

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 854**

51 Int. Cl.:

C07D 285/01

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2010** **PCT/DE2010/000226**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010** **WO10099786**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010** **E 10714559 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 2403842**

54 Título: **Disulfonimidas quirales**

30 Prioridad:

02.03.2009 DE 102009011055

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

13.12.2016

73 Titular/es:

STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
45470 Mülheim an der Ruhr, DE

72 Inventor/es:

LIST, BENJAMIN;
LAY, FRANK y
GARCIA-GARCIA, PILAR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 593 854 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

Disulfonimidias quirales

- 5 La presente invención se refiere a disulfonimidias quirales así como a sus sales y complejos de metal y a su uso como catalizadores.

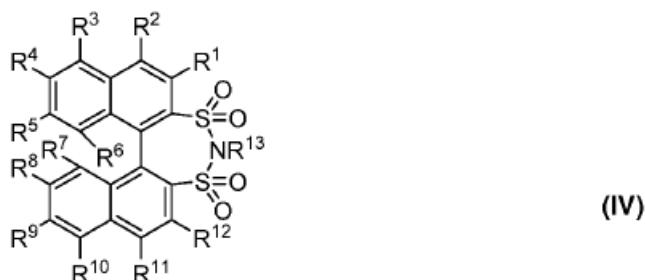
Muchas transformaciones químicas se catalizan por ácidos de Brønsted. Precisamente en la catálisis orgánica enantioselectiva, esta posibilidad de la catálisis libre de metal y, en el caso de los ácidos de Brønsted quirales, también enantioselectiva, es una rama de rápido crecimiento con crecientes aplicaciones. En este campo de la catálisis orgánica se diferencia entre catalizadores de puente de hidrógeno, tales como tioureas así como derivados de TADDOL y BINOL, y ácidos de Brønsted más fuertes tales como diéster de ácido fosfórico y sus derivados. La posibilidad de la activación mediante estos ácidos de Brønsted orgánicos, quirales se limita sin embargo a una electrofilia reactiva, tal como por ejemplo iminas y nitroolefinas, así como ocasionalmente a cetonas y aldehídos activados. La preparación de ácidos de Brønsted quirales, muy fuertes para la activación de cetonas, aldehídos y alquenos simples es, por lo tanto, digna de esfuerzo.

En J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9626-9627, Yamamoto *et al.* introducen N-trifilfosforamidas quirales, sustituidas, como ácidos de Brønsted fuertes para la activación de cetonas. La preparación de un ácido de Brønsted quiral, igualmente fuerte, del ácido 1,1'-binaftalen-2,2'-disulfónico, se describe ya por Barber y Smiles en J. Chem. Soc. 1928, 1141-1149. Armarego y Turner examinan en J. Chem. Soc. 1957, 13-22 la actividad óptica y la estabilidad óptica de este ácido. Las patentes japonesas 2005-132815, 2005-132816 y 2005-134365 divulgan la preparación enantioméricamente pura de este ácido, el uso como reactivo para la resolución de racematos y la aplicación como reactivo de desplazamiento de NMR. List *et al.* usaron este ácido como catalizador de ácido de Brønsted quiral en Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 962-966 y Chem. Asian. J. 2008, 3, 430-437, pero sin conseguir enantioselectividad. Ishihara *et al.* usaron el ácido 1,1'-binaftaleno-2,2'-disulfónico en combinación con piridinas sustituidas en J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16858-16860 como catalizadores orgánicos de ácido-base de Brønsted.

Igualmente, la disulfonimida cíclica desconocida del ácido 1,1'-binaftaleno-2,2'-disulfónico, sus derivados sustituidos y los derivados sustituidos del ácido 1,1'-binaftaleno-2,2'-disulfónico están clasificados como ácido de Brønsted fuerte. Las bases conjugadas de los ácido disulfónicos y disulfonimidias son adecuados así mismo como aniones quirales en catálisis mediada por contraión enantioselectivo y en la catálisis de ácido de Lewis.

La presente invención se basaba por consiguiente en el objetivo de proporcionar disulfonimidias quirales y un procedimiento sencillo para la preparación de disulfonimidias quirales así como su aplicación en la catálisis.

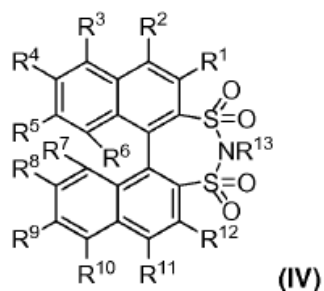
Son por consiguiente objeto de la presente invención disulfonimidias quirales con la fórmula general IV



40 en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} pueden ser iguales o distintos e independientemente entre sí significan H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NO, SO_2 , SO_3H , NH_2 , PH_3 , COOH, SO_3X , COOY, en los que X e Y representa Na o K, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, arilo, aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hetero-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, R^{13} representa H, grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, arilo, aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hetero-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilo o $\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, en el que R^{14}, R^{15}, R^{16} representa alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoil $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquinil $\text{C}_2\text{-C}_6$, aril-, aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hetero-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, así como sus sales orgánicas, sales de metal y complejos de metal.

En la síntesis orgánica, en particular en la síntesis de principios activos farmacéuticos se emplean compuestos quirales con frecuencia como catalizadores, para obtener el producto deseado en una alta pureza enantiomérica o pureza diastereomérica. Para el uso como catalizadores en la síntesis orgánica han resultado especialmente adecuados compuestos en los que los restos en los compuestos se derivan de BINOL. Estos compuestos de acuerdo con la invención están representados en la fórmula general IV

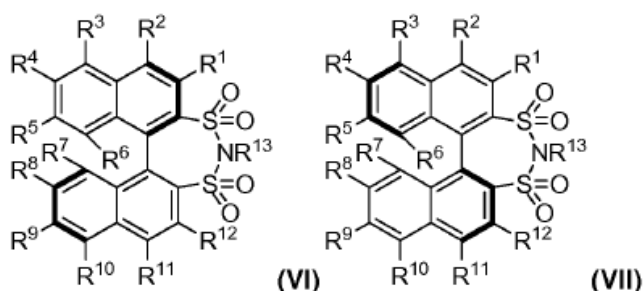


en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} pueden ser iguales o distintos e independientemente entre sí significan H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NO, SO₂, SO₃H, NH₂, PH₃, COOH, SO₃X, COOY, en los que X e Y representa Na o K, un grupo alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ o alquino C₂-C₂₀, arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroalquil (C₁-C₆), heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos,

R^{13} representa H, grupo alquil C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, aril-, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroalquil (C₁-C₆), heteroarilo, o SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, Br, Cl, I, F, en el que R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ representa alquil C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, aril-, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroalquil (C₁-C₆), heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, así como sus sales orgánicas, sales de metal y complejos de metal.

Son también objeto de la invención compuestos con las siguientes fórmulas generales VI y VII:



en las que los restos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} , así como R^{13} son tal como se definió anteriormente, encontrándose los enantiómeros en una relación de 98 : 2 a 100:0, es decir en forma enantioméricamente pura.

Se estableció que los compuestos de acuerdo con la invención son muy adecuados como catalizadores para la síntesis enantioselectiva. En este sentido funcionan como ácidos de Brønsted quirales o con $R^{13} = \text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ como ácidos de Lewis o su base conjugada como aniones quirales en catálisis mediadas por contraniones enantioselectivos.

Las siguientes definiciones para los restos individuales son válidas para los restos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y el resto R^{13} .

Alquilo C₁-C₂₀ puede ser no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. Alquilo es preferentemente alquilo C₁-C₆, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, igualmente pentilo, 1-, 2- o 3-metilpropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. Restos alquilo sustituidos preferidos son trifluorometilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroetilo.

Cicloalquilo es preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Alquileno significa preferentemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, pero también alquileno ramificado.

Alquileno es preferentemente vinilo.

Alquino es preferentemente C=CH.

Halógeno es F, Cl, Br o I.

Alcoxilo es preferentemente metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo.

Heterocicloalquilo C_3-C_8 con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S es preferentemente 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morpholinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo.

Opcionalmente sustituido significa no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido.

Arilo es preferentemente fenilo, naftilo o difenilo.

Arilalquilo es preferentemente bencilo.

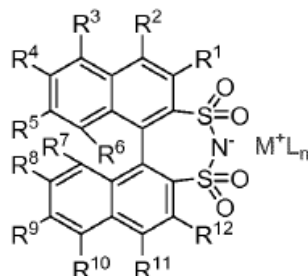
Heteroarilo con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S es preferentemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

En una forma de realización preferida de la presente invención al menos uno de R^1 o R^{12} o $R^{1'}$ o $R^{12'}$ no es hidrógeno y se selecciona de fenil-, 2,4,6-triisopropil-fenilo, mesitilo, 9-fenantrilo, 9-antraceno, ferroceno, N-(perfluorofenil)acetamida, N-(4-clorofenil)acetamida, N-(naftalen-1-il)acetamida, N-benzhidrilacetamida, N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, 1-antraceno, coranuleno, porfirina, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 3,5-(trifluorometil)-fenilo, 2,6-dimetilfenilo, terc-butilo, tris-mesitil-sililo, tris-fenil-sililo, 4-nitrofenilo y 2,6-metil-4-butilfenilo, trifluorometilo, perfluoroalquilo (C_1-C_{12}) no ramificados (lineales) y ramificados, 3,4,5-trifluorofenilo, 1,3-bis(perfluoropropan-2-il)-fenilo, 1,3-bis(perfluorobutil)-fenilo y/o pentafluorofenilo así como cloruro, yoduro, fluoruro, $B(OH)_2$, $B(alquilo)_2$, $B(alquilo)_3$, BF_3X $X=Na$ o K , OTf , $MgCl$, $MgBr$, $ZnCl$. Los otros restos son preferentemente hidrógeno.

En una forma de realización preferida adicional de la presente invención, al menos uno de los restos R^4 y R^9 o $R^{4'}$, $R^{4''}$, R^9 y $R^{9''}$ se selecciona de NO_2 o l .

