

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 313**

51 Int. Cl.:

C07F 9/58	(2006.01)	C07C 43/23	(2006.01)
B01J 31/24	(2006.01)	C07C 67/31	(2006.01)
B01J 31/18	(2006.01)	C07C 69/732	(2006.01)
C07B 53/00	(2006.01)	C07C 69/734	(2006.01)
C07C 29/145	(2006.01)	C07C 69/68	(2006.01)
C07C 33/22	(2006.01)	C07C 69/675	(2006.01)
C07C 33/18	(2006.01)	C07D 307/83	(2006.01)
C07C 35/36	(2006.01)	C07F 9/60	(2006.01)
C07C 35/32	(2006.01)	C07B 41/02	(2006.01)
C07C 41/26	(2006.01)	C07F 15/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2011 PCT/CN2011/082432**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12065571**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2011 E 11842107 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2641910**

54 Título: **Compuesto de ligando espiro-piridilamidofosfina quirál, procedimiento de síntesis para el mismo y aplicación del mismo**

30 Prioridad:

19.11.2010 CN 201010550836

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2017

73 Titular/es:

**ZHEJIANG JIUZHOU PHARMA SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
5th Floor Building 4 No. 88 Jiangling Road
Binjiang District
Hangzhou, Zhejiang 310051, CN**

72 Inventor/es:

**ZHOU, QILIN;
XIE, JIANHUA;
LIU, XIAOYAN;
XIE, JIANBO y
WANG, LIXIN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 641 313 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 de ligando espiro-piridilamidofosfina quirál, procedimiento de síntesis para el mismo y aplicación del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un compuesto de ligando espiro-piridilamidofosfina quirál, procedimiento de síntesis para el mismo y aplicación del mismo. Dicho compuesto de espiro-amidofosfina quirál se puede usar en una reacción orgánica asimétrica como un ligando quirál. La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar el ligando espiro-piridilamidofosfina novedoso, que se usa en la reacción de hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos para preparar compuestos de actividad óptica.

Antecedentes de la invención

10 En reacciones de síntesis orgánica, el ligando fosfina-nitrógeno quirál del grupo de coordinación que contiene amido es uno de los ligandos quirales más importantes. Dichos ligandos fosfina-nitrógeno quirales pueden coordinarse con muchos metales de transición para formar catalizadores quirales que son de gran utilidad en la reacción catalítica asimétrica. En la actualidad, dichos catalizadores de metal de transición del ligando fosfina-nitrógeno quirál que
15 contiene grupo de coordinación amido han mostrado actividad de reacción y enantioselectividad excelentes en un gran número de reacciones catalíticas asimétricas (Amoroso, D.; Graham, T. W.; Guo, R.; Tsang, C.-W.; Abdur-Rashid, K. Aldrich. *Chimica. Acta.* 2008, 41, 15).

Más recientemente, debido al desarrollo de catalizadores de rutenio-difosfina/diamina quirales altamente eficaces por Noyori *et al.* (A) Ohkuma, T., Ooka, H., Hashiguchi, S., Ikariya, T., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2675; (b) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 13529), se ha logrado una actividad catalítica y enantioselectividad extremadamente altas en la reacción de hidrogenación asimétrica de cetonas no
20 funcionalizadas, lo que era bastante difícil en el pasado, dando como resultado una especial atención a dichos catalizadores quirales. Aunque se han alcanzado enantioselectividad (>99 % ee) y actividad de reacción (S/C>100.000) bastante altas en una serie de hidrogenaciones catalíticas asimétricas de cetonas aromáticas, cetonas aromáticas heterocíclicas, cetonas α,β -insaturadas mediante dichos catalizadores quirales, sólo se puede obtener un resultado excelente si el efecto quirál y estereoscópico del ligando difosfina y ligando diamina quirales están exactamente igualados. Por lo tanto, en los últimos años, la investigación se ha centrado en el ligando amidofosfina quirál que contiene el grupo amido, que contiene especialmente un átomo de hidrógeno en el átomo de
25 nitrógeno, con ventajas tales como síntesis simple, coordinación flexible y que tiene las características de ligando fosfina y ligando amido quirales.

Se ha informado de una serie de ligandos amidofosfina que contienen grupo de coordinación NH_2 por Morris *et al.* de la Universidad de Toronto, Canadá en alrededor de 2004, y se ha conseguido una mejor hidrogenación mediante los complejos de rutenio con estos ligandos quirales en la hidrogenación catalítica asimétrica de cetonas, imidas, etc.
35 ((a) Abdur-Rashid, K.; Guo, R.; Lough, A. J.; Morris, R. H.; Song, D. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 571; (b) Guo, R.; Lough, A. J.; Morris, R. H.; Song, D. *Organometallics*, 2004, 23, 5524; (c) Guo, R.; Morris, R. H.; Song, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 516). Se ha informado por el equipo de Chen de la Universidad de Liverpool, R.U., que se ha logrado una enantioselectividad moderada (<79 % ee) en la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica de arilalquilcetonas catalizadas mediante el complejo de rutenio con ligando amidofosfina quirál que tiene esqueleto de ferroceno (Chen, W.; Mbafor, W.; Roberts, S. M.; Whittall, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, 17, 1161). También se ha informado por el equipo de Dahlenburg de la Universidad de Erlangen-Nuremberg, Alemania, que se obtuvo un valor de ee moderado en la reacción de hidrogenación de cetonas simple catalizada por complejo de iridio y rodio con ligando amidofosfina quirál derivado de β -amidoalcoholes ((a) Dahlenburg, L. Götz, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004, 888; (b) Dahlenburg, L.; Götz, R. *Inorg. Chem. Commun.* 2003, 6, 443). Sin embargo, la enantioselectividad de
40 estos catalizadores quirales informados de los ligandos amidofosfina quirales en la hidrogenación catalítica asimétrica de cetonas simples es muy inferior a los catalizadores de rutenio-difosfina/diamina quirales desarrollados por Noyori *et al.*

Recientemente, se han diseñado y sintetizado una serie de ligandos espiro-amidofosfina quirales bidentados que contienen grupo amido aromático por nuestro equipo (Jian-Bo Xie, Jian-Hua Xie, Xiao-Yan Liu, Wei-Ling Kong, Shen Li, Qi-Lin Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4538; Qi-Lin Zhou, Jian-Hua Xie, Jian-Bo Xie, Li-Xin Wang, documento CN 101671365A). Se han logrado actividad de reacción y enantioselectividad mejores en la hidrogenación catalítica asimétrica de cetonas α,β -insaturadas que tienen doble enlace exocíclico mediante los catalizadores de iridio con dichos ligandos amidofosfina quirales en comparación con el catalizador de rutenio-difosfina/diamina quirál; se ha observado también un rendimiento excelente en la hidrogenación catalítica asimétrica de arilalquilcetonas simples. Sin embargo, para este catalizador, el número de conversión es todavía relativamente bajo; aunque su número de conversión (la proporción de sustrato con respecto a catalizador) en la reacción de hidrogenación catalítica de cetonas simples y cetonas α,β -insaturadas es mucho mayor que la de otros catalizadores quirales, el valor máximo es sólo de 10.000, lo que todavía necesita mejorarse adicionalmente.
55

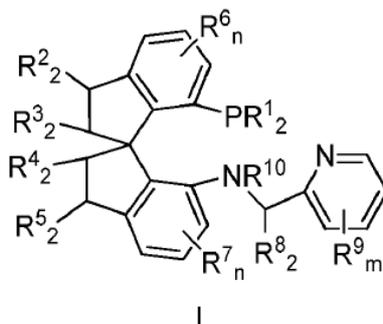
En el campo de la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica, sólo hay unos pocos catalizadores quirales desarrollados con una eficacia verdaderamente alta. El desarrollo de ligando quiral altamente eficaz con síntesis simple y coordinación flexible así como de su catalizador sigue siendo difícil y desafiante en el área de catálisis asimétrica.

5 Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de ligando espiro-piridilamidofosfina quiral novedoso, el procedimiento de síntesis para el mismo y la aplicación del mismo, y el compuesto de espiro-piridilamidofosfina quiral se puede usar como un ligando quiral en la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica catalizada por iridio de compuestos carbonílicos, es decir, se han logrado rendimiento (>90 %) y enantioselectividad (de hasta un 99,9 % ee) extremadamente altos en la reacción de hidrogenación asimétrica catalizada por iridio de compuestos carbonílicos que incluyen arilalquilcetonas, cetenas y cetoésteres.

