

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 115**

51 Int. Cl.:

C07C 317/14 (2006.01)

C07C 409/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2013 PCT/EP2013/050189**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13104604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013 E 13700279 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2802561**

54 Título: **Imidodifosfatos quirales y sus derivados**

30 Prioridad:

10.01.2012 EP 12150663

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

27.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIST, BENJAMIN;
CORIC, ILIJA y
VELLALATH, SREEKUMAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 644 115 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

Imidodifosfatos quirales y sus derivados

5 La presente invención se refiere a los imidodifosfatos quirales, sus sales y complejos metálicos, así como sus derivados y su uso como catalizadores.

10 Muchas transformaciones químicas son catalizadas por ácidos de Brønsted. En la organocatálisis enantioselectiva, esta posibilidad de catálisis libre de metales, y en el caso de los ácidos quirales de Brønsted también enantioselectiva, es un campo de rápido crecimiento con aplicaciones crecientes. En este campo de organocatálisis se hace una distinción entre catalizadores de enlace de hidrógeno tales como tioureas y también derivados de TADDOL y BINOL y ácidos de Brønsted más fuertes tales como diésteres de ácido fosfórico y derivados de los mismos como se describe en EP 1623971. Se ha encontrado una amplia aplicación de los fosfatos voluminosos en la catálisis asimétrica, sin embargo, es desafiante modificar adicionalmente su entorno estérico porque, por ejemplo, los sustituyentes 3,3' en BINOL irradian lejos del sitio activo. Se han llevado a cabo esfuerzos sintéticos significativos por parte de varios grupos para diseñar estructuras alternativas que estrecharían el entorno quiral del ácido fosfórico tal como se discutió en Xu, F. et al. SPINOL-Derived Phosphoric Acids: Synthesis and Application in Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Imines. J. Org. Chem. 75, 8677-8680 (2010) y Coric, I., Müller, S. & List, B. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization. J. Am. Chem. Soc. 132, 17370-17373 (2010). Tetrahedron Letters Vol. 42, No. 32, páginas 5417-5419 (2001) describe un protocolo simple para la síntesis de ligandos quiralbidentados imidodifosfóricos de tetramida: aplicación en la alilación asimétrica libre de metales de aldehídos.

25 Aunque los campos de la catálisis química de Brønsted y la catálisis quiral dirigida con aniones han adquirido una amplia popularidad e importancia en los últimos años, numerosas transformaciones son todavía elusivas, en particular las reacciones de pequeños sustratos que no poseen grupos protectores estéricamente exigentes, grandes superficies planas/aromáticas o sustituyentes voluminosos son todavía extremadamente raros.

30 Además, las reacciones que incluyen sustratos o intermedios que carecen de interacciones espacialmente definidas tales como la unión de hidrógeno con el catalizador son muy limitadas. La razón de estas limitaciones, al menos en parte, es la incapacidad de los catalizadores ácidos Brønsted sintéticos actuales y sus correspondientes aniones de proporcionar microambientes quirales más variables y verdaderamente compactos.

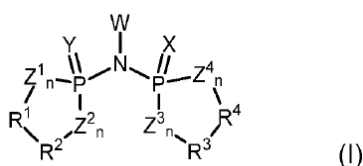
35 Por lo tanto, es deseable la preparación de catalizadores ácidos de Brønsted sintéticos que muestren un entorno estérico fácilmente ajustable, así como el potencial para un microambiente quiral estéricamente muy exigente alrededor de su sitio activo.

40 La presente invención proporciona tales nuevos catalizadores ácidos de Brønsted por medio de nuevos imidodifosfatos quirales, un procedimiento simple para preparar imidodifosfatos quirales y también su uso en la catálisis.

45 En el campo de la catálisis promovida por bases de Lewis, el sistema de ligando de tetramida imidodifosfórico como unidad catalítica ha sido descrito por Hellwig et al. en Tetrahedron Letters 42 (2001), pág. 5417-19. Se ha descrito que dicho sistema catalítico es útil para la alilación de aldehídos con triclorosilano en una catálisis promovida por solamente una base de Lewis. Dichas estructuras de ligando no mostraron poseer propiedades beneficiosas, tales como una enantioselectividad mejorada, en comparación con otros catalizadores de base de Lewis. Dichos sistemas catalíticos de base de Lewis no pueden promover reacciones catalizadas con ácido de Brønsted y reacciones dirigidas por quiralidad aniónica y, por lo tanto, tienen un valor limitado para una serie de reacciones catalíticas para las que es adecuado el sistema catalítico específico de la presente invención.

50 Los imidodifosfatos cíclicos desconocidos de acuerdo con la presente invención y sus derivados sustituidos se pueden clasificar como ácidos de Brønsted fuertes. Las bases conjugadas de los imidodifosfatos son igualmente adecuadas como aniones quirales en catálisis enantioselectiva.

55 Por lo tanto, la presente invención proporciona imidodifosfatos quirales y derivados de los mismos que tienen la fórmula general (I)



60 en la que:

X e Y pueden ser, independientemente el uno del otro, iguales o diferentes y representan O, S, Se y NR^N,
Z1 a Z4 representan O,
n significa 0 ó 1,

5 W se selecciona de hidrógeno, halógeno, un metal seleccionado de Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U, un grupo orgánico
cатиónico o un silicio sustituido tal como -SiR^IR^{II}R^{III}, en el que R^I, R^{II} y R^{III} pueden ser iguales o diferentes y cada
uno representa hidrógeno, halógeno, cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena
10 ramificada, que opcionalmente tienen uno o más enlaces insaturados tales como alquilo-C₁-C₂₀, alquenilo-C₂-
C₂₀ o alquinilo-C₂-C₂₀ heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y formas parcialmente areno-
hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆), estando cada hidrocarburo
opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos
15 alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como
alquilo-C₁-C₂₀, alquenilo-C₂-C₂₀ o alquinilo-C₂-C₂₀, heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y
formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆) o un
heterosustituido,

R¹ a R⁴ pueden ser, independientemente uno de otro, iguales o diferentes y puede estar cada uno de ellos
opcionalmente sustituido con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o
heteroaromáticos, con lo que R¹ y R² forman un sistema de anillo con Z¹ y Z² y R³ y R⁴ forman un sistema de
20 anillos con Z³ y Z⁴, respectivamente, y

R^N se puede seleccionar de hidrógeno, cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena
ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como alquilo-C₁-C₂₀, alquenilo-C₂-C₂₀ o
alquinilo-C₂-C₂₀, heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y formas parcialmente areno-
25 hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆), estando cada hidrocarburo
opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos
alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como
alquilo-C₁-C₂₀, alquenilo-C₂-C₂₀ o alquinilo-C₂-C₂₀, heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y
formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆) o
30 heterosustituyentes,

incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y sus derivados.

Los inventores han descubierto que mediante la formación de dos sistemas de anillo alrededor de la porción
imidodifosfato del compuesto quiral, el sitio catalítico del mismo puede protegerse y es perfectamente adecuado
35 para reacciones catalíticas altamente selectivas.

En lo que sigue, debe entenderse que la fórmula (I) anterior comprende sus formas tautoméricas representadas
por las fórmulas (Ia) o (Ib)



40 en las que X, Y, Z¹ a Z⁴, n, W, R¹ a R⁴ y R^N tienen el significado definido anteriormente. En lo que sigue, debe
entenderse que cualquiera de las fórmulas (II), (III), (IV) y (V) siguientes comprende sus respectivas formas
tautoméricas representadas por la fórmula (Ia) o fórmula (Ib). En el contexto de esta invención, W es un
sustituyente que es capaz de formar un enlace iónico con la porción imidodifosfato. A este respecto, se entiende
45 que las formas tautoméricas así como los enlaces polarizados W⁺-N⁻ están cubiertos por dicha definición.

En la presente solicitud, debe entenderse que la expresión "imidodifosfatos" comprende derivados de los
mismos, en los que uno o más de los átomos de oxígeno de la porción imidodifosfato se reemplaza por S, Se,
NR^N como se ha definido anteriormente.

50 En la fórmula (I) anterior y en las posteriores fórmulas derivadas, debe entenderse que cualquier forma
tautomérica de los imidodifosfatos quirales de la invención, así como cualquier forma cargada de los mismos,
incluyendo cualquier forma aniónica, está comprendida por la representación de dicha fórmula. También debe
entenderse que los imidodifosfatos podrían poseer una quiralidad inherente incluso si todos los grupos R¹ a R⁴
55 son grupos aquirales.

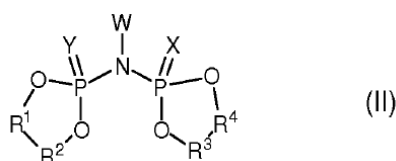
En las fórmulas (I) anteriores, R¹ a R⁴ pueden seleccionarse cada uno de cadenas lineales C₁ a C₂₀,
hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados
tal como alquilo-C₁-C₂₀, alquenilo-C₂-C₂₀ o alquinilo-C₂-C₂₀, heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆

5 a C₂₀ y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆), estando cada hidrocarburo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como alquilo-C₁-C₂₀, alqueno-C₂-C₂₀ o alquino-C₂-C₂₀, o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆) o heterosustituyentes.

