-H), 7.6-7.5 (m, 3H, Ph-H), 7.5-7.4 (m, 5H, C^{6/7}-H/Ph-H), 7.4-7.3 (m, 2H, Ph-H), 7.29 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, C⁴-H), 7.19 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, C³-H), 6.96 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁵-H), 6.64 (ddd, 1 H, J = 13.6, 7.6, 1.2 Hz, C⁷-H), 6.44 (td, 1 H, J = 7.2, 2.8 Hz, C⁶-H), 6.34 (dt, 1 H, J = 10.0, 1.6 Hz, C⁴-H), 6.32 (t, 1 H, J = 1.6 Hz, C²-H), 5.78 (dd, 1 H, J = 10.0, 4.0 Hz, C³-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 148.3, 48.2, 139.2, 132.9, 131.9 (d, J = 11.1 Hz), 131.8 (d, J = 12.1 Hz), 131.2 (d, J = 10.1 Hz), 130.9 (d, J = 9.1 Hz), 130.7, 129.8, 128.4, 127.8, 127.5 (d, J 12.1 127.3 (d J 12.1 126.6, 125.3, 124.7, 124.5, 123.8, 123.7, 123.4, 121.5, 121.5, 118.9, 114.2, 114.0, 108.9, 107.8, 52.6 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ +35.2 ppm.

35

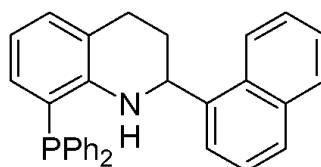
c) Conversión de (12) en 8-difenilfosfinoil-2-naftaleno-1-il-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (13)



13

5 Siguiendo el procedimiento descrito previamente para la síntesis del compuesto 6, 8-difenilfosfinoil-2-naftaleno-1-il-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (12) (8.3 g, 18.2 mmol) se transformó cuantitativamente en el compuesto 13 (8.3 g). ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 8.0-9.9 (m, 1H, C⁵-H), 7.9-7.8 (m, 1H, C⁸-H), 7.8-7.6 (m, 5H, C³/C^{6/7}-H/Ph-H), 7.7-7.4 (m, 8H, Ph-H), 7.23 (bs, 1 H, N-H), 7.18 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, C⁵-H), 7.12 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C²-H), 7.06 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁴-H), 6.71 (ddd, 1 H, J = 14.4, 8.0, 1.2 Hz, C⁷-H), 6.51 (td, 1 H, J = 7.2, 2.4 Hz, C⁶-H), 6.41 (t, 1 H, J = 1.6 Hz, C²-H), 2.9-2.8 (m, 1 H, C^{4a}-H), 2.7-2.6 (m, 1 H, C^{4b}-H), 2.3-2.2 (m, 1 H, C^{3a}-H), 2.0-1.9 (m, 1H, C^{3b}-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 149.7, 139.6, 133.7, 133.3, 132.9, 132.8, 132.1 (d, J = 10.1 Hz), 131.8 (d, J = 8.0 Hz), 131.7 (d, J = 7.1 Hz), 131.5 (d, J = 12.1 Hz), 130.0, 128.8, 128.3 (d, J = 12.1 Hz), 127.2, 125.8, 125.4, 125.2, 123.40, 122.4, 121.6 (d, J = 8.1 Hz), 133.4, 133.3, 110.9, 109.9, 51.5, 27.8, 25.9 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ +34.6 pp m; HPLC (DAICEL-CHIRAPAK-AD, hexano:IPA 60:40, 1mL/min, 25 °C, 210nm) τ₁ = 7.23, τ₂ = 14.6.

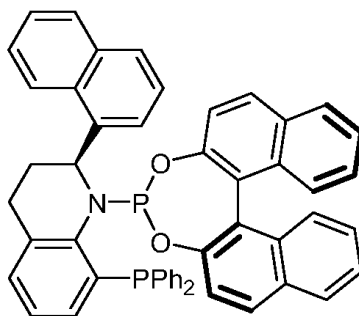
d) Conversión de (13) en 8-Difenilfosfino-2-naftaleno-1-il-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (14)