La reacción tiene una actividad muy alta, en la que la cantidad de catalizador usado se puede reducir a un 0,0001 % mol. El procedimiento de síntesis en la presente invención es simple y tiene un alto rendimiento; y el compuesto de espiro-piridilamidofosfina quiral resultante es un ligando quiral muy eficaz.

15 El ligando espiro-piridilamidofosfina quiral proporcionado en el presente documento es un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I),



o un racemato o isómero óptico del mismo, o una sal catalíticamente aceptable del mismo,

20 en la que R¹ es hidrocarbilo de cadena C₁-C₈ o hidrocarbilo cíclico saturado o cicloalqueno, fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, alcoxi o alquilo C₁-C₈, con una cantidad de sustituyente de 1-5,

R², R³, R⁴ y R⁵ son H, alcoxi o alquilo C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es hidrocarbilo C₁-C₈, alcoxi, con una cantidad de sustituyente de 1-5,

25 o R²-R³, R⁴-R⁵ se incorporan en un anillo aromático, anillo alifático C₃-C₇; R², R³, R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes;

R⁶, R⁷ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, grupo amido alifático C₁-C₈, y n=0-3; o cuando n ≥ 2, dos grupos R⁶ adyacentes o dos grupos R⁷ adyacentes se pueden incorporar en un anillo aromático o anillo alifático C₃-C₇, y R⁶, R⁷ pueden ser iguales o diferentes;

30 R⁸, R⁹ son H, halógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi, con una cantidad de sustituyente de 1-5, y m = 0-3; o cuando m ≥ 2, los grupos R⁹ adyacentes o R⁸ y R⁹ se pueden incorporar en un anillo aromático o anillo alifático C₃-C₇, y R⁸, R⁹ pueden ser iguales o diferentes;

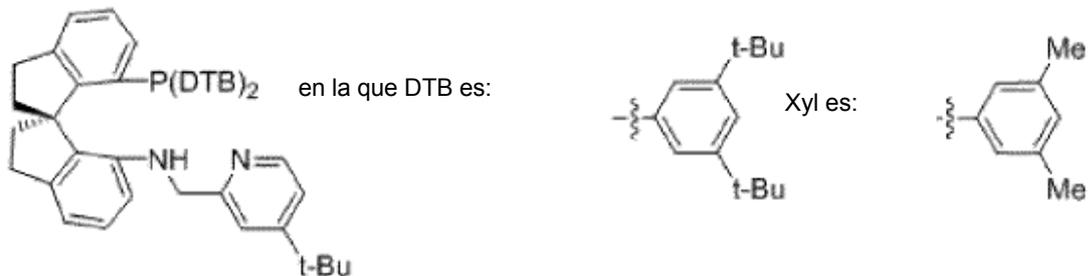
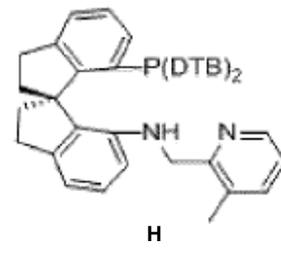
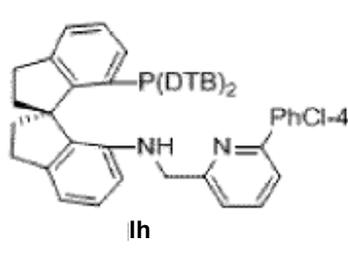
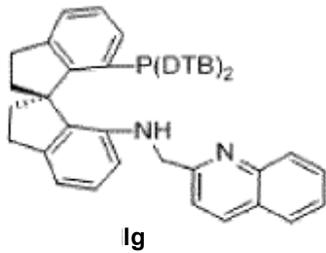
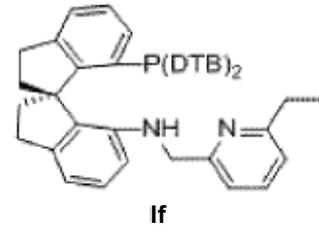
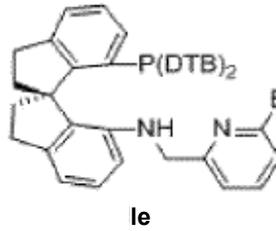
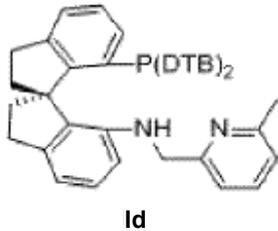
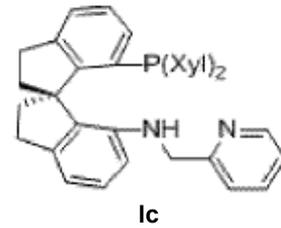
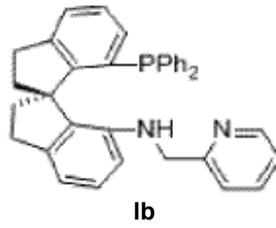
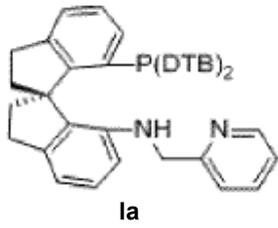
R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es alquilo C₁-C₈, alcoxi, con una cantidad de sustituyente de 1-5;

35 Preferentemente, en la fórmula estructural (I) del compuesto descrito en el presente documento, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ son H simultáneamente, y R¹ es fenilo o fenilo sustituido, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, hidrocarbilo y alcoxi C₁-C₈, con una cantidad de sustituyente de 1-5; R⁹ es H, halógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, alcoxi o alquilo C₁-C₈, con una cantidad de sustituyente de 1-5, y m = 0-3; o cuando m ≥ 2,

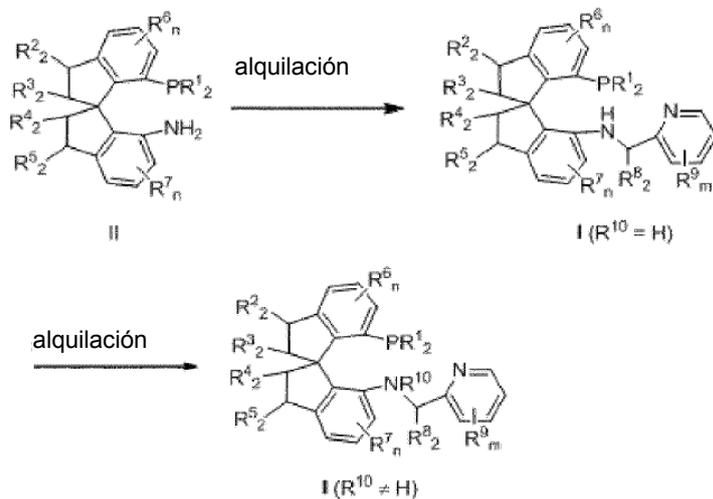
40 los grupos R⁹ adyacentes se pueden incorporar en el anillo aromático o anillo alifático C₃-C₇.

La presente invención proporciona además, específicamente, compuestos típicos de ligando espiro-piridilamidofosfina quiral que tienen las estructuras siguientes, o racemato o isómero óptico de los mismos, o sal

catáliticamente aceptables de los mismos:



La presente invención proporciona además los procedimientos de síntesis para dicho compuesto de espiropiridilamidofosfina quiral, que se caracterizan por la preparación a través de las siguientes reacciones usando el compuesto racémico u ópticamente activo 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno mostrado como fórmula (II) que tiene un esqueleto de espiro-dihidroindeno quiral como material de partida:



en la que R^1-R^{10} y los valores de n y m se definen como en la reivindicación 1,

en los que se sintetiza el compuesto racémico u ópticamente activo 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno de fórmula (II) mediante el procedimiento de acuerdo con las referencias (Jian-Bo Xie, Jian-Hua Xie, Xiao-Yan Liu, Wei-Ling Kong, Shen Li, Qi-Lin Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4538; Qi-Lin Zhou, Jian-Hua Xie, Jian-Bo Xie, Li-Xin Wang, documento CN 101671365A).

El procedimiento de síntesis específico para el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I quiral se describe como a continuación:

Etapa 1:

Procedimiento de síntesis 1: se hace reaccionar 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno racémico u ópticamente activo que tiene la estructura de fórmula (II) con piridona o piridilaldehído sustituido en un reactor durante 2-24 horas en presencia de disolvente orgánico y agente reductor para obtener el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I con un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno correspondiente ($R^{10} = H$); la proporción molar entre dicho 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno II racémico u ópticamente activo de fórmula (II), piridilaldehído y agente reductor está en el intervalo de 1:1-5:1-10; y la temperatura de reacción es de 0-120 °C.