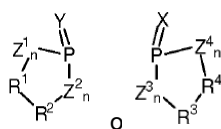
10 La expresión "formas parcialmente areno-hidrogenadas del mismo" debe entenderse que en el caso de que la estructura aromática comprenda más de un ciclo aromático tal como para el naftaleno, al menos un ciclo aromático, un ciclo aromático restante, podría ser parcialmente o completamente hidrogenado.

La forma aniónica puede complementarse con cualquier catión para formar una pareja de iones.

15 En una realización de las fórmulas (I) anteriores, Z¹ a Z⁴ representan O, n es 1 y las otras definiciones son como se han dado antes para la fórmula (I), como se representa por la fórmula (II):

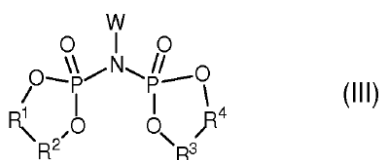


20 En dichas fórmulas (I) y (II), la porción



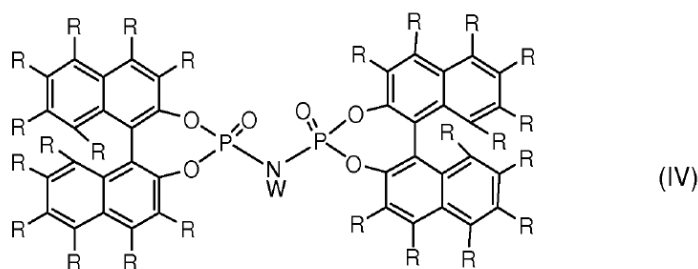
25 podría ser una estructura de anillo de cinco a diez miembros de (R¹, R², Z¹, Z² y -PY-) o (R³, R⁴, Z³, Z⁴ y -PX-), respectivamente.

En una realización de los compuestos de fórmula (II), X e Y representan O y las otras definiciones son como se han dado antes para las fórmulas (I), como se representa por la fórmula (III):



30 En dicha fórmula (III), al menos uno de entre (R¹ y R²) y (R³ y R⁴) puede formar una estructura de anillo derivada de una estructura aromática con enlaces tal como bifenilo opcionalmente sustituido, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-binaftaleno, 1,1'-biantraceno, 1,1-bifenantreno, así como las formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como 8H-BINOL, estando cada uno de dichos sistemas de anillos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre heterosustituyentes, cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como alquilo-C₁-C₂₀, alqueno-C₂-C₂₀ o alquino-C₂-C₂₀, heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆), estando cada hidrocarburo opcionalmente sustituido por uno o más heterosustituyentes. En dicha fórmula (III), la estructura de anillo formada por (R¹ y R²) o (R³ y R⁴) puede ser igual o diferente.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden representar por la fórmula (IV):



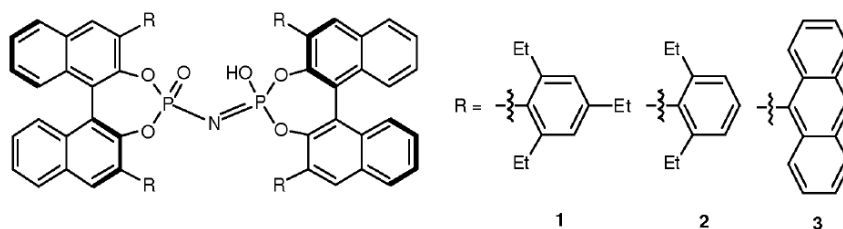
En dicha fórmula (IV), el sustituyente R puede ser igual o diferente en cada posición y cada uno puede representar hidrógeno, un heterosustituyente, cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como alquilo-C₁-C₂₀, alqueno-C₂-C₂₀ o alquino-C₂-C₂₀, heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆), estando cada hidrocarburo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de cadenas lineales C₁ a C₂₀, hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como alquilo-C₁-C₂₀, alqueno-C₂-C₂₀ o alquino-C₂-C₂₀, heterocicloalquilo-C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo-(C₁-C₆), heteroaril-alquilo-(C₁-C₆) o heterosustituyentes.

En dicha fórmula (IV), W se define como se ha descrito antes para la fórmula (I).

Los sustituyentes en la estructura anular próxima al enlace -Z-P-, tales como el enlace -O-P-, son preferiblemente grupos voluminosos y pueden seleccionarse de entre las definiciones de R^N o heterosustituyentes.

Básicamente, todos los grupos quirales son posibles como grupos quirales para los compuestos de la invención. Si el otro grupo en cada caso no es quiral, los grupos R¹ a R⁴ son cualquier grupo orgánico que puede ser saturado o insaturado, lineal, cíclico o heterocíclico, aromático y/o heteroaromático.

A continuación se muestran tres ejemplos de dicho compuesto que tiene la fórmula (IV):



En la síntesis orgánica, particularmente en la síntesis de compuestos activos farmacéuticos, los compuestos quirales se usan frecuentemente como catalizadores con el fin de obtener el producto deseado con una alta pureza enantiomérica o pureza diastereomérica.

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención son bien adecuados como catalizadores para la síntesis enantioselectiva. En este caso, funcionan como ácidos de Brønsted quiral o sus bases conjugadas como aniones quirales en catálisis enantioselectiva dirigida por contraiones.

Las siguientes definiciones para los grupos individuales R, R^N y R¹ a R⁴ se aplican igualmente como sigue.

Un heterosustituyente según se define de acuerdo con la invención puede seleccionarse entre OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₃H, un grupo monohalogenometilo, un grupo dihalogenometilo, un grupo trihalogenometilo, CF(CF₃)₂, SF₅, amina unida a través del átomo de N, -O-alquilo(alcoxi), -O-arilo, -O-SiR^S₃, S-R^S, S(O)-R^S, S(O)₂-R^S, COOH, CO₂-R^S, amida, unida a través del átomo de C o N, grupo formilo, C(O)-R^S, COOM, donde M puede ser un metal tal como Na o K. R^S puede ser, independientemente el uno del otro, iguales o diferentes y puede ser cada uno un grupo alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, cada uno de los cuales opcionalmente está sustituido adicionalmente con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos.

Los hidrocarburos alifáticos que incluyen alquilo, alqueno y alquino pueden comprender hidrocarburos de cadena lineal, ramificados y cíclicos.

Heteroalifático es un hidrocarburo que incluye alquilo, alqueno y alquino que puede comprender hidrocarburos de cadena lineal, ramificados y cíclicos con uno o más átomos de carbono sustituidos con un heteroátomo.

Con más detalle, alquilo-C₁-C₂₀ puede ser de cadena lineal o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono. Alquilo puede ser alquilo-C₁-C₆, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, también pentilo, 1-, 2- ó 3-metilpropilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos son trifluorometilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroetilo.

El cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Alquenilo puede ser alquenilo C₂-C₂₀. El alquinilo puede ser alquinilo C₂-C₂₀.

Dichos grupos alquenilo o alquinilo insaturados se pueden usar para unir los compuestos de la invención a un vehículo tal como un polímero para servir como catalizador inmovilizado.

El halógeno es F, Cl, Br o I.

Alcoxi es preferiblemente alcoxi C₂-C₁₀ tal como metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi, etc.

Heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S es preferiblemente 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-ilo, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, 4-, -5-, -6-, -7- ó -8-quinolilo, 1, 2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, 6-, -7- ó -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo.

Opcionalmente sustituido, significa no sustituido o monosustituido, disustituido, trisustituido, tetrasustituido, pentasustituido o sustituido adicionalmente para cada hidrógeno en el hidrocarburo.

Arilo puede ser fenilo, naftilo o bifenilo.

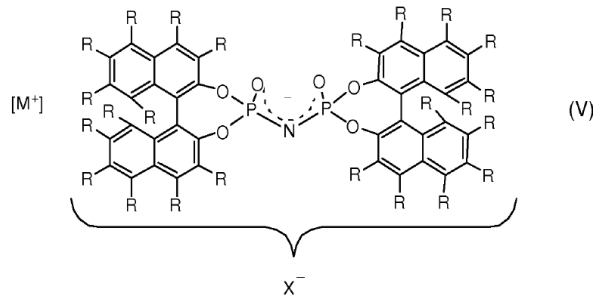
Arilalquilo puede ser bencilo.

Heteroarilo que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S es preferiblemente 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, también preferiblemente 1,2,3-triazol-1- ó 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, 3- ó 5-ilo, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó 5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó 5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ó 5-ilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 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-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxacinilo, también preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxano -6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

En una realización preferida de la presente invención, como se muestra por ejemplo en la fórmula (IV), al menos uno de R proximal al enlace -OP- no es hidrógeno y puede seleccionarse entre metilo, etilo, isopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, fenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 2-isopropilfenilo, 5-metil-2-isopropilfenilo, mesitilo, 9-fenantrilo, 9-antraceno, ferroceno, N-(perfluorofenil)acetamida, N-(4-clorofenil)acetamida, N-(naftalen-1-il)acetamida, N-benzhidrilacetamida, N-(2,6-diisopropilfenil)1-antraceno, coranuleno, porfirina, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 3,5-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, fenildimetilsililo, metildifenilsililo, tris-mesitil-sililo, trifenilsililo, 4-nitrofenilo y 2,6-metil-4-butilfenilo, trifluorometilo, perfluoroalquilos (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 y también cloruro, yoduro, fluoruro, COOH, B(OH)₂, B(alquilo)₂, B(pinacol), BF₃X donde X = Na o K, OTf. Los otros grupos son preferiblemente hidrógeno.