14

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 7, se redujo 8-difenilfosfinoil-2-naftaleno-1-il-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (13) (8.3 g, 18.1 mmol) para dar el compuesto 14 (5.0 g) como un sólido blanco en rendimiento de 62%. ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz, C⁵-H), 7.73 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, C⁸-H), 7.61 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, C²-H), 7.4-7.2 (m, 12H, C^{6/7}-H/Ph-H), 7.17 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, C³-H), 7.12 (d, 1 H, J = 6.0 Hz, C⁴-H), 6.94 (d, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁵-H), 6.61 (td, 1H, J = 7.2, 1.6 Hz, C⁷-H), 6.50 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, C⁶-H), 5.21 (dd, 1 H, J = 6.8, 2.4 Hz, C²-H), 4.99 (d, 1H, J = 7.2 Hz, N-H), 2.9-2.8 (m, 1H, C^{4a}-H), 2.62 (m, 1H, C^{4b}-H), 2.3-2.1 (m, 1H, C^{3a}-H), 2.0-1.9 (m, 1H, C^{3b}-H) ppm; ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ 147.4, 147.2, 139.7, 135.5 (d, J = 12.1 Hz), 135.4 (d, J = 11.1 Hz), 133.9, 133.8, 133.6 (d, J = 13.1 Hz), 132.2, 130.2 (d, J = 15.1 Hz), 128.8 (d, J = 11.1 Hz), 128.6, 128.5, 128.4, 127.4, 125.9, 125.4 (d, J = 13.1 Hz), 123.3, 122.5, 120.3, 117.6, 116.4, 52.2, 28.7, 26.3 ppm; ³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ -21.3 ppm.

Ejemplo 4: Preparación de (R_a,S_c)-3,4-dihidro-(1-naftilo)-QUINAFOS 17

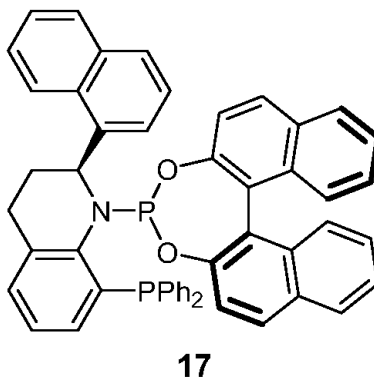


17

30 a) Síntesis de (R)- y (S)-2,2'-binaftil-1,1'-oxiclofosfito

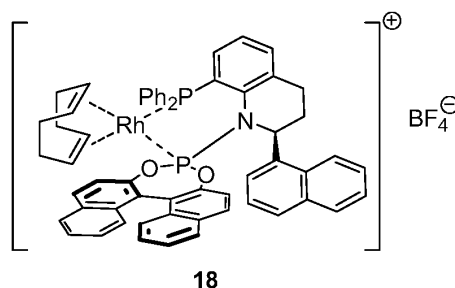
Se calentó una suspensión de (R)- o (S)-2,2'-binaftil (8.6 g, 30 mmol) y 1-metil-2-pirrolidona (0.001g, 0.01mmol) en PCl_3 (26 mL, 300 mmol) a 75°C luego se agitó por 5 mins. Se removió el exceso de PCl_3 bajo presión reducida y después se removieron las trazas finales por destilación azeotrópica con tolueno (3 x 10mL) al vacío. Se obtuvieron los productos como sólidos blancos y se tomaron de allí en adelante como soluciones en tolueno.

b) Conversión de (14) a (R_a,S_c)-3,4-dihidro-(1-naftilo)-QUINAFOS 17



A una solución de 8-difenilfosfino-2-(1-naftil un)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina 14 (1.858 mmol, 824 mg) en THF seco (20 mL) bajo Ar, se añadió fenil litio (1 eq, $c=1.84$ mol/L en di-n-butiléter/ciclohexano, 1.01 mL) a -20°C y se agitó la solución resultante por 1 h a la misma temperatura. Se añadió entonces (R)-1,1'-binaftil-2,2'-dioxifosfito (1 eq, $c=0.5$ mol/L en tolueno, 3.72 mL) y se dejó calentar lentamente la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó por una hora adicional. Después de la remoción de los volátiles bajo vacío, el residuo fue recristalizado desde tolueno seco (18 mL) añadiendo etanol seco (24 mL). Después de la remoción del licor madre se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (696.7 mg) con una pureza diastereoisomérica de 95:5 R_a,S_c : R_a,R_c . Una segunda recristalización desde tolueno (19 mL) etanol (15 mL) rindió (R_a,S_c)-17 diastereoisoméricamente puro (368.8 mg, 26%). ^1H RMN (600.07 MHz, CDCl_3 , 296 K) δ 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 4H), 7.49-7.35 (m, 9H), 7.35-7.25 (m, 9H), 7.16-7.10 (m, 1 H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.65 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 3.20-3.09 (m, 1 H), 2.82-2.73 (m, 1 H), 2.68-2.59 (m, 1 H), 1.66-1.55 (m, 1 H) ppm. ^{31}P RMN (242.91 MHz, CDCl_3 , 296 K) δ 138.2 (d, $J = 184.9$ Hz, $\text{P}(\text{O})2\text{N}$), -19.9 (d, $J = 184.9$ Hz, PPh_2) ppm.