Procedimiento de síntesis 2: se hace reaccionar inicialmente 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno racémico u ópticamente activo que tiene la estructura de fórmula (II) con cloruro de formilo-piridina en un reactor en presencia de disolvente orgánico y álcali, para obtener un compuesto acilado correspondiente, seguido de reducción con un agente reductor para obtener el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I con un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno correspondiente ($R^{10} = H$); en la reacción de acilación, la proporción molar entre dicho 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno II racémico u ópticamente activo, cloruro de formilo-piridina y álcali está en el intervalo de 1:1-5:1-10; y la temperatura de reacción es de 0-100 °C. Durante la reacción de reducción, la proporción molar del compuesto acilado resultante con respecto al agente reductor está en el intervalo de 1:1-10, y la temperatura de reacción es desde -20 a 100 °C.

Procedimiento de síntesis 3: se hace reaccionar inicialmente 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno racémico u ópticamente activo que tiene la estructura de fórmula (II) con ácido fórmico-piridina en un reactor en presencia de disolvente orgánico, álcali y reactivo activador de carboxilo para obtener un compuesto acilado correspondiente, seguido de reducción con un agente reductor para obtener el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I con un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno correspondiente ($R^{10} = H$); en la reacción de acilación, la proporción molar entre dicho 7-diaril/alquilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno II racémico u ópticamente activo, ácido fórmico-piridina y reactivo activador está en el intervalo de 1:1-5:1-10, y la temperatura de reacción es desde -30 a 100 °C; en la reacción de reducción, la proporción molar del compuesto acilado resultante con respecto al agente reductor está en el intervalo de 1:1-10, y la temperatura de reacción es desde -20 a 100 °C.

Etapa 2: de acuerdo con el procedimiento o etapa de síntesis mencionado anteriormente, usando el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I resultante con un átomo de hidrógeno contenido en el átomo de nitrógeno ($R^{10} = H$) como material de partida, se puede sintetizar el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I sin átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno ($R^{10} \neq H$) reemplazando el piridilaldehído, el cloruro de formilo-piridina, el ácido fórmico-piridina descritos anteriormente con aldehído graso o aldehído aromático, cloruro de acilo y ácido carboxílico.

En el procedimiento de síntesis anterior, la fórmula molecular de dicho piridilaldehído sustituido, piridona, cloruro de formilo-piridina, ácido fórmico-piridina y el aldehído graso o el aldehído aromático, cloruro de acilo, ácido carboxílico están definidos por el R^9-R^{10} en la fórmula (I) y los valores de m. Dicho disolvente orgánico puede ser uno cualquiera de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, éter metil terc-butílico, éter dietílico, dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o cualquier mezcla de los mismos; dicho agente reductor puede ser hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, triacetilborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio; dicho álcali es una base orgánica o una base inorgánica, en la que dicha base orgánica puede ser piridina, trietilamina, tributilamina, N-metilmorfolina o N,N-dietilisopropilamina; dicha base inorgánica puede ser hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; dicho reactivo activador de carboxilo es cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol.

El compuesto de espiro-piridilamidofosfina quiral de acuerdo con la presente invención se puede usar en la reacción catalítica asimétrica como un ligando quiral, en la que se pueden formar complejos de metal de transición correspondientes mediante el compuesto como ligando quiral junto con el precursor metálico de metales de transición tales como rodio, rutenio, iridio, paladio, cobre, hierro, níquel, etc., y el catalizador quiral se forma y usa en la reacción asimétrica, especialmente en la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica catalizada por iridio de compuestos carbonílicos incluyendo arilalquilcetona, cetena y cetoéster, lo que permite la producción de compuestos de alcohol quirales, que son de uso importante en la síntesis farmacéutica quiral, la síntesis de compuestos orgánicos quirales importantes y la síntesis de productos naturales biológicamente activos, con un rendimiento casi cuantitativo y con actividad de reacción y enantioselectividad excelentes. La reacción de preparación de dicho catalizador quiral se describe a continuación:

se obtiene el catalizador quiral hidrogenado mediante las 0,5-4 horas iniciales de reacción de complejación del

compuesto de espiro-piridilamidofosfina quirál y el precursor de catalizador de iridio en un disolvente orgánico a 25-120 °C, seguido de 0,1-3 horas de reacción agitada bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa; o

- 5 se realiza la reacción de complejación entre el compuesto de espiro-piridilamidofosfina quirál y el precursor de catalizador de iridio en un disolvente orgánico durante 0,5-4 horas, luego se realiza la desolventización para obtener el complejo correspondiente, que se somete luego a reacción bajo agitación en el disolvente orgánico bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa durante 0,1-3 horas, para obtener el catalizador quirál.

La proporción molar de dicho precursor de catalizador de iridio con respecto al ligando espiro-amidofosfina quirál está en el intervalo de 1:1,2 a 1:1,5 (Ir/L); dicho precursor de catalizador de iridio es $[\text{Ir}(\text{cod})]\text{Cl}_2$ (cod = ciclooctadieno), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ o $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{OTf}$.

- 10 El catalizador quirál preparado se puede usar para la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica del compuesto carbonílico, y la reacción se describe a continuación:

En un disolvente orgánico, la solución de reacción o sólido resultante mencionado anteriormente se hace reaccionar como catalizador con el compuesto carbonílico y el álcali añadidos mediante agitación bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa durante 0,1-24 horas, para obtener los compuestos de alcohol quirales.

- 15 La cantidad de dicho catalizador usado es de un 0,0001-5 % mol. La concentración del sustrato es de 0,001-10,0 M. Dicho álcali es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de litio, trietilamina, tributilamina o N-metilmorfolina. La concentración del álcali es de 0,005 M-1,0 M, y la temperatura de reacción es de 0-80 °C.

- 20 El disolvente orgánico anterior es uno cualquiera de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, tetrahidrofurano, tolueno, éter metil terc-butílico, dioxano, DMF, DMSO o cualquier mezcla de los mismos.

- 25 El compuesto de espiro-piridilamidofosfina quirál proporcionado en el presente documento es un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I), o un racemato o isómero óptico del mismo, o una sal catalíticamente aceptable del mismo, y la característica estructural principal del mismo es el esqueleto de espiro-dihidroindeno quirál. Se puede utilizar como ligando quirál en la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica catalizada por iridio de los compuestos carbonílicos, y se ha logrado un rendimiento (>90 %) y enantioselectividad (de hasta un 99,9 % ee) extremadamente altos en la reacción de hidrogenación asimétrica catalizada por iridio de compuestos carbonílicos incluyendo arilalquilcetonas, cetenas y cetoésteres. La reacción tiene una actividad muy alta, en la que la cantidad de catalizador usado se puede reducir a un 0,0001 % mol. El procedimiento de síntesis en la presente invención es simple, con un alto rendimiento; y el compuesto de espiro-piridilamidofosfina quirál resultante es un ligando quirál muy eficaz.

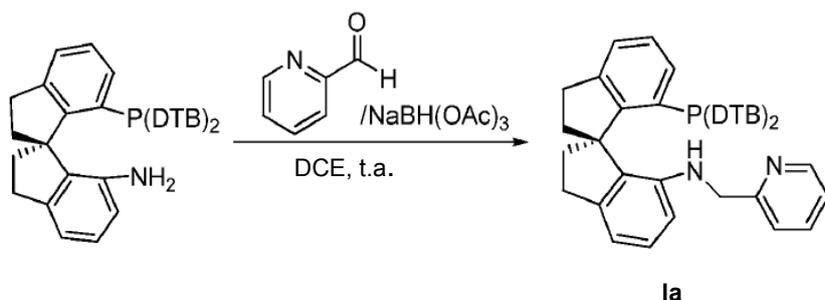
Modos específicos de llevar a cabo la invención

- 35 Con el fin de comprender más la presente invención, se describirán modos de realización preferidos de la presente invención haciendo referencia a los ejemplos, pero se debe apreciar que estas descripciones están simplemente destinadas a ilustrar más las características y ventajas de la presente invención, en lugar de limitar las reivindicaciones de la invención.