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en etapas de procedimiento bien conocidas de manera en sí conocida por el experto en sales orgánicas, sales de metal o complejos de metal. En una forma de realización posible se hacen reaccionar las disulfonimidias con una sal de metal correspondiente, por ejemplo con el carbonato del metal correspondiente.

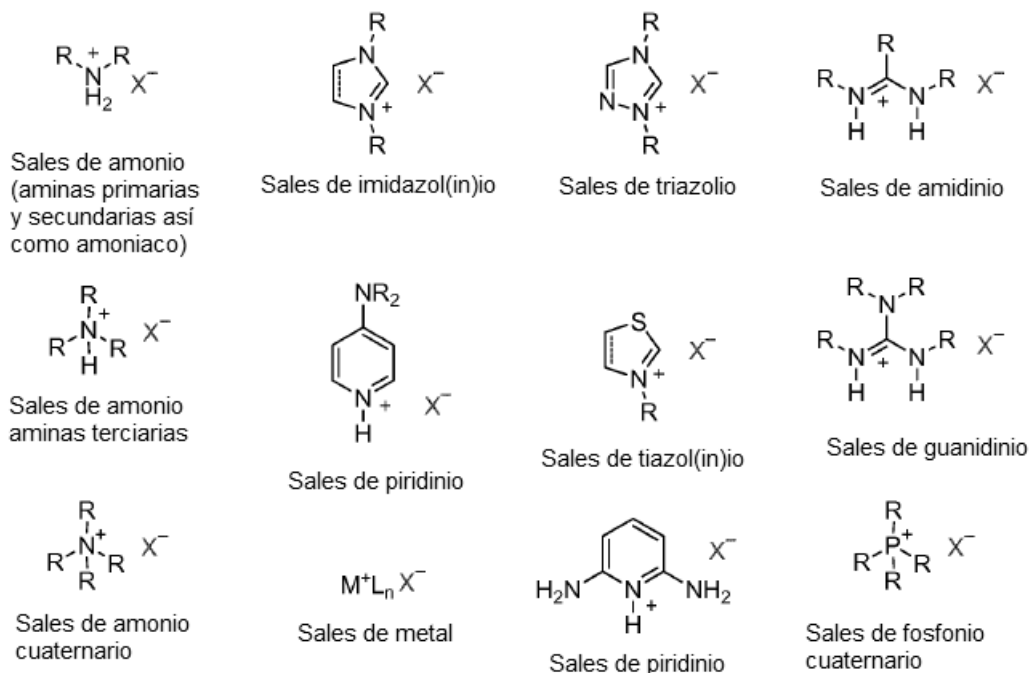
Ejemplos de sales orgánicas, sales de metal o complejos de metal están representados en el siguiente esquema:



Esquema 1: Ejemplos generales de sales de metal o complejos de metal de las disulfonimidias IV

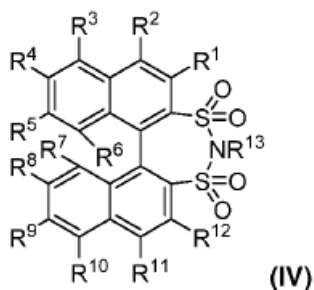
En el esquema 1, cualquier metal u catión orgánico, tal como por ejemplo iones amonio terciario pueden representar M. L designa cualquier ligando en el número $n = 0-10$. También cuando los compuestos en el esquema 1 están preparados como sales, no se conoce la estructura exacta con metales, pueden presentar también la estructura de complejos de metal. Por lo tanto, en el contexto de la presente invención se usa la formulación sales de metal o complejos de metal. Los compuestos de metal no están limitados a determinados compuestos o complejos de metal. Los compuestos de metal adecuados se derivan de Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co,

Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb.



Esquema 2: Ejemplos de posibles cationes.

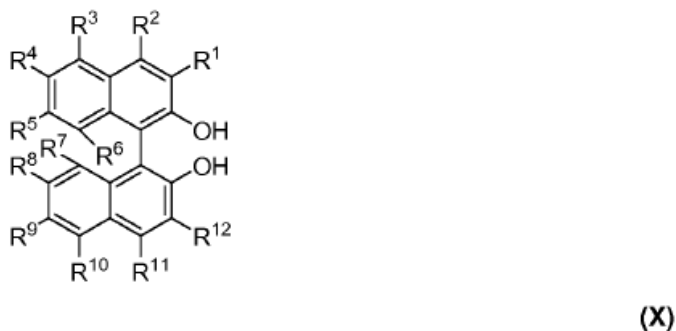
5 Un procedimiento de preparación preferido de la presente invención es un procedimiento para la preparación de disulfonimidias sustituidas con estructura principal de BINOL quiral:



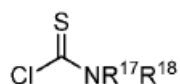
10 En la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y R^{13} son tal como se definió anteriormente, en el que

15 (A) se hace reaccionar un derivado de binol con la fórmula general X con la fórmula general XI

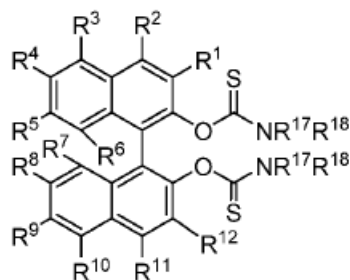


con un cloruro de tiocarbamoilo de fórmula general XII



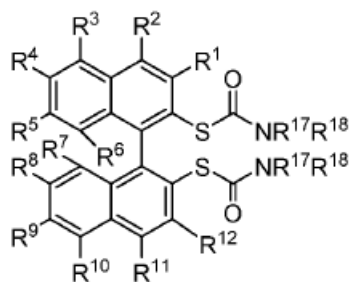
(XII)

en la que R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser iguales o distintos y representan un grupo alquilo C₁-C₆, con la formación de un O-ariltiocarbamato con la fórmula general XIII



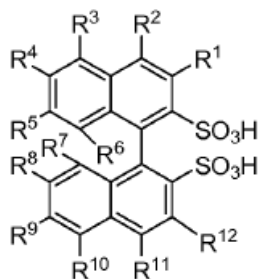
(XIII)

(B) se convierte el O-ariltiocarbamato con la fórmula XII en el S-ariltiocarbamato correspondiente con la fórmula



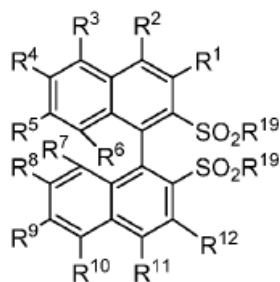
(XV)

y
(C) se convierte el S-ariltiocarbamato en presencia de un agente oxidante en los compuestos con la fórmula XVII.



(XVII)

En una etapa de procedimiento (D) se transforman los ácidos sulfónicos con la fórmula XVII de manera en sí conocida en los halogenuros de ácido con la fórmula XIX en la que R¹⁹ = Cl, Br, I o F



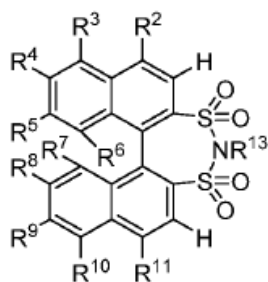
(XIX)

y en una etapa de procedimiento posterior

(E) se convierten a continuación con amoníaco o una amina primaria en la imida correspondiente con la fórmula IV o V.

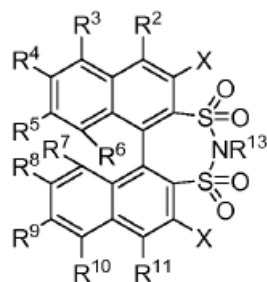
Como alternativa en esta ruta de síntesis puede convertirse el S-ariltiocarbamato con la fórmula XV o XVI en una etapa de procedimiento (D1) conocida por el experto directamente en los halogenuros de ácido con la fórmula XIX, en la que $R^{19} = \text{Cl, Br, I o F}$.

En una ruta de síntesis alternativa se parte de una disulfonimida 3,3'-insustituída con la fórmula general IVa ($R^1, R^{12} = \text{H o } R^1, R^{12} = \text{H}$), que puede prepararse de acuerdo con la ruta de síntesis anterior.



(IVa)

Esta se convierte en una etapa de procedimiento conocida por el experto F) en un 3,3'-dihalogenuro ($R^1, R^{12} = \text{Cl, Br, I o F}$ o $R^1, R^{12} = \text{Cl, Br, I o F}$) o un 3,3'-ditriflato ($R^1, R^{12} = \text{OTf o } R^1, R^{12} = \text{OTf}$) con la fórmula general XX.



X = Cl, Br, I, F o OTf (XX)

Como alternativa, en esta ruta de síntesis las disulfonimidias IVa pueden convertirse en una etapa de procedimiento conocida por el experto G) en un 3,3'-diboronato ($R^1, R^{12} = \text{B(OH)}_2, \text{B(alquilo)}_2, \text{B(Oalquilo)}_2, \text{B(pinacol)}, \text{BF}_3\text{X}$ X=Na, K o $R^1, R^{12} = \text{B(OH)}_2, \text{B(alquilo)}_2, \text{B(Oalquilo)}_2, \text{B(pinacol)}, \text{BF}_3\text{X}$ X=Na, K) con la fórmula general XXII.



Los halogenuros y ditriflatos con la fórmula general XX o XXI o los boronatos con la fórmula general XXII o XXIII sirven como sustancias de partida para reacciones de acoplamiento completamente conocidas por el experto como etapa de procedimiento H) para dar las imidas con la fórmula IV o V.

Las etapas de reacción individuales del procedimiento de acuerdo con la invención representan procedimientos conocidos por el estado de la técnica. En la etapa de procedimiento A se hace reaccionar el dihidroxicompuesto con la fórmula IV con un cloruro de tiocarbamoilo de fórmula XII en presencia de un hidruro en un disolvente a temperatura elevada. Como disolvente se tiene en cuenta cualquier disolvente orgánico que no influye de manera desventajosa en la reacción.