Ejemplo 5: Síntesis de $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PP}^*)][\text{BF}_4]$, $\text{PP}^* \equiv (\mathbf{R}_a,S_c)$ -3,4-Dihidro-(1-Nph)-QUINAFOS 18

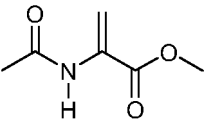
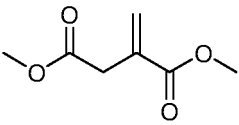
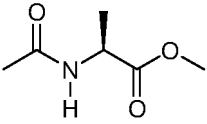
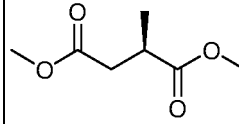


A una solución agitada de (2,4-acetilacetato)-1,5-ciclooctadieno-rodio(I) (149.2 μmol , 46.3 mg) en THF seco (6 mL) bajo Ar, se añadió $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (179 μmol , 25 μL , 1.2 eq). Después de agitar por 10 min, se añadió gota a gota una solución de (R_a,S_c)-17 (149.2 μmol) en THF (7 mL). La mezcla fue agitada por 30 min y la solución fue concentrada bajo vacío (aproximadamente 5 mL). mediante adición de pentano seco (15 mL) se recolectó un precipitado sólido amarillo y se secó bajo (148.8 mg). Éste sólido fue recristalizado desde CH_2Cl_2 (5 mL)/ dietiléter (25 mL) con el fin de remover las moléculas ocluidas de THF. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (94.3 mg, 60%). ^{31}P RMN (121.28 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ 137.8 (dd, $J = 251.0$ Hz, $J = 68.2$ Hz, $\text{P}(\text{O})2\text{N}$), 23.5 (dd, $J = 136.6$ Hz, $J = 68.2$ Hz, PPh_2) ppm.

Ejemplo 6: Hidrogenación Asimétrica con 18

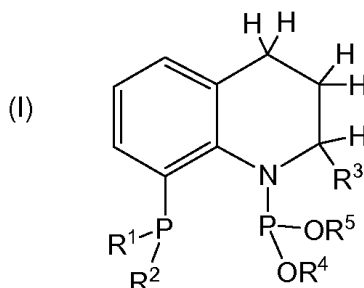
En un autoclave de acero inoxidable purgado con Ar, se introdujeron 1 mL de una solución madre del sustrato (1 M, 1 mmol) y 1 mL de una solución madre de $[\text{Rh}(\text{cod})(18)][\text{BF}_4]$ (1 mM, 1 μmol) en CH_2Cl_2 . se introdujo presión en el autoclave con H_2 (30 bar) y se puso en funcionamiento el agitador. Después del tiempo de reacción dado en la tabla, se alivió la presión del autoclave y se analizó la mezcla de reacción por CG. Los resultados fueron los siguientes;

5

Substrato		
Producto		
conv. [%]	>99	>99
t [min]	5	3
Sub / Rh	1000	1000
ee [%]	>99 (S)	>99 (R)
TOF [h^{-1}]	>12000	>15000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto quiral de fósforo de la fórmula (I):



5

en la que R^1 , R^2 , R^3 son independientemente grupos quirales o aquirales seleccionados de la lista que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_n$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, ciclohexilo, mentilo, alilo, bencilo, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, fenilo, toliilo, anisilo, trifluorometilfenilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_nC_6H_4-$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, bis(trifluorometilo)fenilo, clorofenilo, pentafluorofenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, NaO_3SC_6H naftilo, fluorenilo, piridilo y furilo,