Los resultados de la presente invención se ilustran mediante los ejemplos específicos a continuación, pero el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

Síntesis de (R)-N-(piridil-2-metil)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (Ia)



- 40 Bajo atmósfera de nitrógeno, se pesaron (R)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (966 mg, 1,5 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (509 mg, 2,4 mmol) y 6 ml de 1,2-dicloroetano en un matraz de dos bocas seco de 50 ml. Después de disolver el sólido mediante agitación a temperatura ambiente, se añadió piridilaldehído (161 mg, 1,5 mmol). Después de agitar la reacción durante 6 h a temperatura ambiente, el material de

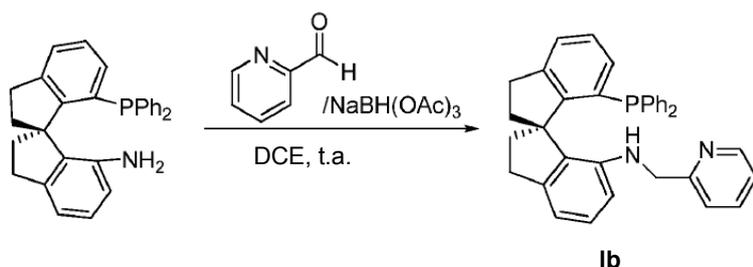
partida se consumió casi totalmente (monitoreado mediante CCF, éter de petróleo:acetato de etilo = 7:1). La reacción se desactivó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la desolventización, se obtuvieron 1,01 g de sólido blanco mediante purificación del sólido resultante a través de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1, trietilamina al 2 %), con un rendimiento de un 92 %.

P.f. 172-174 °C; $[\alpha]^{20}_D$ +172 (c 0,5, CH₂Cl₂); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,44-7,39 (m, 1H, Ar-H), 7,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,26-7,19 (m, 3H, Ar-H), 7,12-7,06 (m, 2H, Ar-H), 7,02-6,99 (m, 1H, Ar-H), 6,88-6,84 (m, 3H, Ar-H), 6,77-6,75 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 2H, Ar-H), 6,68 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Ar-H), 6,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 4,20 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 6, 16,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 4,4, 16,4 Hz, 1H), 3,13-2,76 (m, 4H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 3H), 1,09 (s, 18H), 1,16 (s, 18H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -18,17 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 155,8, 152,5 (d, *J* = 24,3 Hz), 149,9 (d, *J* = 6,3 Hz), 148,9, 144,3, 144,2, 144,1, 138,2 (d, *J* = 11,7 Hz), 136,1, 135,2, 134,9, 133,8, 132,6 (d, *J* = 3,4 Hz), 128,4, 128,1, 128,0, 127,9, 126,9, 125,7, 122,2, 121,5, 121,5, 120,7, 113,9, 108,6, 61,7 (d, *J* = 3,3 Hz), 48,5, 38,6 (d, *J* = 3,4 Hz), 36,1, 34,7 (d, *J* = 3,8 Hz), 31,4 (d, *J* = 2,4 Hz), 30,92, 31,36. EMAR (ESI) calculada para C₅₁H₆₃N₂P [M + H]⁺: 735,4802; encontrada: 735,4804.

(En los ejemplos siguientes, los compuestos Ib-Ij se prepararon por medio del mismo procedimiento que en el ejemplo 1 excepto que se cambiaron los reactivos).

Ejemplo 2:

Síntesis de (*R*)-*N*-(piridil-2-metil)-7-difenilfosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (**Ib**):

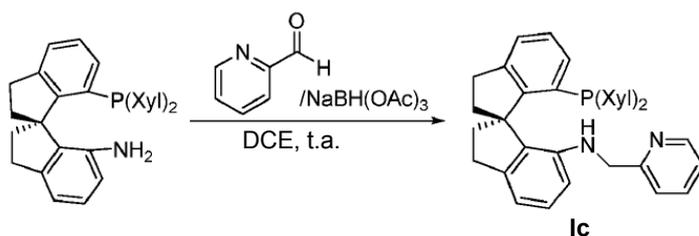


El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 85 %.

P.f. 172-174 °C; $[\alpha]^{20}_D$ +265 (c 0,5, CH₂Cl₂); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 5H), 7,03-6,83 (m, 10H), 6,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (sa, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 4H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 1H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -22,47 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,6, 152,2, 151,9, 147,6, 143,4, 143,3, 142,3, 138,5, 138,4, 135,4, 135,3, 135,2, 133,4 (d, *J* = 2,6 Hz), 133,0, 132,8, 132,2, 132,0, 131,9, 127,2 (d, *J* = 4 Hz), 127,0 (d, *J* = 5,7 Hz), 126,9, 126,8, 126,6, 126,3, 125,0, 120,4, 119,6, 112,7, 107,3, 64,8, 60,6 (d, *J* = 3,2 Hz), 47,1, 38,5 (d, *J* = 5,1 Hz), 35,0, 30,3, 29,9. EMAR (ESI) calculada para C₃₅H₃₁N₂P [M + H]⁺: 511,2298; encontrada: 511,2296.

Ejemplo 3:

Síntesis de (*R*)-*N*-(piridil-2-metil)-7-di-(3,5-metilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (**Ic**):



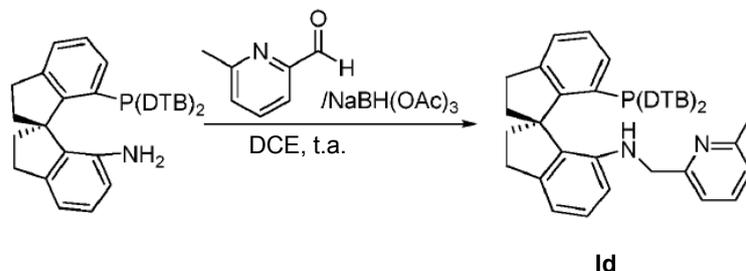
El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 82 %.

P.f. 172-174 °C; $[\alpha]^{20}_D$ +262 (c 0,5, CH₂Cl₂); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,82-6,76 (m, 3H), 6,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 5,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 4, 16,4 Hz, 1H), 3,13-2,99 (m, 4H), 2,53-2,39 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,01 (s, 6H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -22,32 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,6, 153,1, 152,9, 148,7, 144,4, 144,3, 144,2, 143,6, 137,2 (d, *J* = 6,0

Hz), 137,0 (d, $J = 7,8$ Hz), 136,2, 134,4, 133,4, 132,2, 132,0, 131,0, 130,8, 130,1, 129,5, 128,0, 127,2, 125,7, 121,4, 120,5, 113,7, 108,4, 61,7, 48,0, 39,4 (d, $J = 5,4$ Hz), 36,1, 31,4, 31,0, 21,4, 21,1. EMAR (ESI) calculada para $C_{39}H_{39}N_2P$ $[M + H]^+$: 567,2924; encontrada: 567,2916.

Ejemplo 4:

- 5 Síntesis de (*R*)-*N*-(6-metilpiridin-2-metil)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (**Id**)

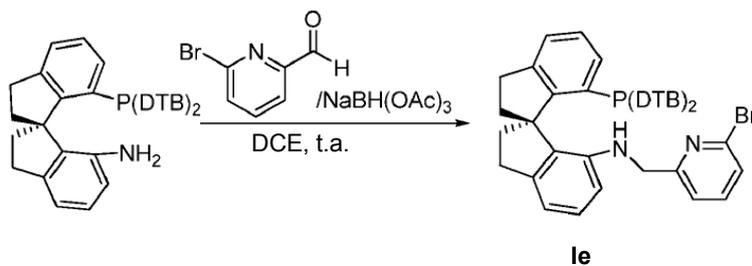


El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 95 %.

- 10 P.f. 153-155 °C, $[\alpha]^{20}_D +191$ (c 1,0, CH_2Cl_2), RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 3H), 6,77-6,75 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,27 (sa, 1H), 4,03 (dd, $J = 6,4, 16$ Hz, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,09-2,89 (m, 3H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,03 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H); RMN de ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) δ -18,20 (s); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157,7, 157,5, 152,8, 152,6, 144,4, 144,3 (d, $J = 3,4$ Hz), 144,0, (d, $J = 7,3$ Hz), 138,2, 138,1, 136,4, 136,3, 136,1, 135,1, 134,8, 133,7, 132,3 (d, $J = 3,5$ Hz), 128,4, 128,2, 128,1, 127,9, 127,8, 126,9, 125,8, 122,0, 121,5, 121,0, 117,6, 113,7, 108,6, 61,7 (d, $J = 3,3$ Hz), 48,4, 38,6 (d, $J = 3,2$ Hz), 35,8, 34,7, 34,6, 31,4, 31,3, 30,8, 24,5. EMAR (ESI) calculada para $C_{52}H_{65}N_2P$ $[M + H]^+$: 749,4958; encontrada: 749,4952.
- 15

Ejemplo 5:

- Síntesis de (*R*)-*N*-(6-bromopiridil-2-metil)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (**Ie**)

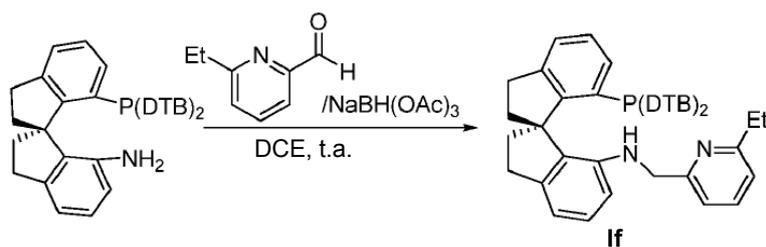


- 20 El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 81 %.