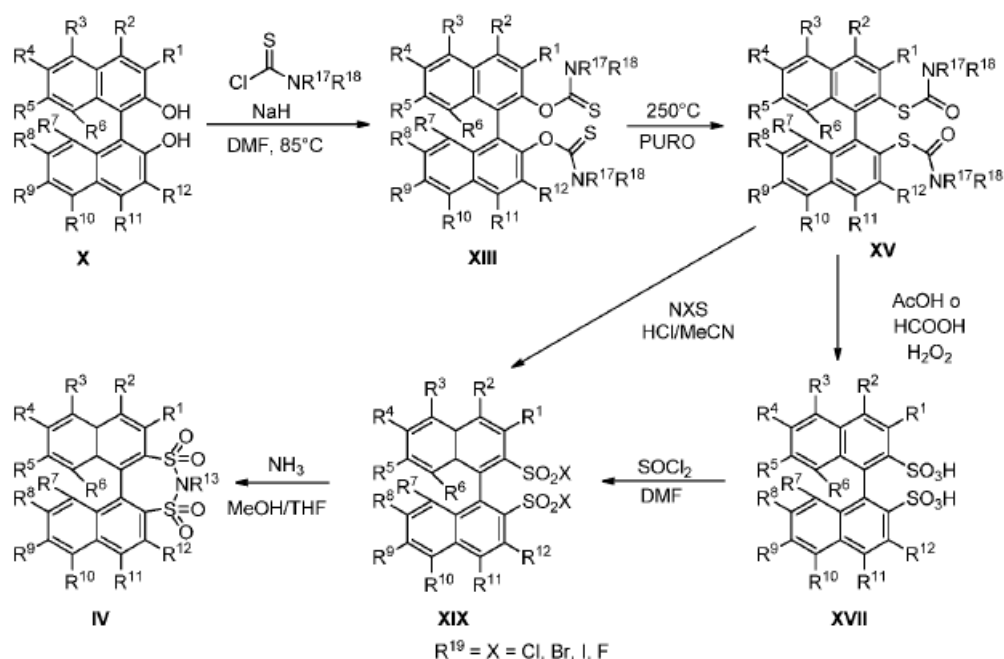
La etapa de reacción B tiene lugar preferentemente en un disolvente adecuado o sin disolvente mediante calentamiento del O-ariltiocarbamato obtenido en la etapa A. El S-ariltiocarbamato obtenido con la fórmula XV se convierte en la siguiente etapa de procedimiento C en un ácido sulfónico con la fórmula XVII. Esta etapa de procedimiento tiene lugar preferentemente en presencia de un agente oxidante tal como H_2O_2 y un ácido y/o un perácido orgánico.

La conversión del ácido sulfónico con la fórmula XVII en la imida de ácido con la fórmula IV puede tener lugar de manera en sí conocida de acuerdo con las etapas de procedimiento bien conocidas por el experto.

Como alternativa, en esta ruta de síntesis, el S-ariltiocarbamato con la fórmula XV puede convertirse en una etapa de procedimiento (D1) conocida por el experto directamente en los halogenuros de ácido con la fórmula XVII, en la que $R^{19} = Cl, Br, I$ o F .

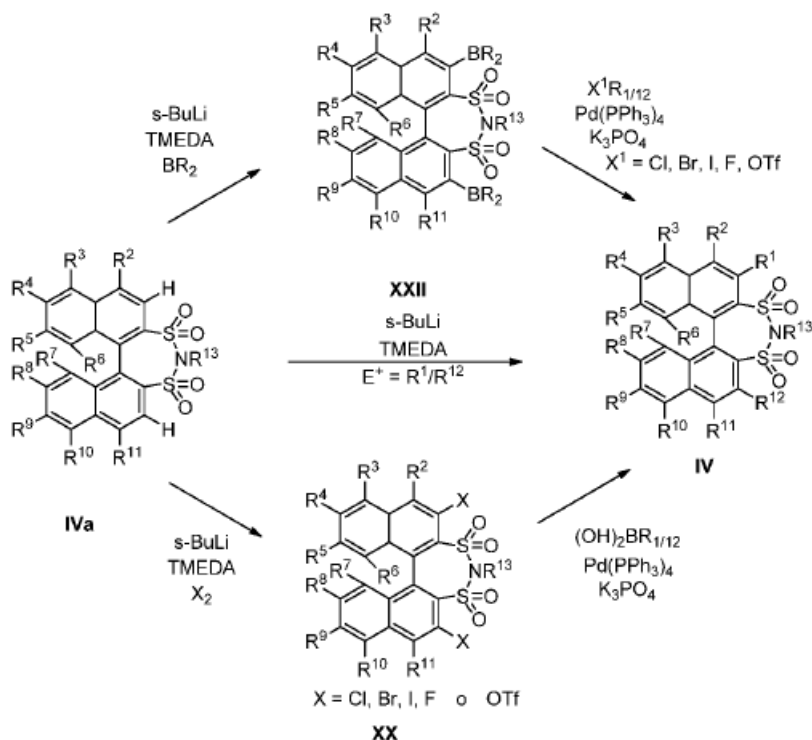
Un ejemplo de una ruta de síntesis general de BINOL X para dar disulfonimida IV puede desprenderse del esquema 3. Sustancias de partida son BINOLE X sustituidos o no sustituidos correspondientes, estas se convierten con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en el O-ariltiocarbamato XIII correspondiente. Mediante un reordenamiento de Newman-Kwart se obtiene el S-ariltiocarbamato XV, que se hace reaccionar en condiciones oxidativas para dar el ácido disulfónico XVII. La conversión de este ácido en los halogenuros de ácido sulfónico correspondientes XIX y cierre de anillo con amoníaco dan como resultado la disulfonimida IV.

Como alternativa, en esta ruta de síntesis el S-ariltiocarbamato con la fórmula XV puede convertirse en una etapa de procedimiento conocida por el experto (D1) directamente en los halogenuros de ácido con la fórmula XIX. El cierre de anillo con amoníaco da como resultado la disulfonimida IV. Una descripción general para la preparación de las disulfonimidias se da en la parte experimental.



Esquema 3. Ruta de síntesis de acuerdo con la invención para dar disulfonimida IV.

- 5 En una ruta de síntesis alternativa, las disulfonimidias preparadas de acuerdo con la ruta anterior IV_a ($R^1, R^{12} = \text{H}$ o $R^1, R^{12} = \text{H}$) pueden considerarse como sustancias de partida. Las disulfonimidias IV_a se convierten de acuerdo con una etapa de procedimiento bien conocida por el experto en los halogenuros o ditrifatos con la fórmula general XX o los boronatos con la fórmula general XXII. Estos sirven como sustancias de partida para reacciones de acoplamiento para dar las imidas con la fórmula IV. Una variación de R^1 y R^{12} a través de las disulfonimidias IV_a es también
- 10 posible, en la que la especie de metal formada *in situ* a través de una orto-metalización de dirección ($R^1, R^{12} = \text{Li, Mg, Zn, Cu}$) no se extingue con fuentes de halógeno sino con otros electrófilos adecuados tales como, por ejemplo CO_2 , yoduros de perfluoroalquilo o isocianatos, aldehídos o cetonas.

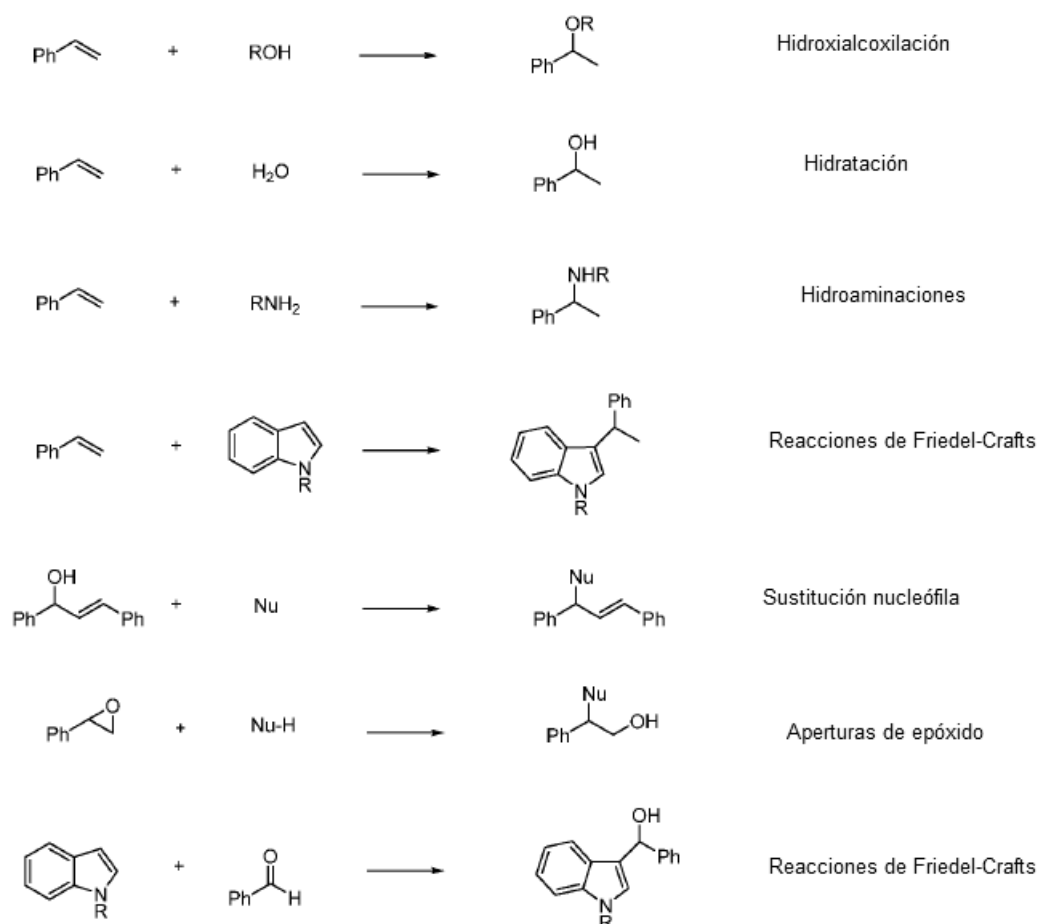


- 15 Esquema 4. Rutas de síntesis de acuerdo con la invención para dar disulfonimida IV a través de disulfonimida IV_a