10

R^4 , R^5 son independientemente grupos quirales o aquirales seleccionados de la lista que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_n$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, ciclohexilo, mentilo, alilo, bencilo, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, fenilo, toliilo, anisilo, trifluorometilfenilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_nC_6H_4-$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, bis(trifluorometilo)fenilo, clorofenilo, pentafluorofenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, NaO_3SC_6H naftilo, fluorenilo, piridilo y furilo, o

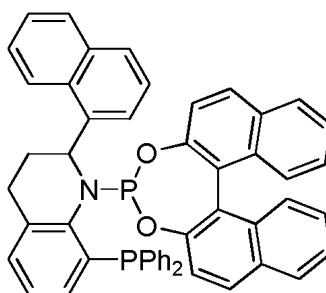
15

en el caso de los pares R^1/R^2 y R^4/R^5 , R^1/R^2 o R^4/R^5 están interconectadas para formar un anillo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 están interconectados para formar puentes quirales o aquirales sustituidos o no sustituidos, que son derivados de los esqueletos $-(CH_2)_n$ donde $n=2-4$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$, 1,1'-bifenil-2,2'-diilo o 1,1'-binaft-2,2'-diilo.

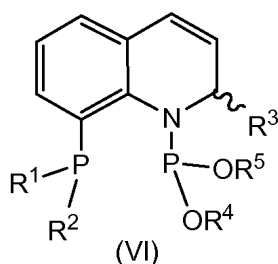
20

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



25

4. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un paso de hidrogenación selectiva de un compuesto de la fórmula (VI) para hidrogenar el enlace doble carbono-carbono en el anillo 1,2-dihidroquinolina.

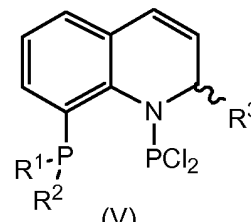
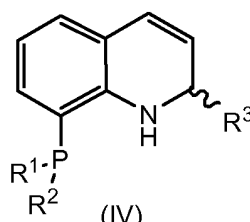
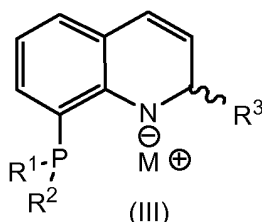
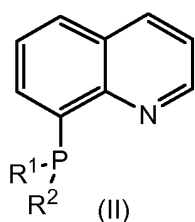


5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4 en la que el compuesto de la fórmula (VI) es formado por pasos que comprenden;

5 (i) Introducción de grupo alquilo en un compuesto de la fórmula (II) con un reactivo nucleofílico R^3M para formar compuestos de la fórmula (III), y ya sea

(a) hidrolizar los compuestos de la fórmula (III) para formar compuestos de la fórmula (IV) luego haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (IV) con $(R^5O)(R^4O)PCI$, o

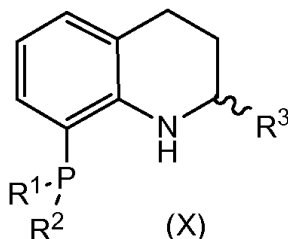
10 (b) hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (III) con PCl_3 para formar compuestos de la fórmula (V) y luego reacción de los compuestos de la fórmula (V) con una base y alcoholes R^4OH and R^5OH .



15 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en la que los alcoholes o dioles que son usados para la preparación de $(R^5O)(R^4O)PCI$ o que reaccionan con compuestos de la fórmula (V) son seleccionados del grupo consistente en metanol, etanol, isopropanol, bencilo alcohol, ciclohexanol, alil alcohol, fenol, metilfenol, clorofenol, naftol, furfuro, etilenglicol, 1,3-propanediol, 1,3-pentanediol, ciclohexanediol, glicerina, catecol, 2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 3,3',5,5'-tetra-tert-butilo-2,2'-di-hidroxi-1,1'-bifenilo, 3,3'-di-tert-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 5,5'-dicloro-4,4',6,6'-tetrametilo-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo y 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo.

20 7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que la hidrogenación selectiva es ejecutada usando catalizadores heterogéneos de paladio.

8. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un paso de reacción de un compuesto de la fórmula (X) con $(R^5O)(R^4O)PCI$.