- 25 P.f. 84-85 °C, $[\alpha]^{20}_D +216$ (c 1,0, CH_2Cl_2), RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,31 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 5H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 3H), 6,04 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,71-3,66 (dd, $J = 4,4, 16,4$ Hz, 1H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 3H), 1,15 (s, 18H), 1,13 (s, 18H); RMN de ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) δ -18,52 (s); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160,1, 151,4 (d, $J = 24,5$ Hz), 149,0, 148,9, 148,8, 148,7, 143,4, 142,9 (d, $J = 7,4$ Hz), 142,5 (d, $J = 2,9$ Hz), 140,2, 137,7, 137,1, 137,0, 135,0, 134,8, 133,9, 133,7, 132,7, 131,7 (d, $J = 3,2$ Hz), 127,2, 127,0, 126,8, 126,1, 125,0, 124,8, 121,3, 120,4, 128,3, 113,3, 107,7, 60,6 (d, $J = 3,0$ Hz), 47,2, 37,6, 34,9, 33,7 (d, $J = 2,9$ Hz), 30,3, 30,1, 29,8. EMAR (ESI) calculada para $C_{51}H_{62}BrN_2P$ $[M + H]^+$: 813,3907; encontrada: 813,3906.
- 30

Ejemplo 6:

- Síntesis de (*R*)-*N*-(6-etilpiridil-2-metil)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (**If**)

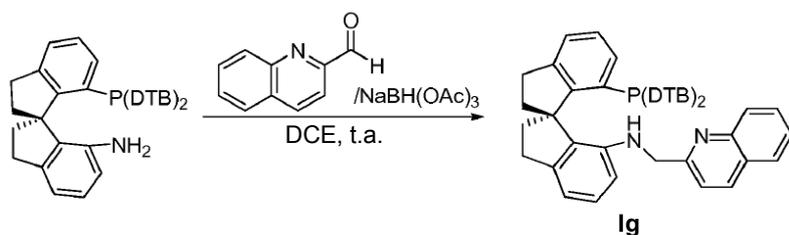


El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 92 %.

5 P.f. 79-80 °C, $[\alpha]_D^{20}$, D +224 (c 1,0, CH₂Cl₂), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 3H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 6,4, 16 Hz, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 3H), 1,21-1,16 (m, 3H), 1,11 (s, 18H), 1,06 (s, 18H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -18,34 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162,7, 157,5, 152,9, 152,6, 149,8
10 (d, J = 6,2 Hz), 144,3 (d, J = 2,8 Hz), 144,2 (d, J = 3,2 Hz), 143,9, 143,8, 138,3, 138,1, 136,4, 136,2, 136,0, 134,9, 134,7, 133,7, 132,2 (d, J = 3,5 Hz), 128,3, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 126,9, 125,7, 122,0, 121,3, 119,5, 117,7, 113,6, 108,5, 61,6 (d, J = 3,3 Hz), 48,3, 38,6 (d, J = 3,1 Hz), 35,6, 34,7, 34,6, 31,3, 31,2, 31,1, 30,8, 14,4. EMAR (ESI) calculada para C₅₃H₆₇N₂P [M + H]⁺: 763,5115; encontrada: 763,5116.

Ejemplo 7:

Síntesis de (R)-N-(quinolil-2-metil)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (**Ig**)

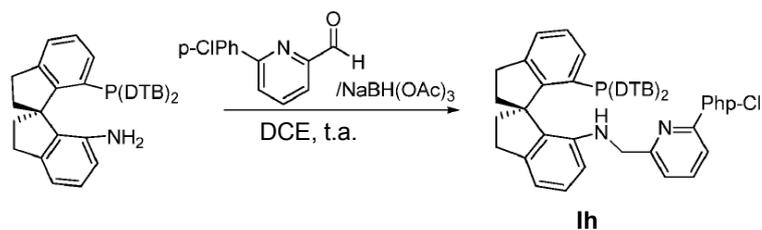


15 El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 100 %.

20 P.f. 97-99 °C, $[\alpha]_D^{20}$, D +216 (c 1,0, CH₂Cl₂), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 4H), 6,81-6,76 (m, 4H), 6,69 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 6,0, 16,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 3,2, 16,8 Hz, 1H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,16 (s, 18H), 0,96 (s, 18H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -17,74 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,1, 151,8, 151,5, 148,8, 148,7, 148,6, 146,4, 143,4 (d, J = 2,6 Hz), 143,2 (d, J = 3,6 Hz), 143,1, 143,0, 137,0, 136,9, 135,4, 135,3, 134,9, 134,1, 133,8, 132,6, 131,0 (d, J = 3,4 Hz), 128,3, 127,9, 127,3 (d, J = 3,1 Hz), 127,1, 126,9, 126,7, 126,2, 126,1, 126,0, 124,7 (d, J = 3,8 Hz), 120,7, 120,4, 118,4, 112,6, 107,3, 60,7 (d, J = 3,2 Hz), 47,8, 37,5 (d, J = 2,8 Hz), 34,7, 33,7, 33,5, 30,3, 30,1, 29,8. EMAR (ESI) calculada para C₅₅H₆₅N₂P [M + H]⁺: 785,4958; encontrada: 785,4955.

Ejemplo 8:

Síntesis de (R)-N-[6-(4-clorofenil)piridil-2-metil]-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (**Ih**)

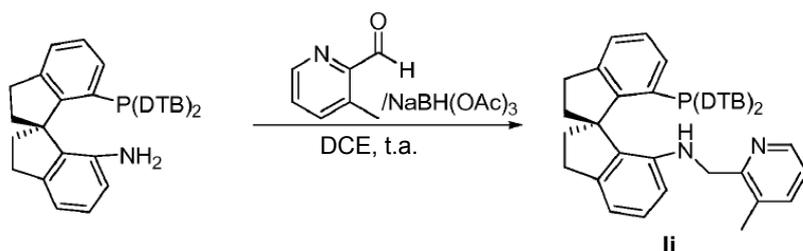


30 El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 96 %.

P.f. 96-98 °C, $[\alpha]^{20}_D$ +204 (c 1,0, CH₂Cl₂), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,32 (sa, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,21 (sa, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73-6,70 (m, 3H), 6,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,14-2,92 (m, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 3H), 1,15 (s, 36H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -19,06 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,5, 154,0, 151,7, 151,5, 149,0 (d, *J* = 6,7 Hz), 148,7 (d, *J* = 5,8 Hz), 143,3 (d, *J* = 2,7 Hz), 143,0 (d, *J* = 3,2 Hz), 142,8 (d, *J* = 7,4 Hz), 137,3, 137,2, 136,7, 136,1, 134,8, 134,7, 133,9, 133,7, 133,6, 132,9, 131,4 (d, *J* = 3,5 Hz), 127,6, 127,2, 127,1, 127,0, 126,9 (d, *J* = 7,6 Hz), 126,7, 125,9, 124,8, 121,4, 120,3, 118,2, 116,8, 113,0, 107,8, 60,6 (d, *J* = 3,2 Hz), 48,1, 37,7 (d, *J* = 3,7 Hz), 34,7, 33,7, 33,6, 30,3 (d, *J* = 6,0 Hz), 30,1, 29,8. EMAR (ESI) calculada para C₅₇H₆₆ClN₂P [M + H]⁺: 845,4725; encontrada: 845,4729.