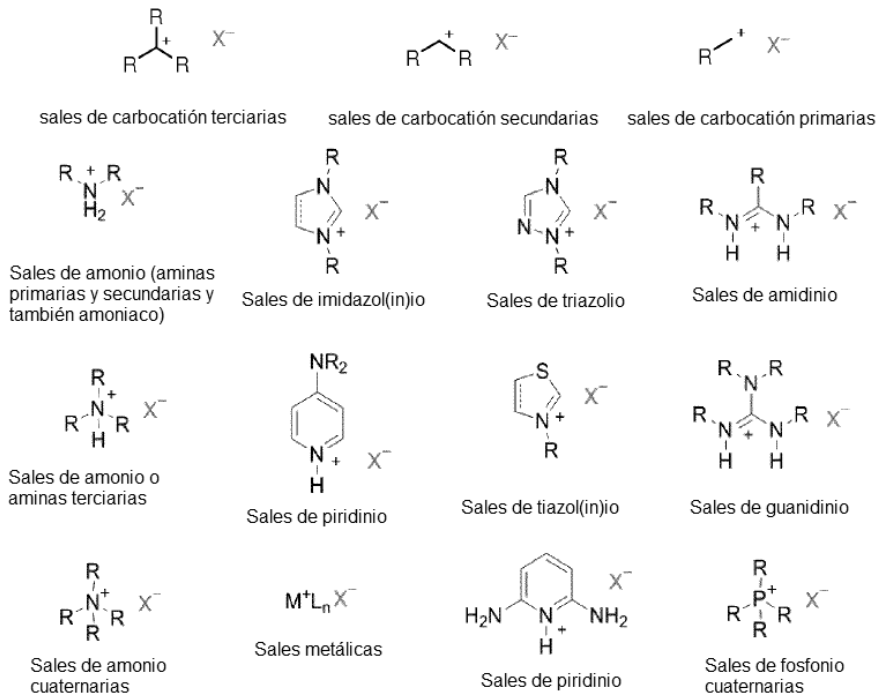
Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en etapas del procedimiento que son bien conocidas por los expertos en la técnica en sales orgánicas, sales metálicas o complejos metálicos. En una realización posible, los imidodifosfatos se hacen reaccionar con una sal metálica apropiada, por ejemplo con el carbonato del metal apropiado. Ejemplos de sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos se muestran en el Esquema 1 siguiente para la fórmula (V):

Esquema 1: Ejemplos generales de sales metálicas y complejos metálicos de los imidodifosfatos V.

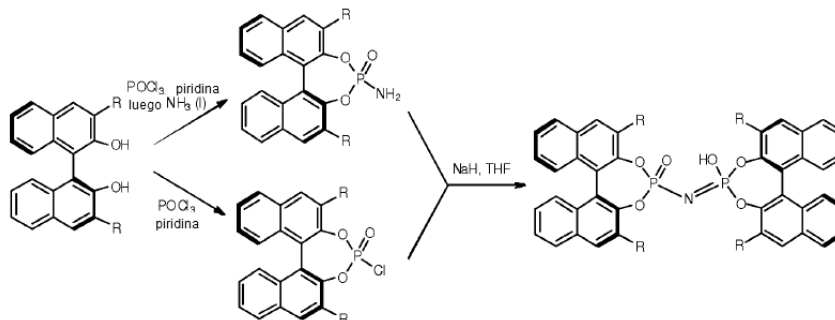


En el Esquema 1, cualquier metal o cationes orgánicos, por ejemplo, iones de amonio terciarios, pueden representarse por M. Aunque los compuestos se muestran como sales en el esquema 1, no se conoce la estructura precisa con metales; también pueden tener la estructura de complejos metálicos. Por lo tanto, las sales metálicas o complejos metálicos de formulación se utilizan para los propósitos de la presente invención. Los compuestos metálicos no están restringidos a compuestos o complejos metálicos particulares. Los compuestos de metal adecuados 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, U.

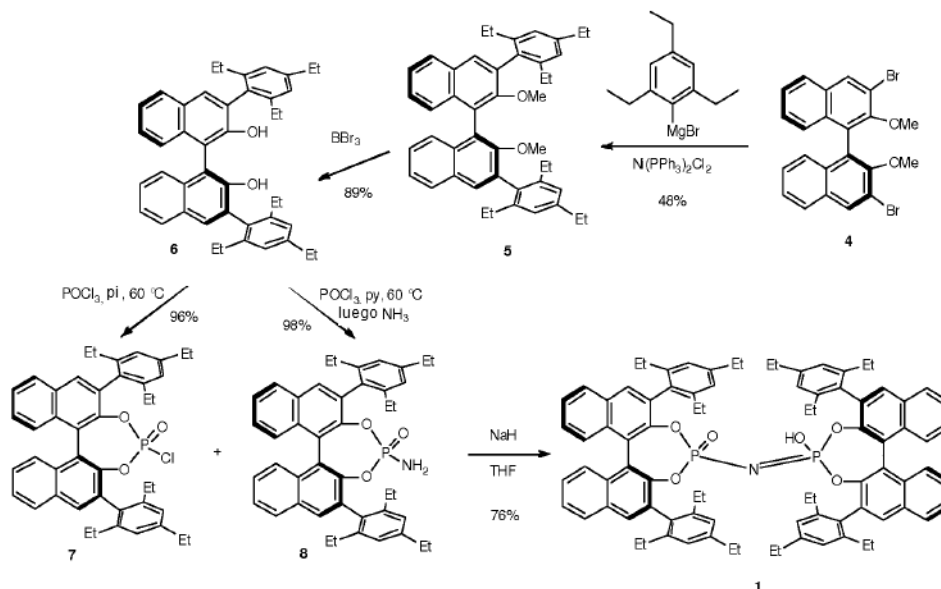
Esquema 2: Ejemplos de posibles cationes M^+X^-



Los imidodifosfatos de la invención y sus sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos se pueden preparar de acuerdo con un ejemplo de ruta de reacción mostrada para imido-di-(BINOL-fosfato):



más específicamente para el derivado con R = trietilfenilo:

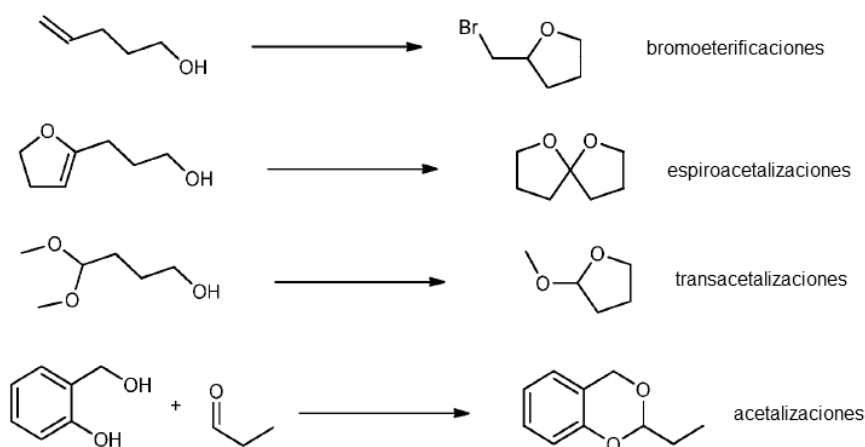


5 Uso como catalizadores

Los imidodifosfatos de la invención y sus sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos son particularmente adecuados como catalizadores de ácido de Brønsted quirales fuertes o catalizadores de ácidos de Lewis quirales para muchas reacciones, en particular para la activación de cetonas, aldehídos, alquenos, iminas, éteres enol, éteres, alquinos y acetales.