25

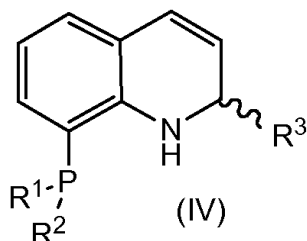
9. Un método acuerdo con la reivindicación 8, en el que los alcoholes o dioles que son usados para la preparación de $(R^5O)(R^4O)PCI$ son seleccionados del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, bencil alcohol, ciclohexanol, alil alcohol, fenol, metilfenol, clorofenol, naftol, furfuro, etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,3-pentanodiol, ciclohexanodiol, glicerina, catecol, 2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 3,3',5,5'-tetra-tert-butilo-2,2'-di-hidroxi-1,1'-bifenilo, 3,3'-di-tert-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 5,5'-dicloro-4,4',6,6'-

30

tetrametilo-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo y 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo

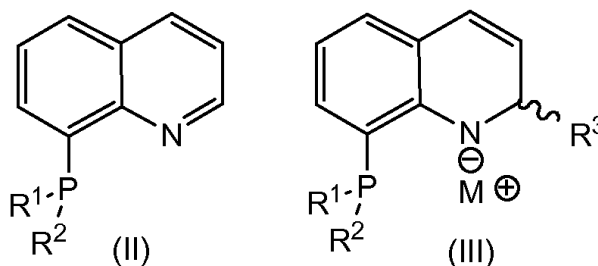
10. Un método acuerdo con la reivindicación 8 o reivindicación 9, en el que el compuesto (X) es preparado por hidrogenación selectiva de un compuesto de la fórmula (IV) para hidrogenar el enlace doble carbono-carbono en el anillo de dihidroquinolina.

5



11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el compuesto de la fórmula (IV) es preparado por pasos que comprenden;

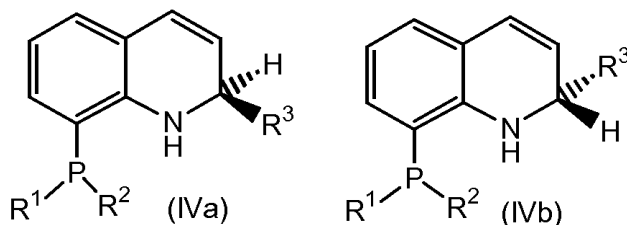
- 10 (i) Introducción de grupo alquilo de un compuesto de la fórmula (II) con un reactivo nucleofílico R^3M para formar compuestos de la fórmula (III), y
 (ii) Hidrolizar los compuestos de la fórmula (III).



15

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 en el que compuesto de la fórmula (IV) es preparado por pasos que comprenden;

- (i) Introducción enantioselectiva de grupo alquilo en un compuesto de la fórmula (II) con un reactivo quiral nucleofílico R^3M o con un reactivo nucleofílico R^3M en la presencia de un auxiliar o catalizador quiral y luego
 20 (ii) tratar el producto de reacción con ácido acuoso para formar compuestos (IVa) o (IVb) enriquecidos en enantiómeros.



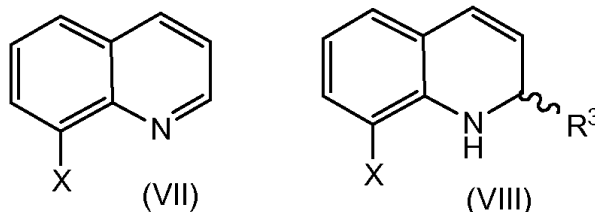
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el compuesto de la fórmula (IV) es preparado por pasos que comprenden;

25

(i) introducción de grupo alquilo en un compuesto de la fórmula (VII) en la que X es un grupo seleccionado de bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxi, tosilato, mesilato, nonaflato, fluoruro o triflato con un reactivo

nucleofílico R^3M y después hidrólisis del producto de reacción para formar un compuesto de la fórmula (VIII) y

(ii) Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto que produce fosforilación.