10 **Ejemplo 9:**

Síntesis de (R)-N-(3-metilpiridil-2-metil)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (II)

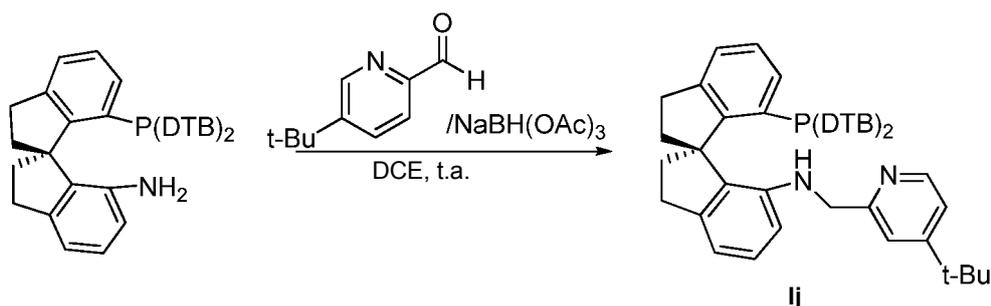


El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 96 %.

15 P.f. 160-161 °C, $[\alpha]^{20}_D$ +213 (c 0,5, CH₂Cl₂), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 4H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,69-6,66 (m, 3H), 6,27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 6,16 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,08-2,93 (m, 3H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 6H), 1,15 (s, 18H), 0,95 (s, 18H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -17,55 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 153,5, 151,4, 151,2, 148,7 (d, *J* = 6 Hz), 148,4 (d, *J* = 6,3 Hz), 144,5, 143,3, 143,2, 143,1, 137,4, 137,3, 135,7, 135,5, 133,7, 133,5, 132,5, 131,5 (d, *J* = 3,5 Hz), 128,7, 127,2, 127,0 (d, *J* = 5,5 Hz), 126,7, 125,5, 124,3, 120,4, 120,3, 120,1, 111,9, 106,7, 60,6 (d, *J* = 3,2 Hz), 44,0, 37,7 (d, *J* = 3,3 Hz), 34,9, 33,6, 33,4, 30,3, 30,1, 29,9, 16,2. EMAR (ESI) calculada para C₅₂H₆₅N₂P [M + H]⁺: 749,4958; encontrada: 749,4959.

Ejemplo 10:

25 Síntesis de (R)-N-(4-t-butilpiridil-2-metil)-7-di-(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino-7'-amino-1,1'-espiro-dihidroindeno (Ij)

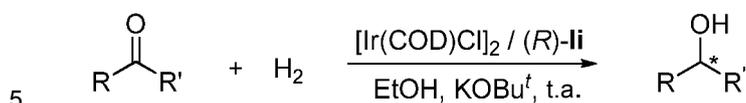


El procedimiento específico se puede encontrar en el ejemplo 1, y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de un 95 %.

30 P.f. 86-88 °C, $[\alpha]^{20}_D$ +204 (c 1,0, CH₂Cl₂), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,93 (sa, 1H), 6,82 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,14-2,91 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,15 (s, 18H), 1,05 (s, 18H); RMN de ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -18,55 (s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,8, 156,9, 151,7, 151,4, 148,7 (d, *J* = 6,2 Hz), 147,5, 143,1, 143,0, 142,9 (d, *J* = 11,8 Hz), 134,0 (d, *J* = 12,4 Hz), 133,7, 133,5, 132,8, 131,8 (d, *J* = 3,5 Hz), 127,2, 127,0 (d, *J* = 5,4 Hz), 126,8 (d, *J* = 4,4 Hz), 125,8, 124,7, 121,0, 120,2, 117,6, 116,6, 116,6, 127,7, 107,6, 60,6 (d, *J* = 3,3 Hz), 47,1, 37,7 (d, *J* = 3,6 Hz), 34,7, 33,7, 33,6, 33,5, 30,3, 30,2, 29,8, 29,4. EMAR (ESI) calculada para C₅₅H₇₁N₂P [M + H]⁺: 791,5428; encontrada: 791,5430.

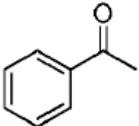
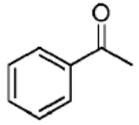
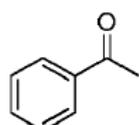
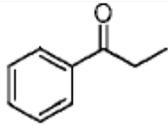
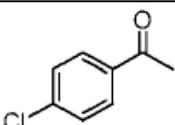
Ejemplo 11:

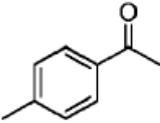
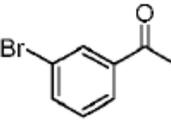
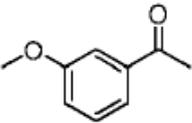
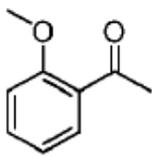
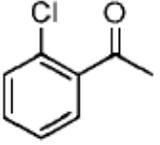
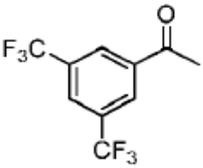
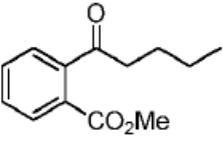
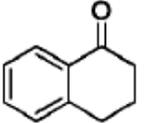
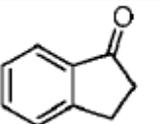
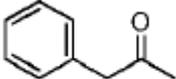
Aplicación de (R)-li ligando espiro-piridilamidofosfina quiral (preparado en el ejemplo 9) en la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica de compuestos carbonílicos

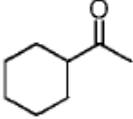
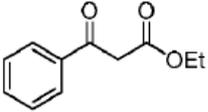
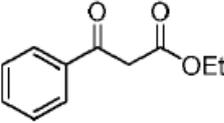
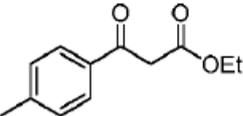
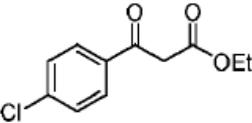
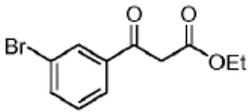
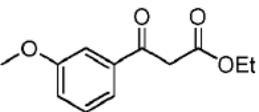
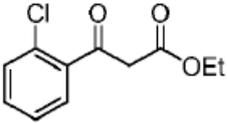
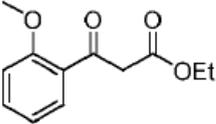
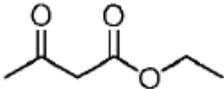


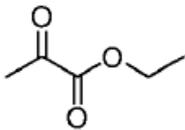
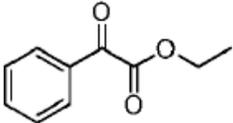
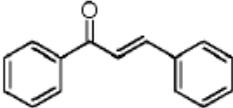
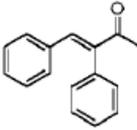
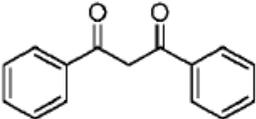
Bajo la protección de atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,5 mg (0,74 μmol) de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, 1,2 mg (1,6 μmol) de (R)-li al tubo de hidrogenación interior. Posteriormente, se añadió 1 ml de alcohol etílico absoluto y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El tubo de reacción interior se colocó en el reactor de hidrogenación. Después de sustituir por hidrógeno, se agitó la reacción durante 1 h a una presión de hidrógeno de 1 atmósfera. Se abrió el reactor y se añadieron 7,5-150 mmol de sustrato (sustrato sólido, añadido después de disolución mediante etanol), seguido de 0,05-25 mmol de solución de terc-butóxido de potasio en etanol (0,5 ml (0,1 mmol/ml)-25 ml (1 mmol/ml)) añadida con una jeringa. Se selló el reactor y se llenó de hidrógeno a una presión de 8-10 atm y se agitó la reacción bajo la presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante un tiempo que varió desde 10 minutos a 24 horas. Después de que se terminó la hidrogenación, se filtró la solución de reacción a través de una columna corta de gel de sílice para retirar el catalizador y se analizó la velocidad de conversión y el rendimiento de la reacción mediante cromatografía de gases o resonancia magnética nuclear (RMN); y se analizó la pureza óptica del producto mediante cromatografía de gases o cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados de los experimentos de hidrogenación se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1. Hidrogenación catalítica asimétrica de compuestos carbonílicos

N.º	Compuesto carbonílico	S/C	Duración de la reacción	Rendimiento (%)	Ee (%)
1		5000	20 min	100	98
2		100.000	18 h	100	98
3		1.000.000	31 h	100	98
4		5000	40 min	98	96
5		5000	40 min	97	97