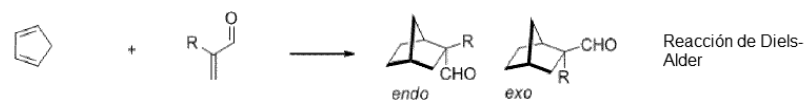
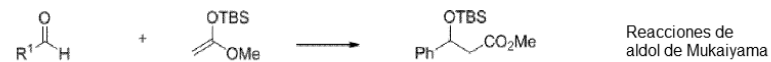
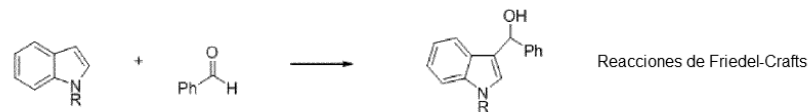
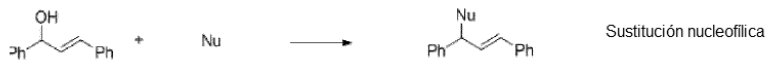
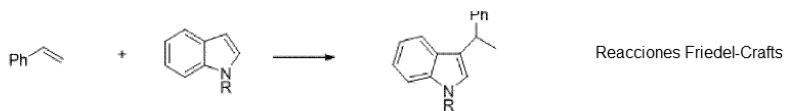
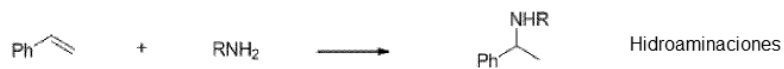
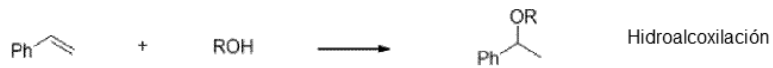
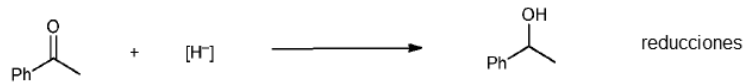
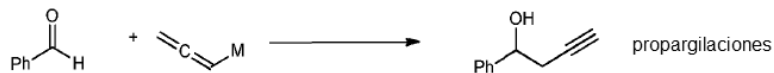
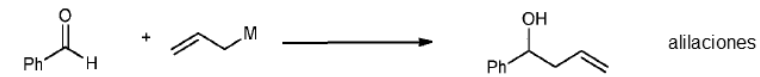
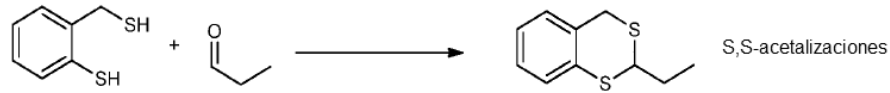
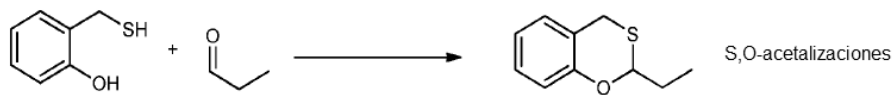
10

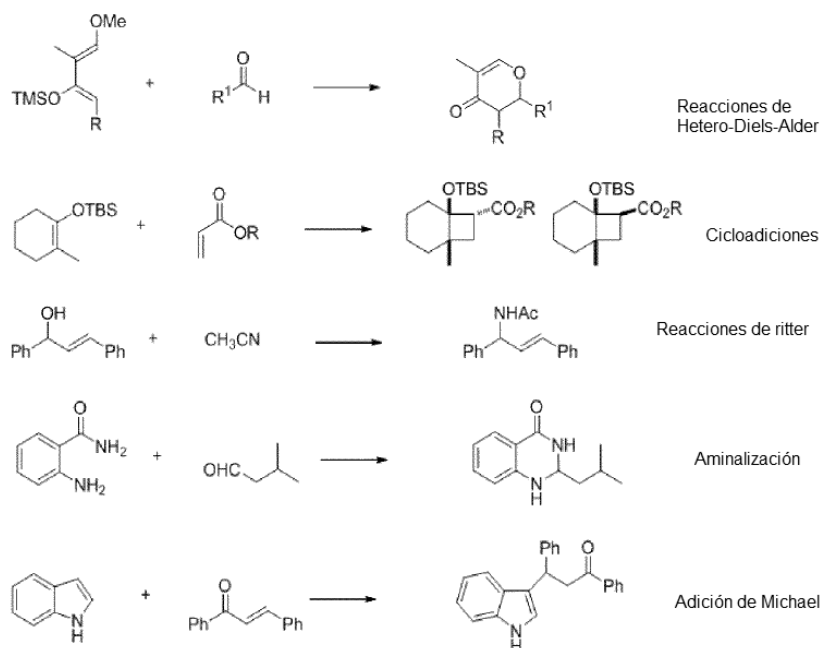
Las reacciones en las que los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar como catalizadores incluyen reacciones tales como reacciones de aldol, reacciones de aldol vinílico, reacciones de aldol de Mukaiyama, reacciones de aldol de Mukaiyama vinílicas, reacciones de Mukaiyama-Michael, adiciones de Michael, reacciones de Mannich, adiciones de TMS-CN sobre aldehídos y cetonas, esterificaciones, 15 eterificaciones, reordenamientos de pinacol, así como acetalizaciones, transacetalización, espiroacetalización y reacciones relacionadas, cicloadiciones, hidroaminaciones, hidroalcoxilación, hidrataciones, haloalcoxilación, haloaminación, activaciones de olefinas en general, reacciones de Friedel-Crafts, aberturas de epóxido, reacciones de Ritter, sustituciones nucleofílicas de alcoholes, aberturas de anillo asimétrico, reducciones 20 asimétricas, hidrogenaciones de transferencia, adiciones de alquinos, alilaciones, propargilaciones, reducciones, epoxidaciones, metátesis de olefinas, isomerizaciones, catálisis de iminio y catálisis de enamina como se ejemplifica en los siguientes esquemas de reacción.



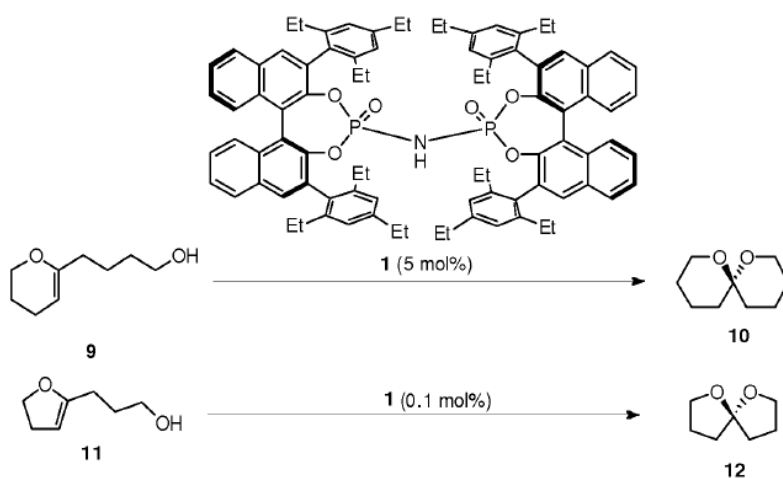
25

ES 2 644 115 T3





5 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar para preparar una clase de compuestos espiroacetales. Los inventores se dirigieron a espiroacetalizaciones de éteres de hidroxenol fácilmente disponibles catalizados por el ácido quiral Brønsted de la invención como se muestra en los siguientes esquemas de reacción:



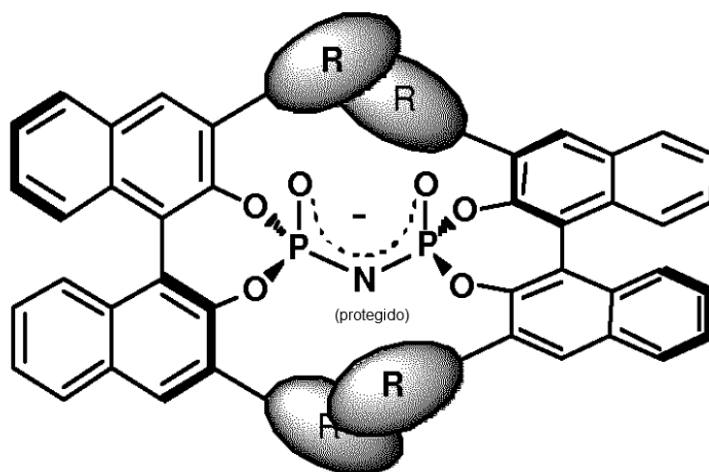
10 El uso del catalizador 1 de la invención conduce a la primera reacción de espiroacetización catalítica altamente enantioselectiva para obtener (S)-oleano 10 a partir del alcohol 9 con una excelente relación enantiomérica de 98:2. El enantiómero (R) de oleano se obtuvo fácilmente usando el enantiómero del catalizador. El compuesto 12 se obtuvo a partir del alcohol 11 en condiciones similares también con una excelente relación enantiomérica de 97:3. El catalizador de ácido imidodifosfórico 1 demostró ser bastante general y se obtuvieron otros espiroacetales pequeños con alta enantioselectividad. Por consiguiente, la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención para preparar espiroacetales.

15

Como puede verse a partir de lo anterior, los inventores han diseñado una nueva clase de ácidos de Brønsted, en particular empleando un anión imidodifosfato simétrico en C₂. En principio, dicha porción de imidodifosfato simétrico en C₂ tiene dos sitios básicos de Brønsted distintos, O y N. El ácido correspondiente debe tener un posicionamiento relativo flexible de pares ácido/básico debido a la rotación P-N libre. Sin embargo, el diseño del catalizador del inventor tenía como objetivo restringir la porción imidodifosfato a una única conformación O,O-syn preferiblemente entre dos subunidades BINOL idénticas con sustituyentes voluminosos 3,3'. Los inventores han encontrado que la inclusión de dos subunidades BINOL resultará en su entrelazado debido a los sustituyentes 3,3'- estéricamente exigentes tal como se muestra aquí:

20

25



5 Como consecuencia directa, las subunidades BINOL son incapaces de girar libremente y la estructura molecular resultante posee una rigidez muy alta. Es importante destacar que tal disposición también dio como resultado el bloqueo estérico del sitio N básico Brønsted alternativo no deseado. Como las dos subunidades BINOL son idénticas, el anión es simétrico en C_2 , y tiene por lo tanto solamente un único tipo de sitio básico de Brønsted catalíticamente relevante. Por consiguiente, el ácido Brønsted correspondiente posee un único par ácido/base bifuncional catalíticamente activo con una geometría fija. El entrelazamiento de las subunidades BINOL podría en principio también resultar en el bloqueo conformacional de la porción imidodifosfato en la conformación O,O-anti para proporcionar el O,O-anti-atropisómero. Sin embargo, los inventores descubrieron que la formación del correspondiente O,O-anti-atropisómero se verá desfavorecido con voluminosos sustituyentes 3,3' en su estructura debido a razones estéricas.