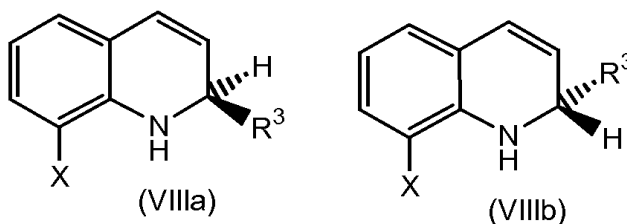


5

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13 en el que el compuesto de la fórmula (IV) es preparado por pasos que comprenden;

10 (i) introducción enantioselectiva de grupo alquilo en un compuesto de la fórmula (VII) con un reactivo quiral nucleofílico R^3M o con un reactivo nucleofílico R^3M en la presencia de un auxiliar o catalizador quiral y después tratamiento del producto de reacción con ácido acuoso para formar compuestos enriquecidos en enantiómeros (VIIIa) o (VIIIb), y

(ii) hacer reaccionar el compuesto (VIIIa) o (VIIIb) con un compuesto que produce fosforilación.

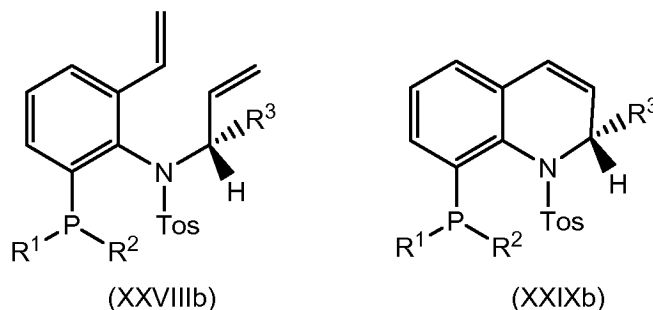


15

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el compuesto de la fórmula (IV) es preparado por pasos que comprenden;

(i) realizar una metátesis de cierre de anillo de compuestos de fórmula (XXVIIIb) o (XXVIIIa) para formar compuestos (XXIXb) o (XXIXa), respectivamente, y

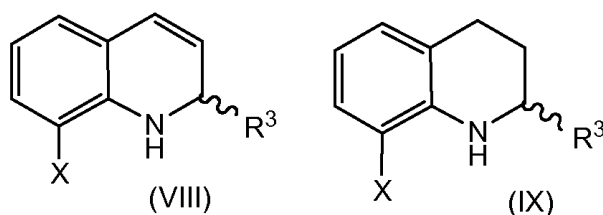
20 (ii) Escindir los grupos tosilo para formar compuestos (IVb) o (IVa).



16. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el compuesto (X) es preparado por pasos que comprenden;

25 (i) hidrogenar de forma selectiva un compuesto de la fórmula (VIII), en el que X es un grupo seleccionado de bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxi, tosilo, mesilato, nonaflato, fluoruro o triflato, para hidrogenar el doble enlace carbono-carbono en el anillo de dihidroquinolina para formar un compuesto de la fórmula (IX), y

(ii) fosforilar el compuesto de la fórmula (IX) con un compuesto que produce fosforilación.



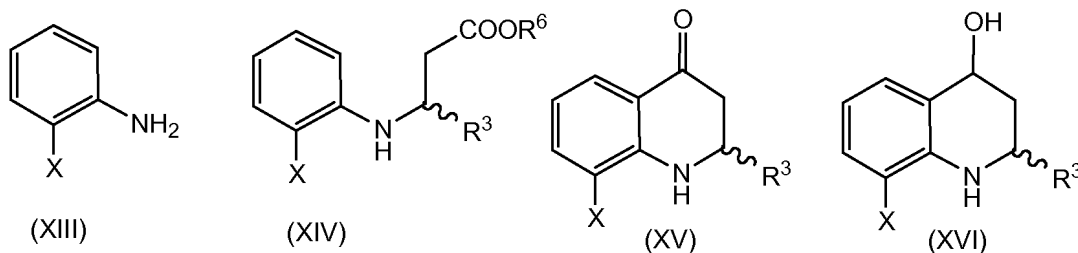
5 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 en el que el compuesto de la fórmula (VIII) es preparado por pasos que comprenden;

(i) hacer reaccionar un compuesto de anilina de la fórmula (XIII) en la que X es un grupo seleccionado de bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxi, tosilato, mesilato, nonaflato, fluoruro o triflato, con un ácido carboxílico, éster o cloruro de fórmula $R^7OCHR^3CH_2COOR^6$ en la que R^6 es H, Cl o alquilo C1-C10 y R^7 es alquilo C1-C10, tosilo, mesilo, triflato, acetilo, H o un grupo protector de sililo, para dar los compuestos (XIV),

(ii) ciclización de los compuestos (XIV) para dar cetonas (XV),

(iii) reducir las cetonas (XV) para dar compuestos de alcohol (XVI), y

(iv) deshidratar los compuestos de alcohol (XVI).