N.º	Compuesto carbonílico	S/C	Duración de la reacción	Rendimiento (%)	Ee (%)
6		5000	50 min	98	98
7		5000	50 min	98	98
8		5000	50 min	100	98
9		5000	40 min	100	99,8
10		5000	35 min	97	99
11		5000	1,5 h	98	99
12 ^a		1000	1 h	98	98
13		5000	30 min	99	78
14		5000	1,5 h	94	72
15		1000	3 h	100	25

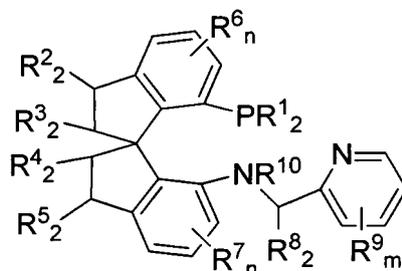
N.º	Compuesto carbonílico	S/C	Duración de la reacción	Rendimiento (%)	Ee (%)
16		1000	10 min	100	88
17		1000	1 h	98	98
18		100.000	19 h	97	99
19		1000	25 min	97	99
20		1000	1 h	94	96
21		1000	1,5 h	95	95
22		1000	1,5 h	93	96
23		1000	4 h	97	99
24		1000	50 min	94	99,5
25		1000	30 min	100	50

N.º	Compuesto carbonílico	S/C	Duración de la reacción	Rendimiento (%)	Ee (%)
26		100	2 h	80	88
27		1.000	4 h	79	0
28 ^b		1000	25 min	98	92
29		1000	20 min	95	98
30		1000	40 h	85	100

Nota: ^aEl producto tiene la estructura de lactona formada mediante transesterificación después de la hidrogenación;
^bla reacción se llevó a cabo a 0 °C.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de espiro-piridilamidofosfina quiral que tiene la estructura de fórmula (I), o un racemato o isómero óptico del mismo, o una sal catalíticamente aceptable del mismo,



I

5

en la que R^1 es hidrocarbilo de cadena C_1-C_8 o hidrocarbilo cíclico saturado o cicloalqueno, fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, alcoxi o hidrocarbilo C_1-C_8 , con una cantidad de sustituyente de 1-5;

10 R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son H, alcoxi o alquilo C_1-C_8 , fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es alcoxi o alquilo C_1-C_8 , con una cantidad de sustituyente de 1-5, o R^2 y R^3 , R^4 y R^5 se incorporan en un anillo aromático o anillo alifático C_3-C_7 , respectivamente; R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes;

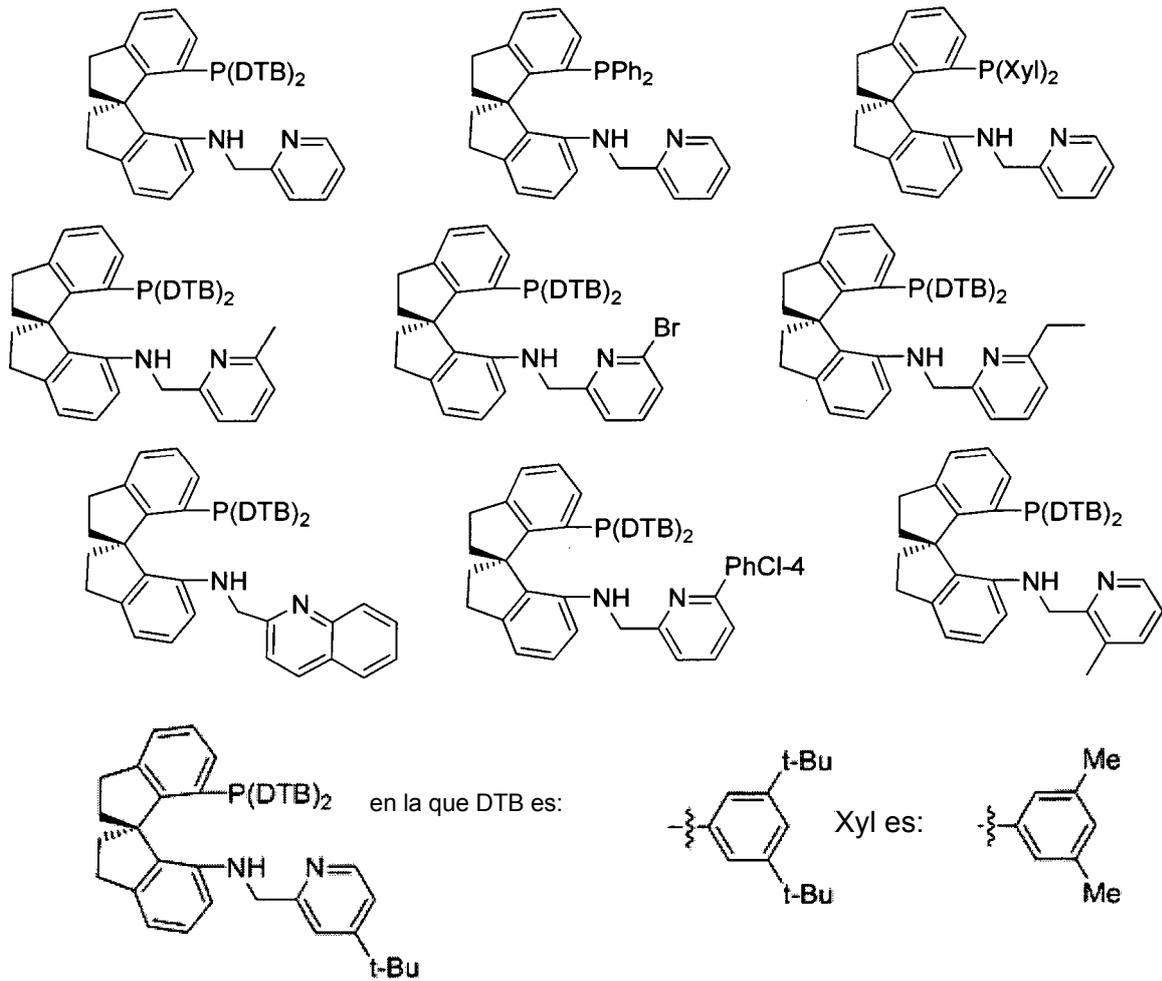
15 R^6 , R^7 son H, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , grupo amido alifático C_1-C_8 , y $n=0-3$; o cuando $n \geq 2$, dos grupos R^6 adyacentes o dos grupos R^7 adyacentes se pueden incorporar en un anillo aromático o anillo alifático C_3-C_7 , y R^6 , R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R^8 , R^9 son H, halógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, alcoxi o alquilo C_1-C_8 , con una cantidad de sustituyente de 1-5, y $m = 0-3$; o cuando $m \geq 2$, los grupos R^9 adyacentes o R^8 y R^9 se pueden incorporar en un anillo aromático o anillo alifático C_3-C_7 , y R^8 , R^9 pueden ser iguales o diferentes;

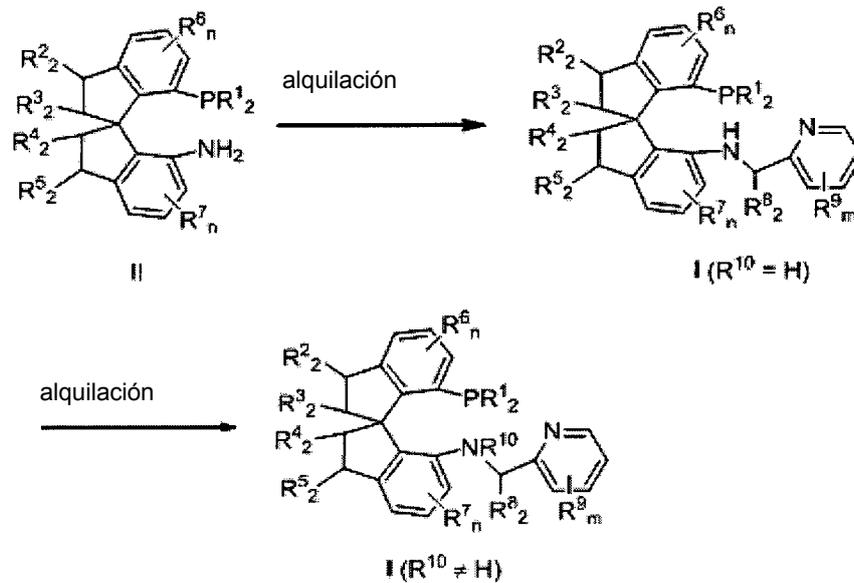
20 R^{10} es H, alquilo C_1-C_8 , fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es alcoxi o hidrocarbilo C_1-C_8 , con una cantidad de sustituyente de 1-5.