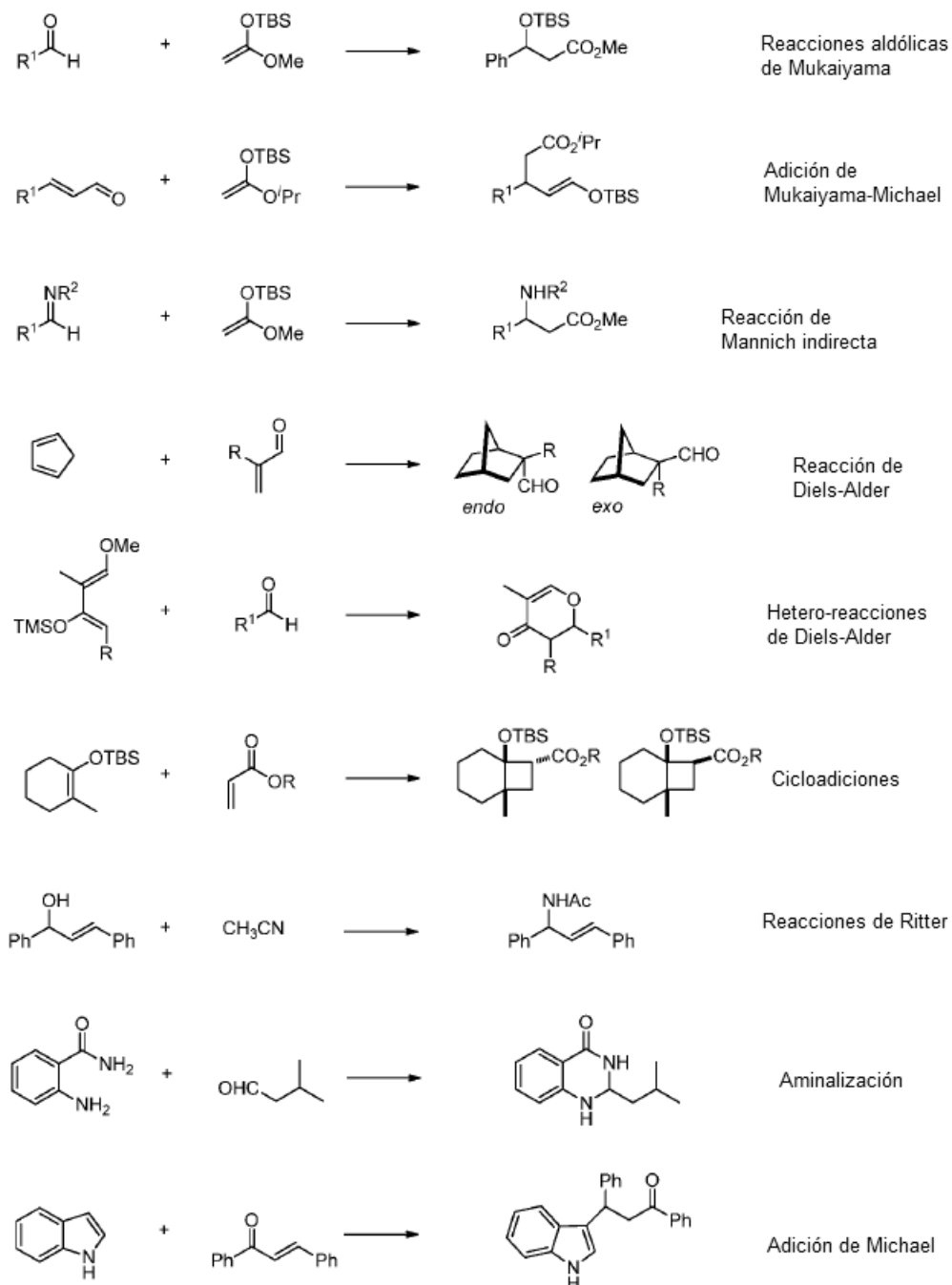
Las disulfonimidas de acuerdo con la invención así como sus sales orgánicas, sales de metal y complejos de metal son adecuadas especialmente como catalizadores de ácido de Brønsted quirales fuertes o catalizadores de ácido de Lewis quirales para una pluralidad de reacciones, en particular para la activación de cetonas, aldehídos y alquenos. Una actividad catalítica especialmente adecuada muestran compuestos en los que R^{13} representa H, F, Cl, Br, I o $SiR^{14}R^{15}R^{16}$, en el que R^{14} , R^{15} , R^{16} representa alquil C_1-C_6 , alquénil C_2-C_6 o alquínilo C_2-C_6 . De manera especialmente preferente R^{13} representa $SiR^{14}R^{15}R^{16}$ o I.

Entre las reacciones en las pueden emplearse los compuestos de acuerdo con la invención como catalizadores, figuran reacciones tales como reacciones aldólicas, reacciones aldólicas vinílogas, reacciones aldólicas de Mukaiyama, reacciones aldólicas vinílogas de Mukaiyama reacciones de Mukaiyama-Michael, adiciones de Michael, reacciones de Mannich, adiciones de TMS-CN a aldehídos y cetonas, esterificaciones, eterificaciones, reordenamiento de pinacol, acetalizaciones y reacciones relacionadas, cicloadiciones, hidroaminaciones, hidroalcoxilación, hidrataciones, activaciones de olefina en general, reacciones de Friedel-Crafts, aperturas de epóxido, reacciones de Ritter, sustituciones nucleófilas de alcoholes, aperturas de anillo asimétricas, reducciones asimétricas, hidrogenaciones de transferencia, adiciones de alquino, alilaciones, epoxidaciones, metátesis de olefina, isomerizaciones, catálisis de iminio y catálisis de enamina.

Una elección de estas reacciones está representada en el esquema 5 y 6.

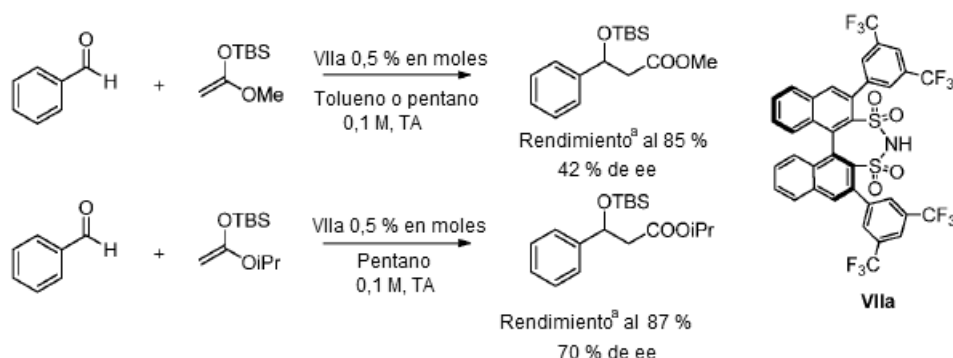


Esquema 5. Elección de posibles reacciones.



Esquema 6. Elección de posibles reacciones.

5 A modo de ejemplo, en el esquema 9 están representados primeros resultados que se obtuvieron en la reacción aldólica de Mukaiyama con disulfonimida VIIa.



Rendimiento de RMN^a con respecto a 0,05 mmoles de Ph₃PH como patrón interno
Esquema 7. Elección de resultados que se obtuvieron con disulfonimida VIIa.

5 Otros campos de aplicación de los compuestos de acuerdo con la invención son

a) como ligandos para complejos de metal; a modo de ejemplo se menciona el intercambio de los dos ligandos de cloruro por las disulfonimidas de acuerdo con la invención en los catalizadores de Grubbs conocidos y catalizadores de Hoveyda-Grubbs.

10 b) en forma desprotonada, las disulfonimidas con las fórmulas generales a III también son adecuadas como anión quiral en la síntesis asimétrica.

