

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 530**

51 Int. Cl.:

C07C 1/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2002 PCT/US2002/35788**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2003 WO03042135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2002 E 02803182 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 1451133**

54 Título: **Fosfolanos y compuestos fosfocíclicos p-quirales y su uso en reacciones catalíticas asimétricas**

30 Prioridad:

09.11.2001 US 336939 P

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

14.02.2018

73 Titular/es:

**THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)
304 OLD MAIN
UNIVERSITY PARK, PA 16802, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, XUMU y
TANG, WENJUN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 530 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

Fosfolanos y compuestos fosfocíclicos p-quirales y su uso en reacciones catalíticas asimétricas

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a ligandos quirales novedosos derivados de fosfolanos P-quirales y compuestos fosfocíclicos P-quirales y catalizadores para aplicaciones en catálisis asimétrica. Más particularmente, la presente invención se refiere a complejos de metales de transición de estos ligandos de fosfina quirales, que son útiles como catalizadores en reacciones asimétricas, tales como, hidrogenación, transferencia de hidruros, hidrocarboxilación, hidrosililación, hidrobromación, hidrovinilación, hidroformilación, alquilación alílica, metátesis de olefinas, isomerización, ciclopropanación, reacción de Diels-Alder, reacción de Heck, reacción de Aldol, adición de Michael, epoxidación, resolución cinética y cicloadición de [m+n].

2. Descripción de la técnica anterior

15 La quiralidad molecular juega un papel importante en la ciencia y la tecnología. Las actividades biológicas de muchos productos farmacéuticos, fragancias, aditivos alimentarios y agroquímicos a menudo se asocian con su configuración molecular absoluta. Una demanda creciente en las industrias farmacéutica y química fina es desarrollar procesos rentables para la fabricación de productos de enantiómeros individuales. Para afrontar este desafío, los químicos han explorado muchos enfoques para adquirir compuestos enantioméricamente puros que van desde la resolución óptica y la modificación estructural de sustancias quirales de origen natural hasta la catálisis asimétrica usando catalizadores y enzimas quirales sintéticos. Entre estos métodos, la catálisis asimétrica es quizás la más eficiente porque se puede usar una pequeña cantidad de un catalizador quiral para producir una gran cantidad de una molécula diana quiral. [Book, Ojima, I., Ed. Catalytic Asymmetric Synthesis, VCH, Nueva York, 1993 y Noyori, R. Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994].

20 La hidrogenación asimétrica representa la mayor parte de la síntesis asimétrica a escala comercial. Algunos ejemplos dramáticos de aplicaciones industriales de síntesis asimétrica incluyen la síntesis de L-DOPA de Monsanto (hidrogenación asimétrica de un deshidroaminoácido, 94% ee, 20.000 recambios con un complejo Rh-DIPAMP) [Knowles, W. S. Acc. Chem. Res. 1983, 16, 106], Síntesis de L-mentol de Takasago (isomerización asimétrica, 98% ee, 300.000 recambios con un complejo Rh-BINAP) [Noyori, R.; Takaya, H. Acc. Chem. Res. 1990, 23, 345] y la síntesis de (S)-Metolachlor de Novartis (hidrogenación asimétrica de una imina, 80% ee, 1.000.000 de recambios con un complejo Ir-ferrocenil fosfina) [Spindler, F.; Pugin, B.; Jalett, H.-P., Buser, H.-P.; Pittelkow, U.; Blaser, H.-U., Atlanta, 1996; Chem. Ind. (Dekker), 1996, 63 y Tongni, A. Angew. Chem. Int. Ed. en inglés, 1996, 356, 14575].

30 La invención de ligandos quirales para reacciones catalizadas por metales de transición juega un papel crítico en la catálisis asimétrica. No solo la enantioselectividad depende de la estructura de ligandos quirales, las reactividades a menudo se pueden alterar cambiando la estructura estérica y electrónica de los ligandos.

35 Dado que pequeños cambios en el ligando pueden influir en la $(\Delta)\Delta G$ de la etapa de determinación de velocidad, es muy difícil predecir qué ligando puede ser eficaz para cualquier reacción o sustrato en particular. Por consiguiente, el descubrimiento de nuevos ligandos quirales establece las bases de reacciones catalizadas por metales de transición altamente enantioselectivas.

40 En los últimos años, se ha desarrollado un gran número de ligandos quirales para su uso en reacciones de catálisis asimétrica. A pesar de esto, se ha descubierto que solamente unos pocos ligandos quirales son adecuados para su uso en la industria para la producción de moléculas quirales que requieren alta selectividad.