25 2. El compuesto de espiro-piridilamidofosfina quiral de acuerdo con la reivindicación 1, o el racemato o isómero óptico del mismo, o la sal catalíticamente aceptable del mismo, que está caracterizado por que en la fórmula estructural de dicho compuesto, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} son H simultáneamente, y R^1 es fenilo o fenilo sustituido, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, alcoxi o alquilo C_1-C_8 , con una cantidad de sustituyente de 1-5; R^9 es H, halógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , fenilo, fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y el sustituyente en dicho fenilo sustituido es halógeno, alcoxi o alquilo C_1-C_8 , con una cantidad de sustituyente de 1-5, y $m = 0-3$; o cuando $m \geq 2$, los grupos R^9 adyacentes se pueden incorporar en un anillo aromático o anillo alifático C_3-C_7 .

30 3. El compuesto de espiro-piridilamidofosfina quiral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o el racemato o isómero óptico del mismo, o la sal catalíticamente aceptable del mismo, que está caracterizado por que las fórmulas estructurales de dichos compuestos son las siguientes:



4. Un procedimiento para sintetizar el compuesto de espiro-piridilamido fosfina quiral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que está caracterizado por que la preparación se realiza por medio de las siguientes reacciones usando el compuesto racémico u ópticamente activo de fórmula (II) como material de partida:
- 5



en la que R^1 - R^{10} y los valores de n y m se definen como en la reivindicación 1.

5. El procedimiento de síntesis de acuerdo con la reivindicación 4, que está caracterizado por las siguientes etapas:

Etapa 1:

5 se hace reaccionar el compuesto racémico u ópticamente activo que tiene la estructura de fórmula (II) con piridona o piridilaldehído sustituido en un reactor durante 2-24 horas en presencia de disolvente orgánico y agente reductor para obtener el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I con un átomo de hidrógeno contenido en el átomo de nitrógeno correspondiente ($R^{10}=H$); la proporción molar entre dicho compuesto racémico u ópticamente activo de fórmula (II), piridilaldehído o piridona, y agente reductor está en el intervalo de 1:1-5:1-10 y la temperatura de reacción es de 0-120 °C; o

10 se hace reaccionar inicialmente el compuesto racémico u ópticamente activo que tiene la estructura de fórmula (II) con cloruro de formilo-piridina en un reactor en presencia de disolvente orgánico y álcali para obtener un compuesto acilado correspondiente, que se reduce luego mediante un agente reductor para obtener el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I con un átomo de hidrógeno contenido en el átomo de nitrógeno correspondiente ($R^{10}=H$); donde en la reacción de acilación, la proporción molar entre dicho compuesto racémico u ópticamente activo de fórmula (II), cloruro de formilo-piridina y el álcali está en el intervalo de 1:1-5:1-10, y la temperatura de reacción es de 0-100 °C; donde en la reacción de reducción, la proporción molar del compuesto acilado con respecto al agente reductor está en el intervalo de 1:1-10, y la temperatura de reacción es desde -20 a 100 °C; o

15 se hace reaccionar inicialmente el compuesto racémico u ópticamente activo que tiene la estructura de fórmula (II) con ácido fórmico-piridina por medio de una reacción de acilación en un reactor en presencia de disolvente orgánico, álcali y reactivo activador de carboxilo para obtener un compuesto acilado correspondiente, que se reduce luego mediante un agente reductor para obtener el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I con un átomo de hidrógeno contenido en el átomo de nitrógeno correspondiente ($R^{10}=H$); en la que en la reacción de acilación, la proporción molar entre dicho compuesto racémico u ópticamente activo de fórmula (II), ácido fórmico-piridina y el reactivo activador está en el intervalo de 1:1-5:1-10, y la temperatura de reacción es desde -30 a 100 °C; en la que en la reacción de reducción, la proporción molar del compuesto acilado resultante con respecto al agente reductor está en el intervalo de 1:1-10, y la temperatura de reacción es desde -20 a 100 °C;

25 Etapa 2:

de acuerdo con el procedimiento o método en la etapa 1, se sintetiza el compuesto de espiro-piridilamidofosfina I sin átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno ($R^{10}\neq H$) reemplazando el piridilaldehído, cloruro de formilo-piridina, ácido fórmico-piridina descritos anteriormente con aldehído graso o aldehído aromático, cloruro de acilo, ácido carboxílico, respectivamente, y usando el compuesto sintetizado I ($R^{10}=H$) como material de partida,

30 en el procedimiento de síntesis anterior, la fórmula molecular de dicho piridilaldehído sustituido, piridona, cloruro de formilo-piridina, ácido fórmico-piridina y el aldehído graso o el aldehído aromático, cloruro de acilo, ácido carboxílico están definidos por R^8 - R^{10} y los valores de m de acuerdo con la reivindicación 1.

6. El procedimiento de síntesis de acuerdo con la reivindicación 5, que está caracterizado por que dicho agente reductor es hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, triacetilborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

35 7. Un catalizador quiral, que se obtiene mediante la reacción de complejación del compuesto de espiro-piridilamidofosfina quiral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y precursor de catalizador de iridio en el disolvente orgánico; seguido de 0,1-3 horas de reacción agitada bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa; o

40 que se obtiene por desolventización de la solución de reacción después de la reacción de complejación para obtener el complejo, que luego se redisuelve en el disolvente orgánico, se agita bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa durante 0,1-3 horas.

8. El catalizador quiral de acuerdo con la reivindicación 7, que está caracterizado por que dicho precursor de catalizador de iridio es $[Ir(cod)]Cl_2$ (cod=ciclooctadieno), $[Ir(cod)_2]BF_4$, $[Ir(cod)_2]PF_6$, $[Ir(cod)_2]SbF_6$ o $[Ir(cod)_2]OTf$.

45 9. El catalizador quiral de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que está caracterizado por que el disolvente orgánico es uno de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, tetrahidrofurano, tolueno, éter metil-terc-butílico, dioxano, DMF, DMSO, o cualquier mezcla de los mismos.

50 10. Un procedimiento para preparar un compuesto de alcohol quiral, que está caracterizado por que, en un disolvente orgánico, se añaden un compuesto carbonílico y un álcali a una solución de reacción que comprende el catalizador quiral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, y se hacen reaccionar mediante agitación bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa durante 0,1-24 horas para obtener el compuesto de alcohol quiral.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que está caracterizado por que, dicho compuesto carbonílico es arilalquilcetona, cetena o cetoéster.

12. El procedimiento para preparar un compuesto de alcohol quiral de acuerdo con la reivindicación 10, que está

caracterizado por las siguientes etapas:

- 5 1) se obtiene catalizador quirál hidrogenado mediante las 0,5-4 horas iniciales de reacción de complejación del compuesto de espiro-piridilamidofosfina quirál de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y precursor de catalizador de iridio en un disolvente orgánico a 25-120 °C, seguido de 0,1-3 horas de reacción agitada bajo la atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa; o
- se realiza la reacción de complejación entre el compuesto de espiro-piridilamidofosfina quirál y el precursor de catalizador de iridio en un disolvente orgánico durante 0,5-4 horas, luego se realiza la desolventización para obtener el complejo correspondiente que luego se somete a reacción bajo agitación en el disolvente orgánico bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa durante 0,1-3 horas, para obtener el catalizador quirál;
- 10 2) en un disolvente orgánico, se hace reaccionar la solución de reacción o sólido resultante mencionados anteriormente como catalizador con un compuesto carbonílico y un álcali añadidos mediante agitación bajo atmósfera de hidrógeno a la presión de 0,1-10 Mpa durante 0,1-24 horas para obtener los compuestos de alcohol quirales.
- 15 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, que está caracterizado por que dicho precursor de catalizador de iridio es $[\text{Ir}(\text{cod})]\text{Cl}_2$ (cod=ciclooctadieno), $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ o $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{OTf}$; y dicho compuesto carbonílico es arilalquilcetona, cetena o cetoéster.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, que está caracterizado por que dicho álcali es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de litio, trietilamina, tributilamina o N-metilmorfolina.
- 20 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, que está caracterizado por que el disolvente orgánico descrito en la etapa 1) y 2) es uno cualquiera de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, tetrahidrofurano, tolueno, éter metil-terc-butílico, dioxano, DMF, DMSO, o cualquier mezcla de los mismos.