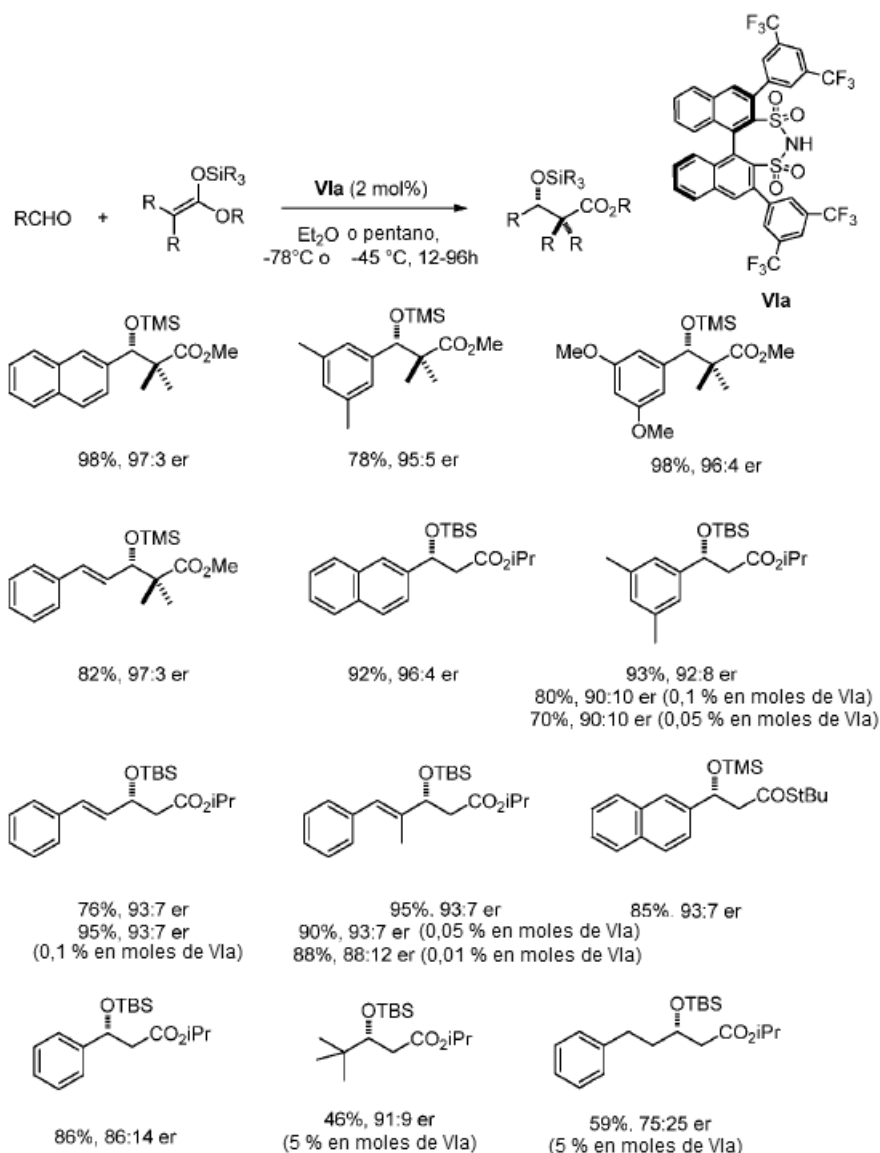
Un objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención como reactivos de desplazamiento de RMN y como reactivos para la resolución de racematos.

15 Parte experimental

Instrucciones generales para la reacción aldólica de Mukaiyama a temperatura ambiente

20 Se dispusieron previamente disulfonimida VIIa (0,41 mg, 0,5 % en moles) y benzaldehído (10 µl, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de tolueno o pentano a temperatura ambiente. Se añade gota a gota terc-butil(1-metoxiviniloxi)dimetilsilano o terc-butil(1-isopropoxiviniloxi)dimetilsilano (0,11 mmoles) y se agita durante 1-2 h a temperatura ambiente. Después se elimina el disolvente a presión reducida y se agregan 0,05 mmoles de Ph₃PH como patrón interno para una medición de RMN para la determinación del rendimiento. Se disuelve en aproximadamente 1 ml de CDCl₃, y se toman 0,5-0,75 ml para una medición de RMN. La solución restante se usa para la cromatografía de capa fina preparativa. Con el producto aislado a partir de esta cromatografía de capa fina se determina el exceso enantiomérico por medio de medición de HPLC quiral o CG quiral.

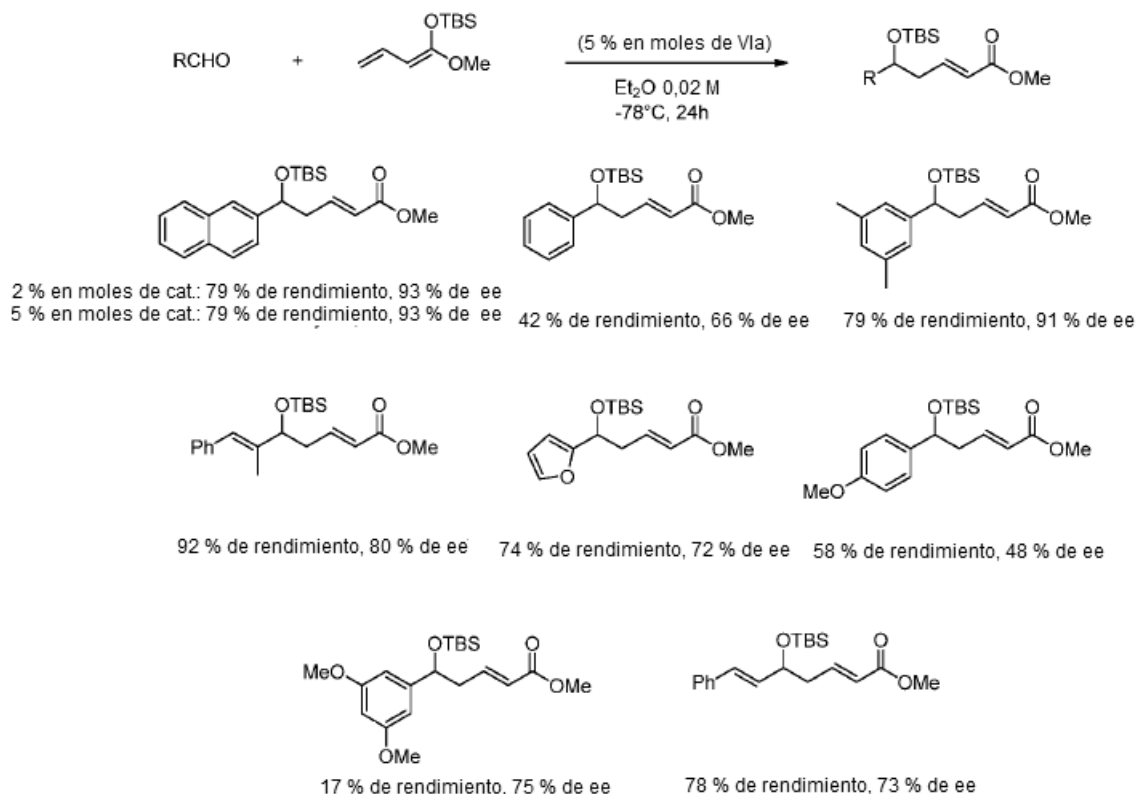
25



Esquema 8: Elección de resultados que se obtuvieron con disulfonimida VIa en la reacción aldólica de Mukaiyama a -78°C .

5 Instrucciones de síntesis generales para la reacción aldólica de Mukaiyama viníloga

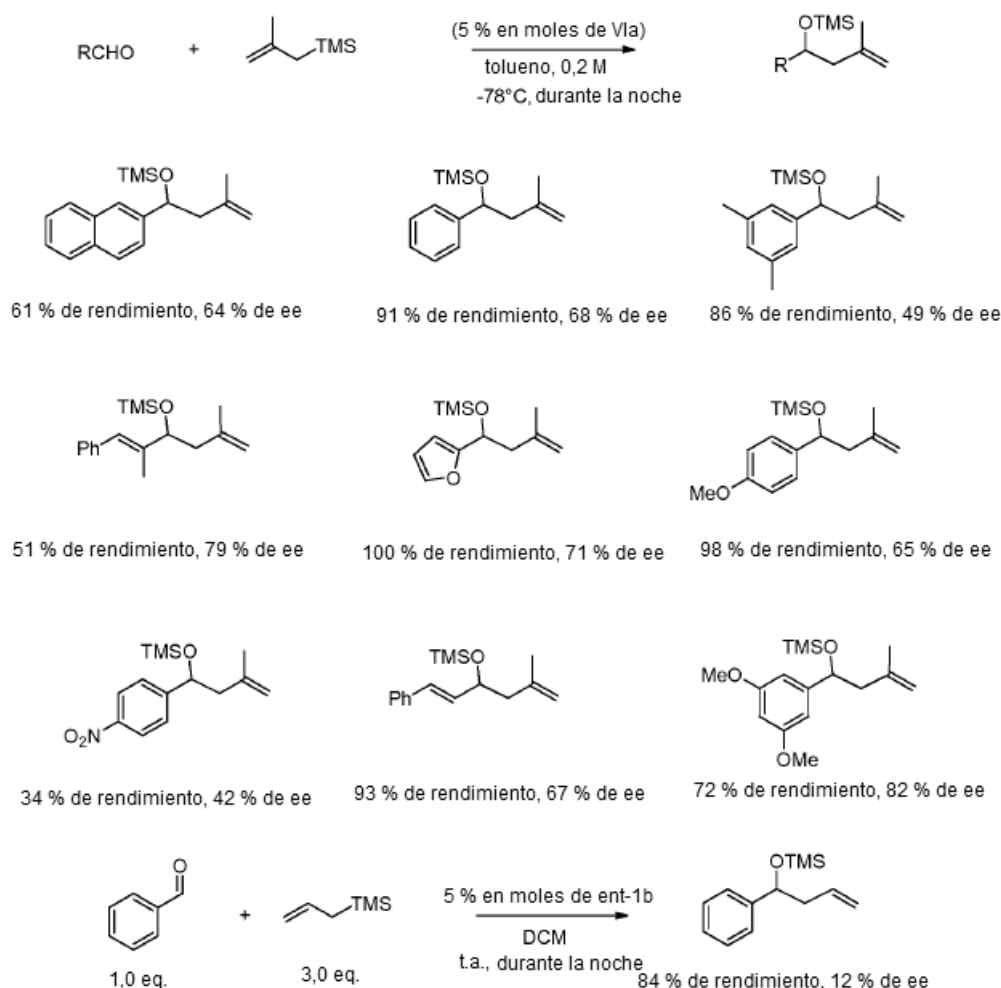
Se disponen previamente disulfonimida VIa (2,05 mg, 5 % en moles) y el aldehído correspondiente (0,05 mmoles, 1 eq) en 0,25 ml de Et_2O a -78°C . Se añade gota a gota (Z)-terc-butil((1-etoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)dimetilsilanos (0,065 mmoles, 1,3 eq) y se agita durante 72 h a -78°C . Después se extingue con solución sat. de NaHCO_3 (0,25 ml) y se diluye con diclorometano (5 ml). La solución se seca sobre Na_2SO_4 . Después se elimina el disolvente a presión reducida y se agregan 0,05 mmoles de Ph_3PH como patrón interno para una medición de RMN para la determinación del rendimiento. Se disuelve en aproximadamente 1 ml de CDCl_3 , y se toman 0,5-0,75 ml para una medición de RMN. La solución restante se usa para la cromatografía de capa fina preparativa. Con el producto aislado a partir de esta cromatografía de capa fina se determina el exceso enantiomérico por medio de medición de HPLC quiral o CG quiral.