15 Por tanto, los inventores han mostrado que los ácidos de Brønsted con demanda estérica extrema y bolsillos quirales reminiscentes a los encontrados en las enzimas pueden superar limitaciones y resolver un problema importante en la síntesis orgánica. De acuerdo con la invención, los conceptos como se describen abren la puerta para el desarrollo de reacciones asimétricas que incluyen moléculas pequeñas y/o unidas libremente, y serán ampliamente aplicables.

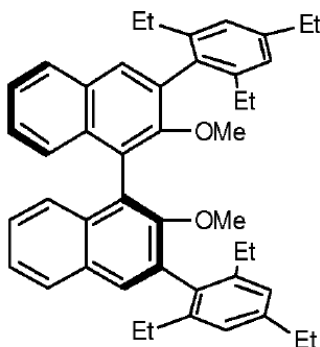
20 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

25 Preparación del catalizador

Síntesis de ácidos imidodifosfóricos 1

30 (S)-2,2'-dimetoxi-3,3'-bis(2,4,6-trietilfenil)-1,1'-binaftaleno (5)

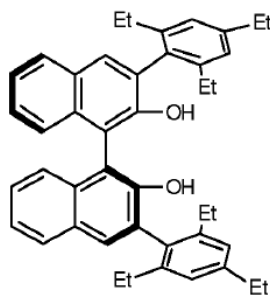


35 A virutas de magnesio (583 mg, 24 mmol) activadas con 1,2-dibromoetano en éter dietílico (4 ml), se añadieron alternativamente durante 30 min., 2-bromo-1,3,5-trietilbenzoceno (3,86 g, 16 mmol) y éter dietílico (20 ml). Después de la adición completa, la mezcla se sometió a reflujo (calentamiento con baño de aceite) durante 21 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se añadió a una mezcla de (S)-3,3'-dibromo-2,2'-

dimetoxi-1,1'-binaftaleno (4, 1,89 g, 4,0 mmol) y Ni PPh₃)₂Cl₂ (393 mg, 0,60 mmol) en éter dietílico anhidro (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 28 h, se enfrió a temperatura ambiente, se trató cuidadosamente con solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 ml) y agua (40 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml, 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/hexano al 10-15% como eluyente produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,22 g, 48%).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,70 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 2,51 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 7,06 (m, 2H), 2,46 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 155,0, 144,0, 142,9, 142,8, 134,9, 134,4, 134,2, 131,4, 130,8, 128,3, 126,4, 125,9, 125,4 (2C), 125,3, 125,0, 60,1, 29,1, 27,4, 27,3, 15,8, 15,6, 15,4; HRMS (ESI+) (m/z): [M+Na] calc. para C₄₆H₅₀O₂Na, 657,3703; encontrado, 657,3708.

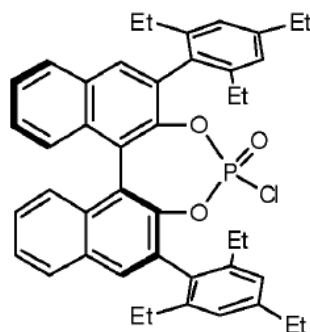
(S)-3,3'-bis(2,4,6-trietilfenil)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (6)



Se añadió gota a gota una solución 1 M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (7,56 ml, 7,56 mmol) a la solución de (S)-5 (1,20 g, 1,89 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0 °C bajo argón. Después de 40 h a temperatura ambiente, la solución se enfrió a 0°C, se añadió cuidadosamente agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/hexano al 20% como eluyente, proporcionando el compuesto del título como un sólido incoloro (1,02 g, 89%).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 2,70 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 2,57-2,31 (m, 8H), 1,30 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 150,9, 145,0, 143,9, 143,8, 133,9, 132,2, 131,5, 129,6, 129,4, 128,7, 127,1, 126,2, 124,6, 124,2, 113,5, 29,1, 27,37, 27,36, 15,7, 15,6, 15,5 (+1 C aromático, superpuesto); HRMS (ESI+) (m/z): [M+Na] calc. para C₄₄H₄₆O₂Na, 629,3390; encontrado, 629,3387.

4-óxido de (S)-4-cloro-2,6-bis(2,4,6-trietilfenil)dinafto[2,1-d: 1',2'- f][1,3,2]-dioxafosfepina (7)

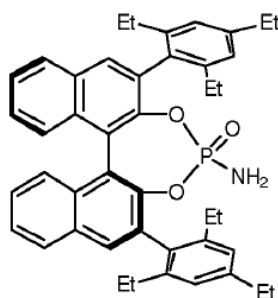


A una solución de (S)-6 (553 mg, 0,912 mmol) en piridina (3 ml) bajo argón se añadió POCl₃ (255 μl, 420 mg, 2,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas y después se concentró a sequedad bajo vacío. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (10 g) usando CH₂Cl₂ como eluyente produciendo el compuesto del título como un sólido incoloro (604 mg, 96%).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,11-7,12 (m, 2H, dos dobletes solapados con J pequeña) 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,74-2,69 (m, 4H), 2,55-2,29 (m, 8H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H, solapada), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H, solapada), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H, solapado), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H, solapado); ¹³C

RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 145,3 (d, J_{C-P} = 11,1 Hz), 145,2 (d, J_{C-P} = 9,1 Hz), 144,9, 144,6, 143,6, 143,3, 142,9, 142,8, 132,53, 132,49, 132,46, 132,44, 132,2, 132,0, 131,91, 131,90, 131,79, 131,77, 131,73, 128,8, 127,5, 127,3, 127,2, 126,8, 125,9, 125,5, 125,4, 125,0, 122,54 (d, J_{C-P} = 2,5 Hz), 122,48 (d, J_{C-P} = 2,8 Hz), 29,14, 19,12, 27,8, 27,3, 27,18, 27,15, 16,3, 15,57, 15,55, 15,49, 15,1, 14,9 (incluyendo picos adicionales debido al acoplamiento ¹³C-³¹P no asignado, algunas señales se solapan); ³¹P-RMN (162 MHz, CD₂Cl₂): δ 8,26 (s); HRMS (ESI+) (m/z): [M+Na] calc. para C₄₄H₄₄O₃ClPNa, 709,2609; encontrado, 709,2606.

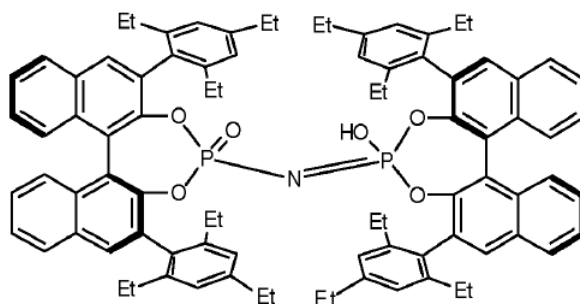
4-óxido de (S)-4-amino-2,6bis(2,4,6trietilfenil)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (8)



A una solución de (S) - 6 (464 mg, 0,764 mmol) en piridina (3 ml) bajo argón se añadió POCl₃ (214 ml, 351 mg, 2,29 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h a 60°C, la mezcla se enfrió a -78°C y se condensó gas amoníaco anhidro en el matraz de reacción (aproximadamente 10 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad bajo vacío. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (10 g) usando CH₂Cl₂ como el eluyente dando el compuesto del título como un sólido incoloro (500 mg, 98%).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,99-7,94 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,74-2,63 (m, 6H), 2,58-2,28 (m, 8H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H, solapado), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H, solapado), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H, solapado), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H, solapada); 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H, solapado); ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 145,9 (d, J_{C-P} = 10,7 Hz), 145,2 (d, J_{C-P} = 8,1 Hz), 144,7, 144,2, 143,8, 143,6, 142,8, 142,1, 133,1, 132,88, 132,85, 132,68, 132,64, 132,61, 132,5, 132,41, 132,38, 131,7, 131,6, 128,7, 128,6, 127,4, 127,3, 126,8, 126,7, 126,2, 126,1, 125,8, 125,6, 125,3, 124,8, 122,8 (d, J_{C-P} = 2,0 Hz), 122,5 (d, J_{C-P} = 2,0 Hz), 29,1 (2C), 27,8, 27,3, 27,21, 27,17, 16,5, 15,53, 15,51, 15,4, 15,2, 14,9 (incluyendo picos adicionales debido al acoplamiento ¹³C-³¹P no asignado, algunas señales se solapan); ³¹P-RMN (162 MHz, CD₂Cl₂): δ 13,20 (s); HRMS (ESI +) (m/z): [M+Na] calculado para C₄₄H₄₆NO₃PNa, 690,3108; encontrado, 690,3114.