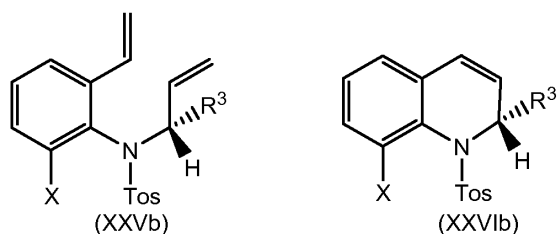


15

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el compuesto de la fórmula (VIII) es preparado por pasos que comprenden;

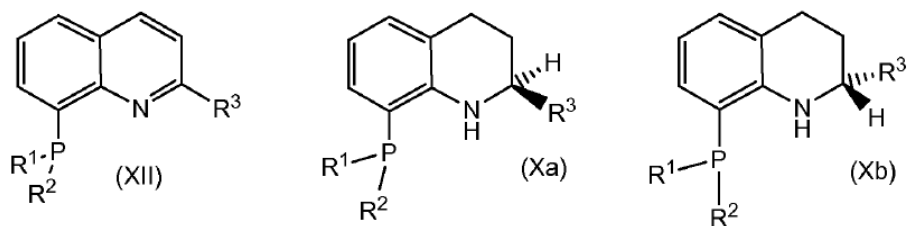
(i) realizar una metátesis de cierre de anillo de compuestos de fórmula (XXVb) o (XXVa) para formar compuestos (XXVIb) o (XXVIa), respectivamente, y

20 (ii) escindir los grupos tosilo para formar compuestos (VIIIb) o (VIIIa).



19. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el compuesto (X) es preparado en una forma enriquecida en enantiómeros (Xa) o (Xb) por hidrogenación asimétrica de un compuesto de la fórmula (XII) en la presencia de un catalizador homogéneo de metal de transición de hidrogenación, teniendo uno o más ligandos quirales.

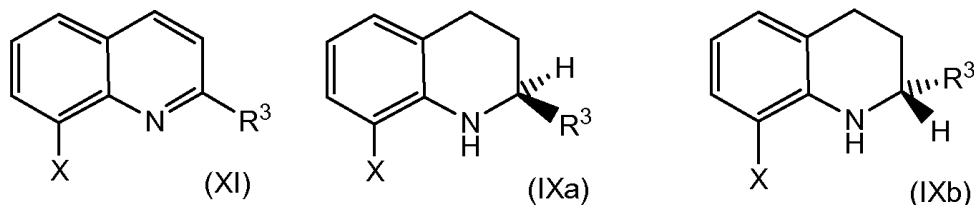
25



20. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que compuesto (X) es preparado en forma enriquecida en enantiómeros (Xa) o (Xb) por pasos que comprenden;

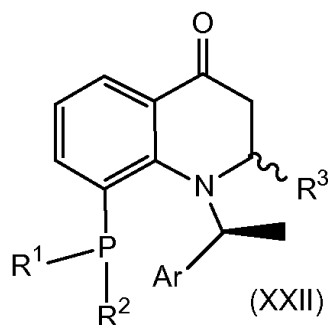
- 5 (i) hidrogenar de forma asimétrica de un compuesto de la fórmula (XI), en la que X es un grupo seleccionado de bromuro, cloruro, yoduro, hidroxilo, alcoxi, tosilato, mesilato, nonaflato, fluoruro o triflato, en la presencia de un catalizador de hidrogenación de metal de transición homogéneo que tiene uno o más ligandos quirales, para producir productos intermedios enriquecidos en enantiómeros (IXa) o (IXb), y

(ii) hacer reaccionar un compuesto (IXa) o (IXb) con un compuesto que produce fosforilación.



10

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que compuesto (X) es preparado en una forma enriquecida en enantiómeros (Xa) o (Xb) por pasos que comprenden hidrogenación de un compuesto de cetona de la fórmula (XXII).