Esquema 9: Elección de resultados que se obtuvieron con disulfonimida VIa en la reacción aldólica de Mukaiyama vinílica.

5 Instrucciones de síntesis generales para la alilación de aldehídos

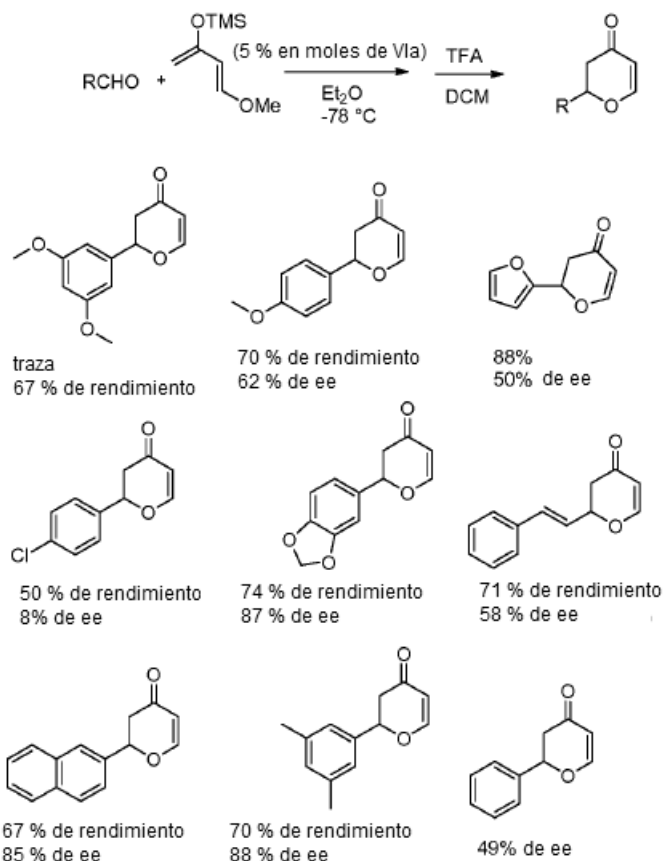
Se disponen previamente disulfonimida VIa (2,05 mg, 5 % en moles) y el aldehído correspondiente (0,05 mmoles, 1 eq) en 0,25 ml de Et₂O a -78 °C. Se añade gota a gota trimetil(2-metilalil)ilano (0,065 mmoles, 1,3 eq) y se agita durante 12-16 h a -78 °C. Después se extingue con solución sat. de NaHCO₃ (0,25 ml) y se diluye con diclorometano (5 ml). La solución se seca sobre Na₂SO₄. Después se elimina el disolvente a presión reducida y se agregan 0,05 mmoles de Ph₃PH como patrón interno para una medición de RMN para la determinación del rendimiento. Se disuelve en aproximadamente 1 ml de CDCl₃, y se toman 0,5-0,75 ml para una medición de RMN. La solución restante se usa para la cromatografía de capa fina preparativa. Con el producto aislado a partir de esta cromatografía de capa fina se determina el exceso enantiomérico por medio de medición de HPLC quiral o CG quiral.



Esquema 10: Elección de resultados que se obtuvieron con disulfonimida VIa en la alilación de aldehídos.

Instrucciones de síntesis generales para la hetero-reacción de Diels-Alder

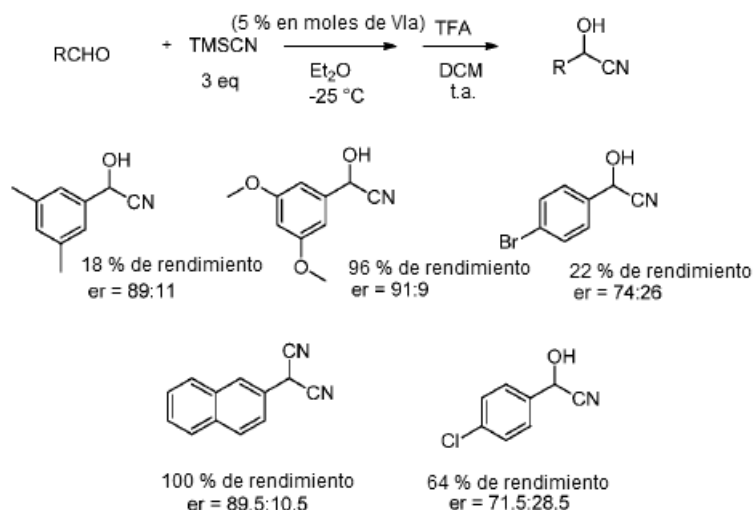
- 5 Se disponen previamente disulfonimida VIa (2,05 mg, 5 % en moles) y el aldehído correspondiente (0,05 mmoles, 1 eq) en 0,25 ml de Et₂O a -78 °C. Se añade gota a gota (E)-((4-metoxibuta-1,3-dien-2-il)oxi)trimetilsilano (0,06 mmoles, 1,2 eq) y se agita a -78 °C. Después se extingue con solución de TFA al 10 % en diclorometano a -78 °C. El disolvente se elimina a presión reducida y se agregan 0,05 mmoles de Ph₃PH como patrón interno para una
- 10 medición de RMN para la determinación del rendimiento. Se disuelve en aproximadamente 1 ml de CDCl₃, y se toman 0,5-0,75 ml para una medición de RMN. La solución restante se usa para la cromatografía de capa fina preparativa. Con el producto aislado a partir de esta cromatografía de capa fina se determina el exceso enantiomérico por medio de medición de HPLC quiral o CG quiral.



Esquema 11: Elección de resultados que se obtuvieron con disulfonimida VIa en la hetero-reacción de Diels-Alder.

Instrucciones de síntesis generales para la adición de TMSCN a aldehídos

Se disponen previamente disulfonimida VIa (2,05 mg, 5 % en moles) y el aldehído correspondiente (0,05 mmoles, 1 eq) en 0,25 ml de Et₂O a -25 °C. Se agrega TMSCN (0,15 mmoles, 3 eq) y se agita a -78 °C. Después se extingue con solución de TFA al 10 % en diclorometano a -25 °C. El disolvente se elimina a presión reducida y se agregan 0,05 mmoles de Ph₃PH como patrón interno para una medición de RMN para la determinación del rendimiento. Se disuelve en aproximadamente 1 ml de CDCl₃, y se toman 0,5-0,75 ml para una medición de RMN. La solución restante se usa para la cromatografía de capa fina preparativa. Con el producto aislado a partir de esta cromatografía de capa fina se determina el exceso enantiomérico por medio de medición de HPLC quiral o CG quiral.



Esquema 12: Elección de resultados que se obtuvieron con disulfonimida VIa en la adición de TMSCN.

Procedimiento general para la preparación de las Disulfonimidias

a) Preparación de los O-ariltiocarbamatos XIII.

- 5 El diol correspondiente (1 eq) se dispone previamente en DMF (0,2 M) a 0 °C o temperatura ambiente. Se añade NaH al 60 % en aceite (4 eq) ininterrumpidamente, pero en porciones. Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente se añade cloruro de *N,N*-dimetiltiocarbamoilo en DMF (6 mmoles/ml) a través de una jeringa. A continuación se calienta durante 12-18 h a 85 °C. Después de enfriar se mezcla la solución con KOH al 2 %. El residuo generado se succiona, se lava posteriormente con KOH al 2 %, se disuelve en diclorometano y se lava con
- 10 agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Cromatografía en columna (SiO₄, acetato de etilo/hexano) proporciona el O-ariltiocarbamato deseado.

b) Preparación de los S-ariltiocarbamatos XV

- 15 El O-ariltiocarbamato se calienta bajo argón durante 80-90 min a 250 °C. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₄, acetato de etilo/hexano) proporciona el S-ariltiocarbamato deseado.

c) Preparación de los ácidos disulfónicos XVI

- 20 Ácido acético o ácido fórmico (10X volumen de H₂O₂ al 30 %) se dispone previamente a 0 °C o temperatura ambiente y se añade H₂O₂ al 30 % (30 eq) gota a gota. Después de 1 h se agita a TA el S-ariltiocarbamato, se disuelve en ácido acético, se añade THF o diclorometano (5x volumen de H₂O₂ al 30 %). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1-72 h se concentra la solución o se filtra la solución a través de gel de sílice y se concentra después. Cromatografía en columna (SiO₄, diclorometano/metanol) proporciona la sal del ácido deseado.
- 25 Este se convierte mediante lavado con HCl 2-6 M o por medio de cromatografía de intercambio iónico en el ácido deseado.

d) Preparación de los cloruros de ácido disulfónico XIX

- 30 El ácido disulfónico correspondiente se dispone previamente en cloruro de tionilo bajo argón. Después de la adición de una cantidad catalítica de DMF se calienta durante 1-4 h hasta reflujo. Se retira el cloruro de tionilo a vacío y se purifica mediante digestión con dietil éter o mediante cromatografía en columna (SiO₄, hexano/acetato de etilo).

d1) Preparación de los cloruros de ácido disulfónico XIX

- 35 El S-ariltiocarbamato correspondiente se suspende en una mezcla de HCl 2 M-acetonitrilo (1:5) a 0 °C. Se le añade *N*-clorosuccinimida (4-30 eq) en porciones. Después de agitar durante 10-240 min a ligeramente por debajo de 20 °C se extrae la suspensión con dietil éter, se lava con solución sat. de NaCl y se concentra. La purificación tiene lugar por medio de cromatografía en columna (SiO₄, acetato de etilo/pentano).