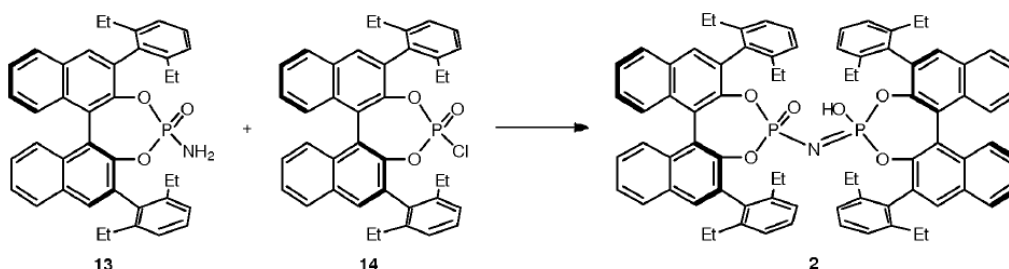
Ácido O,O-syn-imidifosfórico 1



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 84 mg, 2,1 mmol) a una solución de (S)-8 (464 mg, 0,764 mmol) y (S)-7 (577 mg, 0,84 mmol) en THF (5 ml) bajo argón a temperatura ambiente. Después de 14 h a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de HCl al 10% (10 ml) y DCM (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio (actividad I) usando CH₂Cl₂/hexano 20-100% seguido por EtOAc/DCM al 2-8% como los eluyentes proporcionando un sólido incoloro. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se agitó con HCl acuoso 3 N (10 ml) durante 4 h. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl acuoso 3 N (10 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (695 mg, 76%).

¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1H), 6,863 (s, 1H), 6,856 (s, 1H), 6,61 (s ancho, 1,8H, H ácido + H₂O), 6,39 (s, 1 H), 2,65-2,50 (m, 4H), 2,32-2,12 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H, solapado), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H, solapado), 1,17-1,10 (m, 1H, solapado), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ¹³C-RMN (125 MHz, CD₂Cl₂): δ 146,4, 145,8, 144,2, 144,0, 143,8, 143,5, 143,4, 142,5, 133,1, 133,0, 132,94, 132,86, 132,82, 132,5, 132,4, 132,1, 131,6, , 128,5, 127,6, 127,1, 126,5, 126,4, 125,9, 125,7, 125,6, 125,4, 124,72, 124,70, 122,7, 122,2, 29,0, 28,9, 27,28, 27,25, 26,99, 26,97, 15,85 (2C), 15,77, 15,3, 15,2, 14,9; ³¹P-RMN (202 MHz, CD₂Cl₂): δ 4,94 (s); HRMS (ESI-) (m/z): [M-H] calc. para C₈₈H₈₈NO₆P₂, 1316,60292; encontrado, 1316.6096.

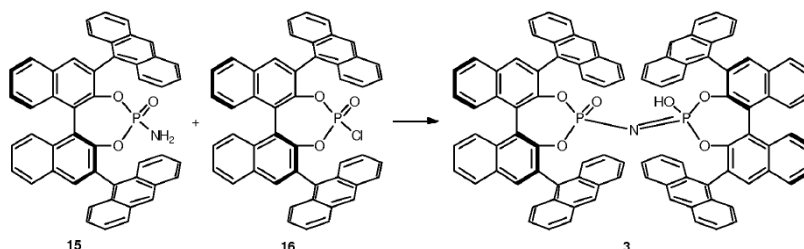
Ácido O,O-syn-imidodifosfórico 2



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 13,7 mg, 0,34 mmol) a una solución de (S)-13 (70 mg, 0,114 mmol) y (S)-14 (114 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml) bajo argón a temperatura ambiente. Después de 2,5 días a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla una solución acuosa de HCl al 10% (5 ml) y DCM (5 ml), que se agitó durante 4 h. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio (actividad I) usando 0-12% EtOAc/DCM como eluyente dando un sólido incoloro. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó con HCl acuoso 3N (10 ml) durante 4 h. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (76 mg, 61%).

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆): δ 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,6, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33-2,07 (m, 12H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 0,01 (t, J = 7,5 Hz, 6H); ¹³C-RMN (125 MHz, acetona-d₆): δ 146,7, 146,4, 144,0, 143,6, 143,3, 142,7, 136,1, 136,0, 133,5, 133,1, 133,0, 132,8, 132,5, 132,0, 131,7, 129,2, 129,1, 128,6, 128,5, 127,5, 127,3, 127,1, 127,1, 126,8, 126,5, 126,4, 125,9, 125,5, 125,3, 123,2, 122,8, 28,0, 27,7, 27,4, 27,3, 15,8, 15,4, 15,3, 14,9; ³¹P-RMN (202 MHz, acetona -d₆): δ 5,73 (s); HRMS (ESI-) (m/z):[M-H] calculado para C₈₀H₇₂NO₆P₂, 1204,4840; encontrado, 1204,4846.

Ácido O,O-syn-imidodifosfórico 3

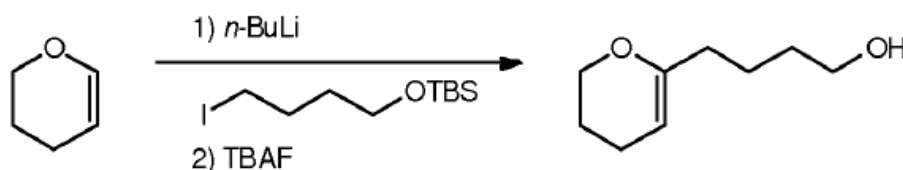


Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 24 mg, 0,60 mmol) a una solución de (S)-15 (140 mg, 0,20 mmol) y (S)-16 (173 mg, 0,24 mmol) en THF (2 ml) bajo argón a temperatura ambiente. Después de 4 días a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-4% de EtOAc/DCM como eluyente dando un sólido incoloro. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con HCl acuoso 3 N (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillento (101 mg, 37%).

^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,21 (s, 2H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,91 (s, 2H), 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,74-7,64 (m, 14H), 7,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 6H), 7,11-7,10 (m, 4H), 6,91-6,87 (m, 2H), 5,87 (t, $J = 7,4$ Hz, m), 5,59-5,56 (m, 2H), 5,15 (s ancho, 2,43H, H ácido + H_2O); ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 146,5, 146,4, 146,4, 146,1, 146,1, 146,0, 133,9, 133,1, 133,0, 132,8, 131,9, 131,4, 131,2, 131,1, 131,0, 131,0, 130,8, 130,7, 130,4, 130,3, 130,2, 130,2, 130,0, 129,0, 129,0, 128,8, 128,7, 128,5, 128,1, 127,5, 127,4, 127,3, 127,2, 127,1, 127,1, 126,8, 126,6, 126,2, 126,1, 125,5, 125,4, 125,2, 125,1, 124,4, 124,2, 124,0, 124,0, 122,5; ^{31}P -RMN (202 MHz, CD_2Cl_2): δ 13,74 (s); HRMS (ESI-) (m/z): [M-H] calc. para $\text{C}_{96}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{P}_2$, 1380,3588; encontrado, 1380,3584.

10 Preparación del sustrato

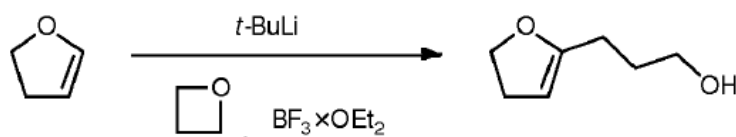
4-(3,4-Dihidro-2H-pirano-6-il)butan-1-ol (9)



15 Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (2 ml, 5 mmol) a una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano (457 μl , 420 mg, 5 mmol) en THF (2 ml) a 0°C bajo atmósfera de argón. Después de agitar a 50°C durante 1 h, la mezcla se enfrió a -10°C . Se añadió a la mezcla a -10°C una solución de (4-yodobutoxi) dimetilsilano de terc-butilo (5 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y óxido de aluminio (5 g, actividad III) usando hexano como eluyente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (6 mmol, 6 ml) durante 1 h 45 min. La mezcla se diluyó después con hexano (10 ml) y se filtró a través de celite y óxido de aluminio (5 g, actividad III) usando Et_2O como eluyente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio (actividad III) utilizando EtOAc al 10%/hexano como eluyente, dando un aceite incoloro, 349 mg, 45%.

20 ^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 4,45 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H), 0,69 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H); ^{13}C -RMN (125 MHz, C_6D_6): δ 154,8, 95,3, 66,0, 62,6, 34,6, 32,6, 23,7, 22,8, 20,6; HRMS (EI (FE)) (m/z): [M] calc. para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$, 156,1150; encontrado, 156,1149.