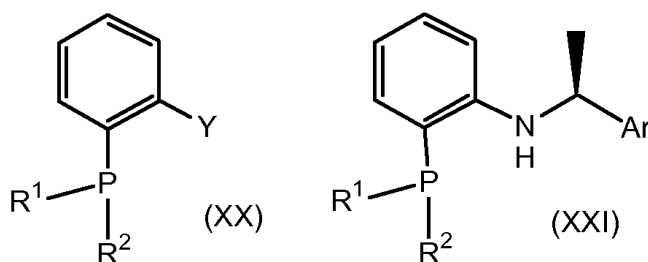


15

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el compuesto de cetona de la fórmula (XXII) es preparado por pasos que comprenden;

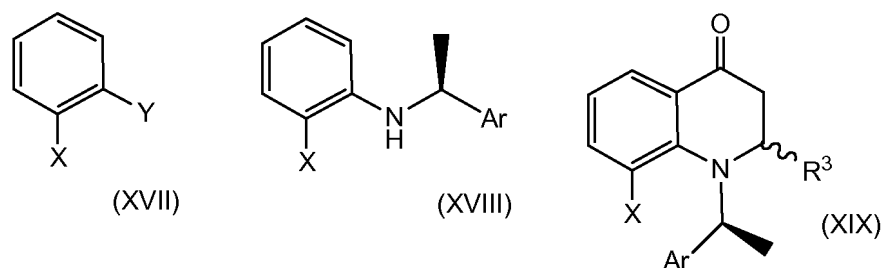
- 20 (i) hacer reaccionar una fosfina de la fórmula (XX) en la que Y es seleccionado de fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, tosilato, mesilo, triflato o nonaflato, con una amina quiral de la fórmula $H_2NCH(CH_3)Ar$, en la que Ar es un grupo arilo, para formar un compuesto quiral de la fórmula (XXI), y

(ii) hacer reaccionar el compuesto quiral (XXI) con un ácido carboxílico, éster o cloruro insaturado de la fórmula $R^3CH=CHCOOR^6$ en la que R^6 es H, Cl o alquilo C1-10.

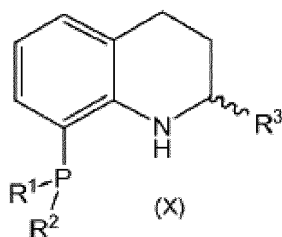


23. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el compuesto de la cetona de la fórmula (XXII) es preparado por pasos que comprenden;

- 5 (i) hacer reaccionar un compuesto de fenilo sustituido de la fórmula (XVII) en el que X y Y son seleccionados de fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, tosilo, mesilo, triflato o nonaflato, con una amina quiral de la fórmula $H_2NCH(CH_3)Ar$, en el que Ar es un grupo arilo, para formar compuesto quirales (XVIII),
- (ii) hacer reaccionar el compuesto quiral (XVIII) con un ácido carboxílico, éster o cloruro insaturado de la fórmula $R^3CH=CHCOOR^6$ en la que R^6 es H, Cl o alquilo C1-10, para formar una cetona de la fórmula (XIX),
- 10 y
- (iii) hacer reaccionar la cetona (XIX) con un compuesto que produce fosforilación.



24. Un compuesto quiral de fósforo de la fórmula (X):



15

en la que R^1 , R^2 , R^3 son independientemente grupos quirales o aquirales seleccionados de la lista que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_n$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, ciclohexilo, mentilo, alilo, bencilo, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, fenilo, toloilo, anisilo, trifluorometilfenilo, $F(CF_2)_m(CH_2)_nC_6H_4-$ donde $m=1-10$ y $n=0-4$, bis(trifluorometilo)fenilo, clorofenilo, pentafluorofenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, NaO_3SC_6H naftilo, fluorenilo, piridilo y furilo, y en la que el par R^1/R^2 pueden estar interconectados para formar un anillo.

20

25. Un catalizador que comprende un compuesto de fósforo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un compuesto de fósforo como se prepara acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 23.

25

26. Un proceso para preparar uno o más productos ópticamente activos, donde dicho proceso comprende la preparación de dichos productos ópticamente activos en la presencia de un catalizador de acuerdo con la reivindicación 25.

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho catalizador consiste en dicho compuesto

de fósforo y un metal de transición o un compuesto de metal de transición.

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26 o reivindicación 27, en el que dicha preparación comprende hidroformilación enantioselectiva.

5 29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26 o reivindicación 27, en el que dicha preparación comprende hidrogenación enantioselectiva.

30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26 o reivindicación 27, en el que dicha preparación comprende hidroboración enantioselectiva.