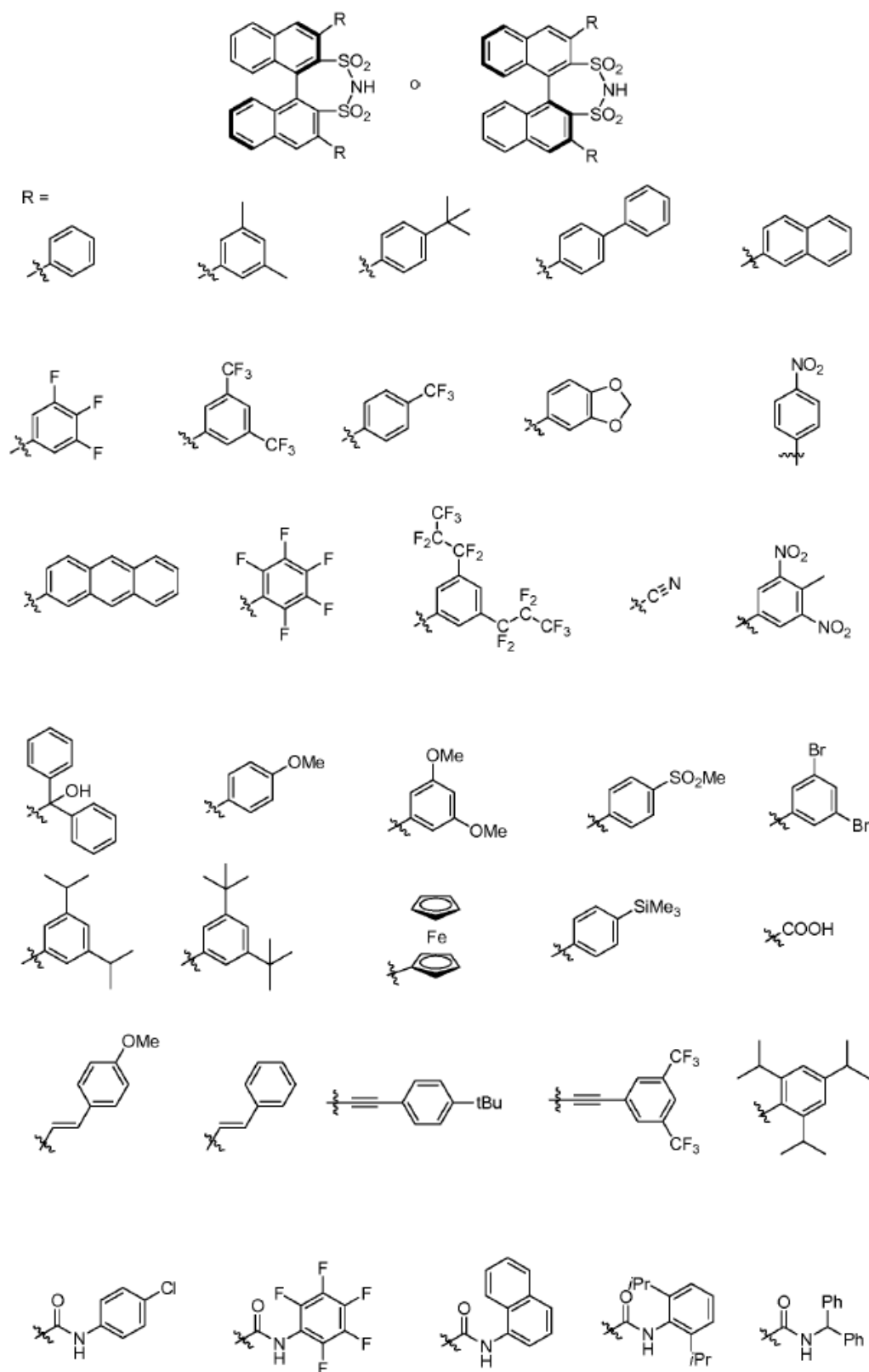
e) Preparación de las disulfonimidias IV

- 45 El cloruro de ácido disulfónico correspondiente se disuelve en THF. Se añade amoníaco (5-30 eq) en metanol en porciones o a través de una bomba de jeringa a de -10 °C a 60 °C y se agita durante 6-120 h a esta temperatura. Después de eliminar el disolvente se obtiene la sal de la disulfonimida mediante purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₄, hexano/acetato de etilo). Esta se convierte mediante lavado con HCl 2-6 M o por medio de cromatografía de intercambio iónico en la disulfonimida deseada.

e1) Preparación de las disulfonimidias IV a través de los diboronatos XXII o los dihalogenuros XX.

- 50 La disulfonimida IVa correspondientes (R¹, R¹² = H o R¹, R¹² = H) se desprotona a de -78 °C a 0 °C con *n*-Buli, *sec*-BuLi o *terc*-BuLi. Mediante adición de una fuente de halogenuro o una fuente de boro a de -78 °C a 0 °C se obtienen los dihalogenuros XX o diboronatos XXII. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1-120 h se extingue la solución con cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa con un disolvente orgánico adecuado. La fase orgánica se
- 55 seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Cromatografía en columna (SiO₄, diclorometano/metanol) proporciona la sal del dihalogenuro deseado XX o diboronato XXII. Esta sal se convierte mediante lavado HCl 2-6 M o por medio de cromatografía de intercambio iónico en el ácido deseado.

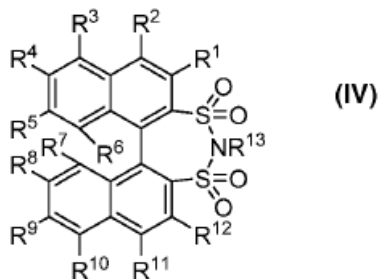
- 60 El diyoduro se calienta con el ácido bórico correspondiente (2-20 eq) y 1-40 % en moles de Pd(PPh₃)₄ bajo argón en una mezcla desgasificada de Na₂CO_{3aq} 2 M. (2-30 eq) y DME durante 1-72 h a 50-150 °C. Después de enfriarse la mezcla se diluye con agua. Se extrae con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentran. Cromatografía en columna (SiO₄, diclorometano/metanol) proporciona la sal de la disulfonimida deseada IV. Esta sal se convierte mediante lavado con HCl 2-6 M o por medio de cromatografía de intercambio iónico en el ácido deseado.



Esquema 13: Disulfonimidas preparadas con la estructura principal de BINOL quiral

REIVINDICACIONES

1. Disulfonimidias quirales con la fórmula general IV



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} pueden ser iguales o distintos e independientemente entre sí significan H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NO, SO₂, SO₃H, NH₂, PH₃, COOH, SO₃X, COOY, en los que X e Y representa Na o K, un grupo alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), hetero-alquilo (C₁-C₆), grupo heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, R^{13} representa H, un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), hetero-alquilo (C₁-C₆), heteroarilo o SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, en el que R^{14}, R^{15}, R^{16} representa alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆- o alquinil C₂-C₆-, aril-, aril-alquilo (C₁-C₆)-, hetero-alquil (C₁-C₆)-, heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, así como sus sales orgánicas, sales de metal y complejos de metal.

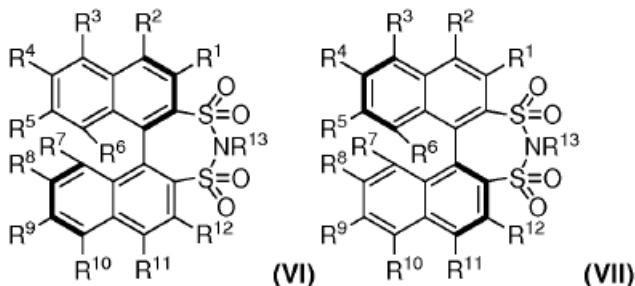
2. Disulfonimidias quirales de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas por que al menos uno de R^1 o R^{12} no es hidrógeno y se selecciona de fenil-, 2,4,6-triisopropil-fenilo, mesitilo, 9-fenantrilo, 9-antracenilo, ferrocenilo, N-(perfluorofenil)acetamida, N-(4-clorofenil)acetamida, N-(naftalen-1-il)acetamida, N-benzhidrilacetamida, N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, 1-antracenilo, coranuleno, porfirina, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 3,5-(trifluorometil)-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, terc-butilo, tris-mesitil-sililo, tris-fenil-sililo, 4-nitrofenilo y 2,6-metil-4-butil-fenilo, trifluorometilo, perfluoroalquilo (C₁-C₁₂) no ramificados (lineales) y ramificados, 3,4,5-trifluorofenilo, 1,3-bis(perfluoropropan-2-il)-fenilo, 1,3-bis(perfluorobutil)-fenilo y/o pentafluorofenilo así como cloruro, yoduro, fluoruro, B(OH)₂, B(alquilo)₂, B(Oalquilo)₂, B(pinacol), BF₃X X=Na o K, OTf, MgCl, MgBr, ZnCl.

3. Disulfonimidias quirales de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas por que al menos uno de los restos R^4 y R^9 se selecciona de NO₂ o I.

4. Disulfonimidias quirales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas por que R^{13} representa H, F, Cl, Br, I o SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, en el que R^{14}, R^{15}, R^{16} representa alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆- o alquinilo C₂-C₆.

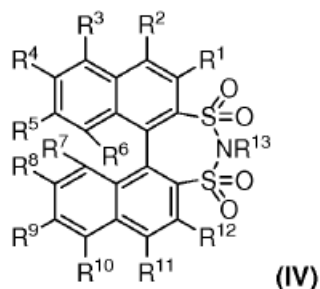
5. Disulfonimidias quirales de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizadas por que R^{13} representa SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, en el que R^{14}, R^{15} y R^{16} son tal como se define en la reivindicación 2, o J.

6. Imidas de ácido disulfónico quirales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas por que los enantiómeros de los compuestos VI y VII

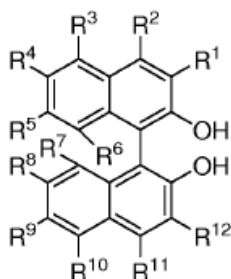


en los que los restos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} así como R^{13} son tal como se definió anteriormente, se encuentran en una relación de 98:2 a 100:0.