30 3-(4,5-Dihidrofuran-2-il)propan-1-ol (11)



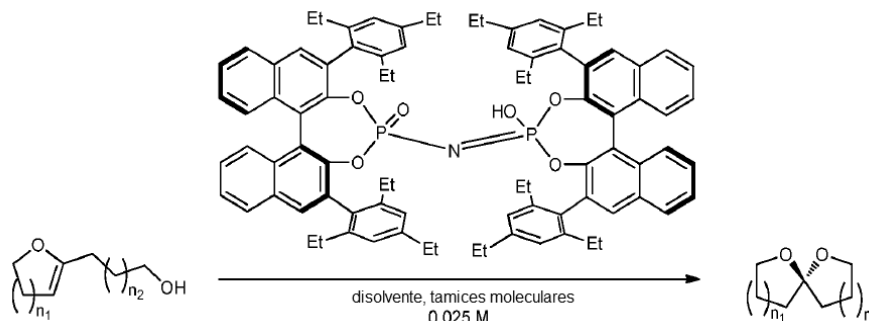
35 Se añadió gota a gota una solución 1,7 M de terc-butil-litio en pentano (2,94 ml, 5 mmol) a una solución de de dihidrofurano (378 μl , 350 mg, 5 mmol) en THF (2 ml) a -78°C bajo atmósfera de argón. Después de agitar a 0°C durante 30 min, la mezcla se enfrió a -78°C y se diluyó con THF (3 ml). Se añadió oxetano (650 μl , 581 mg, 10 mmol) a esta mezcla seguido por la adición gota a gota de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (634 ml, 710 mg, 5 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a -78°C , y se añadió Et_3N (2 ml) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de óxido de aluminio (10 g, actividad III, precondicionado con Et_2O) usando MeOH al 5%/ Et_2O como eluyente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio (actividad III) usando EtOAc al 20%/hexano como eluyente proporcionando un aceite incoloro, 483 mg, 97%.

45 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,59-4,57 (m, 1H), 4,39 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,38 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,54-2,49 (m, 2H, solapamiento con disolvente), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 158,2, 93,3, 69,0, 60,1, 29,6, 29,4, 23,9; HRMS (EI (FE)) (m/z): [M] calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$, 128,0837; encontrado, 128,0836.

50

Pruebas catalíticas

Procedimiento general para la espiroacetalización catalítica asimétrica



5

Se enfriaron el disolvente (7 ml) y los tamices moleculares a la temperatura de reacción en un vial cerrado con un tabique. Se añadió una solución de sustrato (0,25 mmol) en disolvente (2 ml) y la mezcla se agitó durante 5 - 10 minutos permitiendo alcanzar la temperatura de reacción. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de catalizador 1 en disolvente (1 ml). Después de 12-24 h a la temperatura designada, la reacción se inactivó con Et₃N (50 µl).

10

La purificación se realizó por cromatografía como se describe para cada caso individual. Las soluciones de productos después de la cromatografía se concentraron cuidadosamente hasta aprox. <0,1 ml, e inmediatamente se disolvieron en C₆D₆ (3 ml). El rendimiento se determinó por análisis de RMN ¹H usando 1 ml de esta solución y Ph₃CH (20,4 mg, 0,0833 mmol) como estándar interno, integración de Ph₃CH frente al producto -CH₂O-. Los espectros de RMN sin el disolvente restante se obtienen después de concentrar los otros 2 ml de la solución de C₆D₆ (previamente utilizada para la medición de la rotación óptica) a <0,3 ml y diluyendo con C₆D₆. Alternativamente, después de la concentración a <50 mg, se utilizó directamente una parte de la muestra para la medición de la rotación óptica, y el resto se usó inmediatamente para el análisis de RMN, y el rendimiento se corrigió para el disolvente residual por integración en el espectro de RMN ¹H. Debido a la volatilidad de los productos, se espera cierta imprecisión en la determinación de los rendimientos y los valores de rotación óptica.

15

20

La configuración absoluta de (S)-10 se determinó por comparación con el valor de la literatura y las configuraciones de otros productos se asignaron por analogía.

25

(S)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecano ((S)-10)



30

Condiciones de reacción: carga del catalizador, 5% en mol%; disolvente, terc-butil-metil éter; tamices moleculares, 4Å (50 mg); temperatura, -25 °C, 24 h. Purificación: mezcla concentrada hasta <1 ml, columna de gel de sílice usando Et₂O al 5%/pentano como eluyente. Líquido incoloro, rendimiento 77%.

35

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 3,71-3,64 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 6H), 1,27-1,22 (m, 2H); ¹³C-RMN (100 MHz, C₆D₆): δ 94,9, 60,2, 36,3, 25,8, 19,1; HRMS (EI (FE)) (m/z):[M] calc. para C₉H₁₆O₂, 156,1150; encontrado, 156,1151; [α]_D²⁵=+121,5 ° (c = 0,85 en pentano, e.r. 98:2) (valor de la literatura para (R)-10: [α]_D¹⁹=-122,8 ° c = 3,2 en pentano, e.r.> 97,5:2,5); GC quiral (Columna: 25 m Lipodex-G (octakis-(2,3-di-O-pentil-6-O-metil)-γ-ciclodextrina), i.D. 0,25 mm; detector: FID; Temperatura: inyector 230 °C, detector 350 °C, horno 100 °C, gas: 0,5 bares H₂), t_{menor} = 4,86 min, t_{mayor} = 5,36 min, er = 98:2.

40

(R)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecano((R)-10)



45

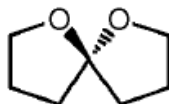
ES 2 644 115 T3

Condiciones de reacción: carga del catalizador, 5 mol%; disolvente, terc-butil-metil éter; tamices moleculares, 4Å (50 mg); temperatura, -25 °C, 12 h. Purificación: mezcla concentrada hasta <1 ml, columna de gel de sílice usando Et₂O al 5%/pentano como eluyente. Líquido incoloro, rendimiento 70%.

5 ¹H RMN (500 MHz, C₆D₆): δ 3,70-3,65 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 6H), 1,27-1,22 (m, 2H); ¹³C-RMN (125 MHz, C₆D₆): δ 94,9, 60,2, 36,3, 25,8, 19,1; [α]_D²⁵ = -96,3° (c = 0,91 en C₆D₆, e.r. 97,5:2,5); GC quiral (Columna: 25 m Lipodex-G (octakis-(2,3-di-O-pentil-6-O-metil)-γ-ciclodextrina), i.D. 0,25 mm; detector: FID; temperatura: inyector 230 °C, detector 350 °C, horno 100 °C, gas: 0,5 bares H₂), t_{mayor} = 4,53 min, t_{menor} = 5,05 min, e.r. = 97,5: 2,5.

10

(S)-1,6dioxaspiro[4.4]nonano (12)



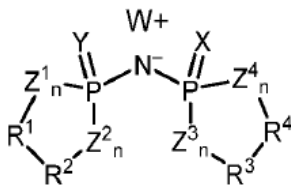
15 Condiciones de reacción: carga del catalizador, 0,1 mol%; disolvente, CH₂Cl₂; tamices moleculares, 3 Å (125 mg); temperatura, -55°C, 12 h. Purificación: se añadió a la mezcla Et₃N (0,5 ml), se concentró la mezcla a <1 ml, columna de gel de sílice usando Et₂O al 10%/pentano como eluyente. Líquido incoloro, rendimiento 62%.

20 ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 3,93-3,87 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H); ¹³C-RMN (100 MHz, C₆D₆): δ 114,6, 66,9, 34,8, 25,0; HRMS (EI (FE)) (m/z): [M] calculado para C₇H₁₂O₂, 128,0837; encontrado, 128,0838; [α]_D²⁵ = +182,4° (c = 0,44 en pentano, e.r. 96:4); GC quiral (Columna: 25 m Lipodex-G (octakis-(2,3-di-O-pentil-6-O-metil)-γ-ciclodextrina), i.D. 0,25 mm; detector: FID; Temperatura: inyector 230 °C, detector 350 °C, horno a 95 °C, gas: 0,5 bares H₂), t_{menor} = 2,82 min, t_{mayor} = 3,00 min, e.r. = 96:4.

25

REIVINDICACIONES

1. Un imidodifosfato quiral que tiene la fórmula general (I)



(I)

5

en la que:

X e Y pueden ser, independientemente el uno del otro, iguales o diferentes y representan O, S, Se y NR^{N} ,
 10 Z1 a Z4 representan O,
 n significa 0 ó 1,

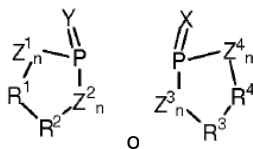
W se selecciona de hidrógeno, halógeno, un metal seleccionado de Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc,
 Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U, un grupo orgánico
 15 catiónico o un silicio sustituido tal como $-\text{SiR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}$, en el que R^{I} , R^{II} y R^{III} pueden ser iguales o diferentes y cada
 uno representa hidrógeno, halógeno, cadenas lineales C_1 a C_{20} , hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena
 ramificada, que opcionalmente tienen uno o más enlaces insaturados tales como alquilo- C_1 - C_{20} , alquenilo- C_2 - C_{20}
 o alquinilo- C_2 - C_{20} heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas parcialmente areno-
 20 hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$, heteroaril-alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$, estando cada hidrocarburo
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cadenas lineales C_1 a C_{20} , hidrocarburos
 alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como
 alquilo- C_1 - C_{20} , alquenilo- C_2 - C_{20} o alquinilo- C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20}
 y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$, heteroaril-alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ o un
 heterosustituido,

R1 a R4 pueden ser, independientemente uno de otro, iguales o diferentes y puede estar cada uno de ellos
 25 opcionalmente sustituido con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o
 heteroaromáticos, con lo que R^{I} y R^{II} forman un sistema de anillo con Z^{I} y Z^{II} y R^{III} y R^{IV} forman un sistema de
 anillos con Z^{III} y Z^{IV} , respectivamente, y

R^{N} se puede seleccionar de hidrógeno, cadenas lineales C_1 a C_{20} , hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena
 30 ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como alquilo- C_1 - C_{20} , alquenilo- C_2 - C_{20} o
 alquinilo- C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas parcialmente areno-
 hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$, heteroaril-alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$, estando cada hidrocarburo
 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de cadenas lineales C_1 a C_{20} , hidrocarburos
 35 alifáticos cíclicos o de cadena ramificada, teniendo opcionalmente uno o más enlaces insaturados tal como
 alquilo- C_1 - C_{20} , alquenilo- C_2 - C_{20} o alquinilo- C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20}
 y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$, heteroaril-alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ o
 heterosustituyentes,
 incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y sus derivados.

2. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos una porción

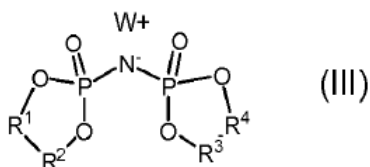
40



es una estructura de anillo de cinco a diez miembros y R^{I} a R^{IV} , R, X e Y, así como W son como se han definido
 45 antes.

45

3. Un imidodifosfato quiral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que en la fórmula (I), Z1 a Z4
 representan O, n es 1, X e Y representan O, R1 a R4 así como W son como definido antes, tal como se
 representa por la fórmula (III):



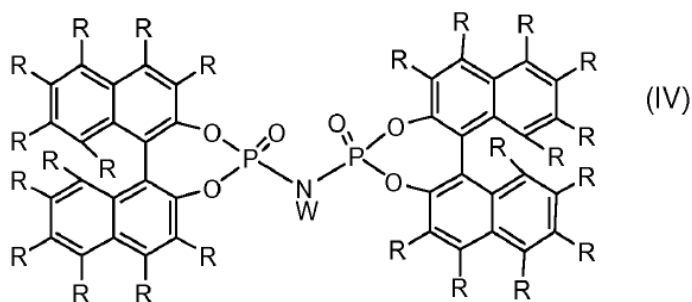
4. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con la reivindicación 3, en el que, en dicha fórmula (III), R^1 a R^4 , respectivamente, pueden seleccionarse cada uno entre hidrocarburos alifáticos cíclicos o de cadena ramificada o recta, que opcionalmente tienen uno o más enlaces insaturados tales como alquilo- C_1 - C_{20} , alqueniilo- C_2 - C_{20} o alquinilo- C_2 - C_{20} heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- (C_1-C_6) , heteroaril-alquilo- (C_1-C_6) , estando cada hidrocarburo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cadenas lineales C_1 a C_{20} , hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada o cíclicos, que opcionalmente tienen uno o más enlaces insaturados tales como alquilo- C_1 - C_{20} , alqueniilo- C_2 - C_{20} o alquinilo- C_2 - C_{20} heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- (C_1-C_6) , heteroaril-alquilo- (C_1-C_6) o heterosustituyentes, y

W es como se definió anteriormente, incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y sus derivados.

5. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, en el que, en dicha fórmula (III), $(R^1$ y $R^2)$ y $(R^3$ y $R^4)$, respectivamente, forman cada uno una estructura de anillo que puede ser igual o diferente y se deriva de una estructura aromática puenteada, opcionalmente dimérica, tal como bifenilo opcionalmente sustituido, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'- binaftaleno, 1,1'-biantraceno, 1,1'-bifenantreno, o una forma parcialmente areno-hidrogenada de dicha estructura en anillo aromático tal como 8H-BINOL, estando cada uno de dichos sistemas de anillos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes en cada posición y cada uno puede ser seleccionado entre hidrógeno, heterosustituyentes, hidrocarburos alifáticos de cadena lineal, ramificada o cíclicos de 1 a 20 átomos de carbono, que tienen opcionalmente uno o más enlaces insaturados tales como alquilo- C_1 - C_{20} , alqueniilo- C_2 - C_{20} o alquinilo- C_2 - C_{20} heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- (C_1-C_6) , heteroaril-alquilo- (C_1-C_6) , estando cada hidrocarburo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrocarburos alifáticos de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos de C_1 a C_{20} , que tiene opcionalmente uno o más enlaces insaturados tales como alquilo- C_1 - C_{20} , alqueniilo- C_2 - C_{20} o alquinilo- C_2 - C_{20} heterocicloalquilo- C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas parcialmente areno-hidrogenadas tales como arilo, arilalquilo- (C_1-C_6) , heteroaril-alquilo- (C_1-C_6) , o un heterosustituyente, y

W es como se ha definido antes, incluyendo sus formas tautomérica e iónica, y sus derivados.

6. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en el que el compuesto de fórmula (I) se puede representar por la fórmula (IV):

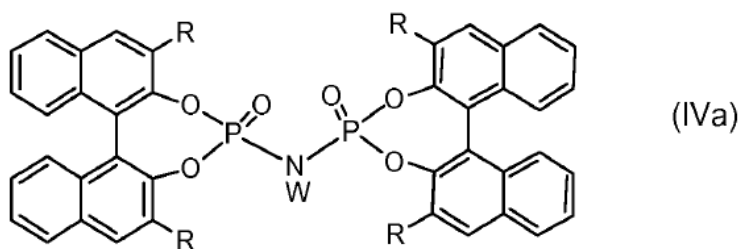


en la que en dicha fórmula (IV), el sustituyente R puede ser igual o diferente en cada posición y puede ser heterosustituyente o R^N como se define en la reivindicación 1, y W tiene el significado definido en la reivindicación 5.

7. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que al menos una de dichas estructuras anulares formadas por $(R^1$ y $R^2)$ o $(R^3$ y $R^4)$ es quiral, preferiblemente con un eje de simetría C_2 .

8. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que las estructuras de anillo formadas por $(R^1$ y $R^2)$ o $(R^3$ y $R^4)$, respectivamente, son idénticas.

9. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con la reivindicación 1, tal como se representa por la siguiente fórmula (IVa):

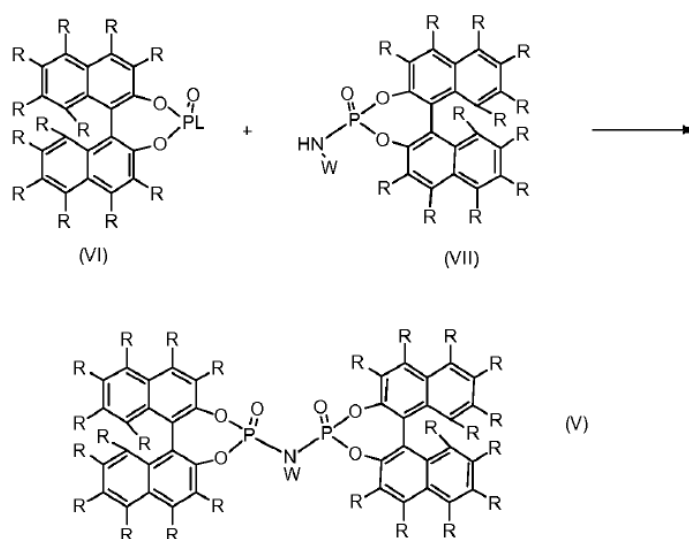


5 en la que el sustituyente R puede ser igual o diferente en cada posición y puede definirse como en la reivindicación 6
W es como se define en la reivindicación 1, incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y sus derivados.

10. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el sustituyente R es el mismo en cada posición.

11. Un imidodifosfato quiral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que W es hidrógeno.

12. Un procedimiento para preparar imidodifosfatos quirales de fórmula general (V) que comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) en presencia de un compuesto básico en un disolvente orgánico con un compuesto de fórmula general (VII) para proporcionar un compuesto de la fórmula general (V) como se muestra en el siguiente esquema de reacción



25 en el que en dichas fórmulas (V), (VI y VII):

L representa un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi arilo, heteroarilo, OH, y R y W son como se definen en la reivindicación 9.

30 13. El uso de un imidodifosfato quiral de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 como un catalizador ácido de Brønsted quiral en síntesis orgánica.

14. El uso de un imidodifosfato quiral de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 como anión quiral en catálisis de transferencia de fase, o como anión quiral para sales orgánicas, sales metálicas o complejos metálicos como catalizadores.

35

15. El uso de un imidodifosfato quiral de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 como catalizador quiral en síntesis orgánica, en el que la reacción sintética se selecciona entre reacciones de aldol, reacciones de aldol vinílico, reacciones de aldol de Mukaiyama, reacciones de aldol de Mukaiyama vinílicas, reacciones de Mukaiyama-Michael, adiciones de Michael, reacciones de Mannich, adiciones de TMS-CN sobre aldehídos y cetonas, esterificaciones, eterificaciones, reordenamientos de pinacol, así como acetalizaciones, transacetalización, espiroacetalización y reacciones relacionadas, cicloadiciones, hidroaminaciones, hidroalcoxilación, hidrataciones, haloalcoxilación, haloaminación, activaciones de olefinas en general, reacciones de Friedel-Crafts, aberturas de epóxido, reacciones de Ritter, sustituciones nucleofílicas de alcoholes, aberturas de anillo asimétrico, reducciones asimétricas, hidrogenaciones de transferencia, adiciones de alquinos, alilaciones, propargilaciones, reducciones, epoxidaciones, metátesis de olefinas, isomerizaciones, catálisis de iminio y catálisis de enamina.