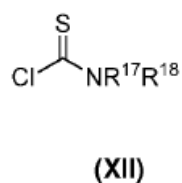
7. Procedimiento para la preparación de disulfonimidias sustituidas con la fórmula general IV



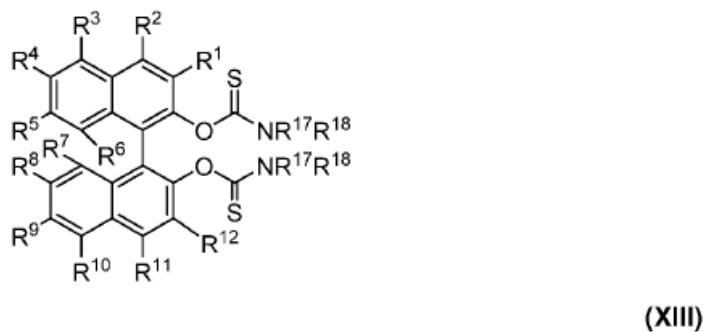
- 5 en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y R^{13} son tal como se definió anteriormente, en el que
(A) se hace reaccionar un derivado de binol con la fórmula general X



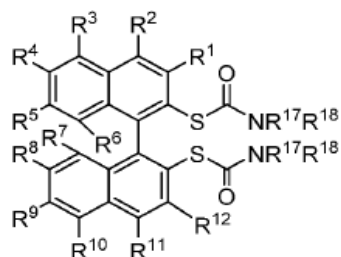
- 10 con un cloruro de tiocarbamoilo de fórmula general XII



- 15 en la que R^{17} y R^{18} pueden ser iguales o distintos y representan un grupo alquilo C_1-C_6 , con la formación de un O-ariltiocarbamato con la fórmula general XIII

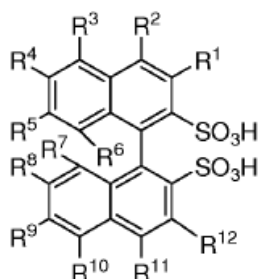


- 20 (B) se convierte el O-ariltiocarbamato con la fórmula XIII en el S-ariltiocarbamato correspondiente con la fórmula XV



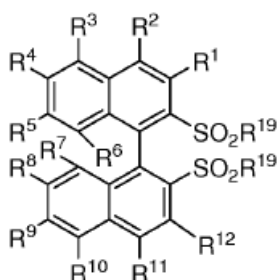
(XV)

y (C) se convierte el S-arilthiocarbamato en presencia de un agente oxidante en el compuesto con la fórmula XVII



(XVII)

5 D) se transforma el ácido sulfónico obtenido en la etapa C de manera en sí conocida en el halogenuro de ácido con la fórmula XIX

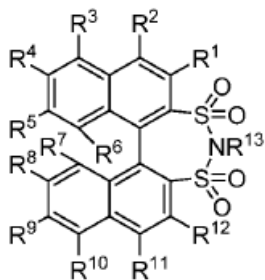


(XIX)

10 en la que $R^{19} = \text{Cl, Br, I o F}$
y en una etapa de procedimiento posterior
(E) se convierte con amoníaco o una amina primaria en la imida correspondiente con la fórmula IV.

15 8. Procedimiento para la preparación de disulfonimidias sustituidas con la fórmula general IV, en el que las etapas de procedimiento A a B se llevan a cabo de acuerdo con la reivindicación 7 y el S-arilthiocarbamato con la fórmula XV en una etapa de procedimiento (D1) se convierte directamente en el compuesto con la fórmula XIX.

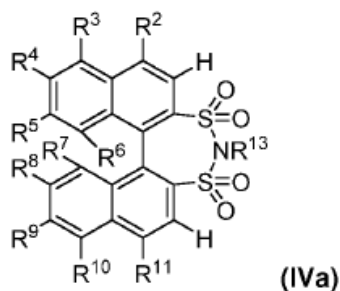
20 9. Procedimiento para la preparación de compuestos con la fórmula general IV así como sus sales orgánicas, sales de metal y complejos de metal



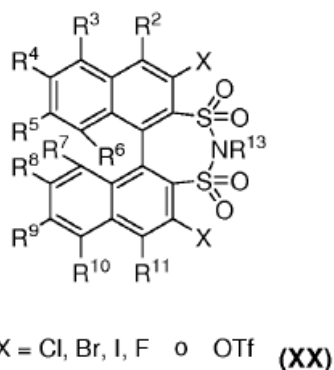
(IV)

25 en el que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y R^{13} se definen tal como en la reivindicación 1, en el que

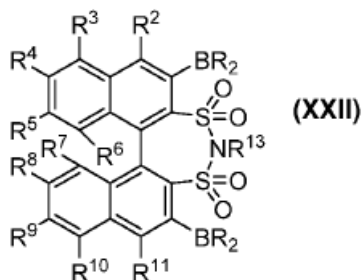
F) se convierte una disulfonimida 3,3'-insustituída con la fórmula general IVa



5 en un 3,3'-dihalogenuro o un 3,3'-ditriflato con la fórmula general XX

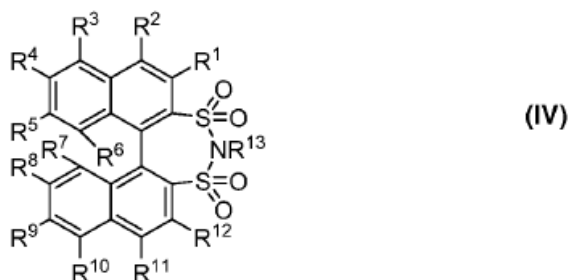


10 ^o
G) se convierte la disulfonimida IVa en un 3,3'-diboronato con la fórmula general XXII

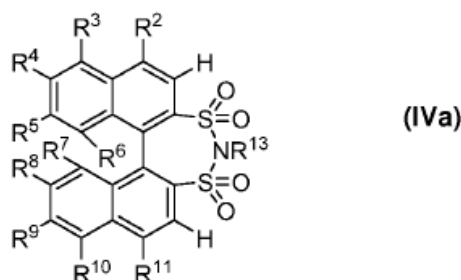


15 en la que los restos BR^2 en XXII pueden ser iguales o distintos y representan B(OH)_2 , B(alquilo)_2 , B(Oalquilo)_2 , B(pinacol) , BF_3X $\text{X}=\text{Na, K}$ o R^1 , $\text{R}^{12} = \text{B(OH)}_2$, B(alquilo)_2 , B(Oalquilo)_2 , B(pinacol) , BF_3X $\text{X}=\text{Na, K}$ y H) en una etapa de procedimiento adicional se transforman los compuestos con las fórmulas generales XX o XXII a través de reacciones de acoplamiento en las imidas con la fórmula IV.

20 10. Procedimiento para la preparación de compuestos con la fórmula general IV así como sus sales orgánicas, sales de metal y complejos de metal

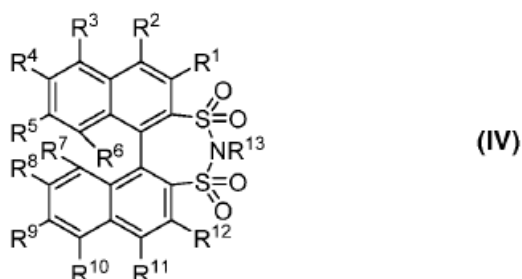


en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y R^{13} se definen tal como en la reivindicación 1, en el que con un compuesto de fórmula (IVa)



se lleva a cabo una orto-metalización de dirección y las especies de metal formadas *in situ* del compuesto IV, en las que $R^1, R^{12} = \text{Li, Mg, Zn, Cu}$, se hacen reaccionar con electrófilos adecuados, tales como CO_2 , yoduros de perfluoroalquilo o isocianatos, aldehídos o cetonas.

11. Uso de disulfonimidas quirales con la fórmula general IV



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} pueden ser iguales o distintos e independientemente entre sí significan H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NO, SO_2 , SO_3H , NH_2 , PH_3 , COOH, SO_3X , COOY, en los que X e Y representa Na o K, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, arilo, aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hetero-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{16}$), heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos,

R^{13} representa H, F, Cl, Br, I o $\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, en el que R^{14}, R^{15}, R^{16} representa alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenil $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquinil $\text{C}_2\text{-C}_6$, aril-, aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hetero-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, así como sales o complejos de metal de los mismos; como catalizadores de ácido de Brønsted quirales o catalizadores de ácido de Lewis quirales.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que R^{13} representa $\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, en la que R^{14}, R^{15} y R^{16} se definen tal como en la reivindicación 1, o I.

13. Uso de compuestos con las Fórmulas IV como reactivos de desplazamiento de RMN y como reactivos para la resolución de racematos.

14. Uso de los compuestos con las Fórmulas IV como catalizadores de ácido de Brønsted quirales o catalizadores de ácido de Lewis quirales para la activación de cetonas, aldehídos y alquenos, en particular como catalizadores en reacciones aldólicas, reacciones aldólicas vinílogas, reacciones aldólicas de Mukaiyama, reacciones aldólicas de Mukaiyama vinílogas reacciones de Mukaiyama-Michael, adiciones de Michael, reacciones de Mannich, adiciones de TMS-CN a aldehídos y cetonas, esterificaciones, eterificaciones, reordenamiento de pinacol, acetalizaciones y reacciones relacionadas, cicloadiciones, hidroaminaciones, hidroalcoxilación, hidrataciones, activaciones de olefina en general, reacciones de Friedel-Crafts, aperturas de epóxido, reacciones de Ritter, sustituciones nucleófilas de alcoholes, aperturas de anillo asimétricas, reducciones asimétricas, hidrogenaciones de transferencia, adiciones de alquino, alilaciones, epoxidaciones, metatesis de olefina, isomerizaciones, catálisis de iminio y catálisis de enamina.