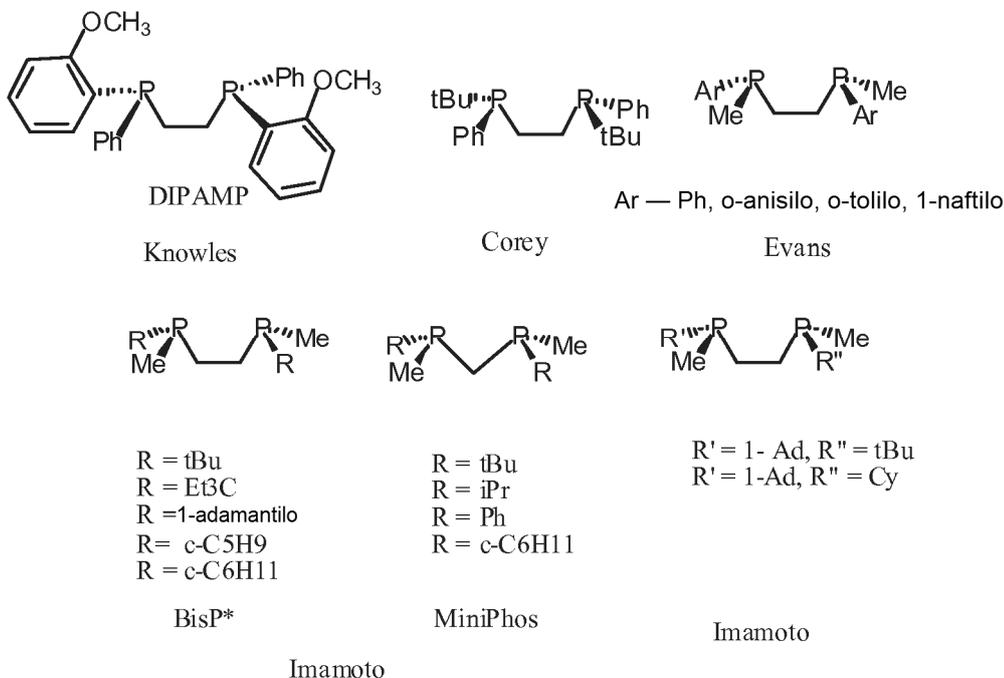
Uno de los primeros ligandos de fosfina P-quirales es DIPAMP, que fue desarrollado por Knowles, J. Am. Chem. Soc., 99, 5946 (1977). El complejo Rh(I)-DIPAMP se ha usado en la síntesis de L-DOPA.

45 Existen esfuerzos constantes de muchos grupos para desarrollar estrategias para la fabricación de ligandos P-quirales para catálisis asimétrica, incluyendo, por ejemplo, los siguientes: I. Ojima, Ed., Catalytic Asymmetric Synthesis, 2ª ed., VCH publishers, Weinheim, 2000. Juge y Genet, Tetrahedron Lett., 30, 6357 (1989), que han desarrollado un método para fabricar fosfinas P-quirales. E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 115, 11000 (1993), que ha desarrollado un método para preparar fosfinas y difosfinas P-quirales. Una desprotonación enantioselectiva como método para la síntesis de fosfinas P-quirales ha sido aplicada por Evans, J. Am. Chem. Soc., 117, 9075 (1995). Normalmente, se han usado fosfina-borano, sulfuros de fosfina. La desprotonación enantioselectiva de estos compuestos y las reacciones de acoplamiento mediadas por Cu pueden producir una serie de difosfinas. Una reacción de acoplamiento mediada por Cu fue descrita por Mislow, J. Am. Chem. Soc., 95, 5839 (1973). La formación de fosfina-borano y la retirada de borano han sido descritas por Imamoto, J. Am. Chem. Soc., 112, 5244 (1990), Yamago, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 2093 (1994) y Livinghouse, Tetrahedron Lett., 35, 9319 (1994). La desulfurización de sulfuros de fosfina es descrita por Mislow, J. Am. Chem., Soc., 91, 7023 (1969). Más recientemente, Imamoto ha usado con éxito estas estrategias para fabricar una serie de fosfinas P-quirales tales como BisP*, J. Am. Chem. Soc., 123, 5268 (2001), MiniPhos, J. Org. Chem., 64, 2988 (1999) y otros ligandos P-

quirales mixtos, Org. Lett., 3, 373 (2001).

Estos ligandos se han usado eficazmente en muchas reacciones asimétricas, especialmente en reacciones de hidrogenación asimétrica, tales como las descritas en Adv. Synth. Catal., 343, 118 (2001).

Algunos de estos ligandos se representan a continuación:



5

A pesar de la amplia variación en los grupos sustituidos en los ligandos anteriores, la mayoría de estos ligandos son derivados del ligando DIPAMP. Un posible inconveniente de estos ligandos es que los ligandos que tienen una estructura DIPAMP son conformacionalmente flexibles y, como resultado, la enantioselectividad es difícil de optimizar.

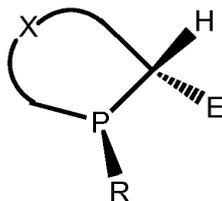
10 Bienewald y col., Tetrahedron Asymmetry, vol. 10, no. 24, 17 de diciembre de 1999, páginas 4701-4707 describen ligandos de bifosfoleno quirales.

En contraste con los ligandos de la técnica anterior, la presente invención proporciona una estructura fosfolano y fosfocíclica para restringir la flexibilidad conformacional, de modo que se pueda conseguir una alta enantioselectividad en los catalizadores de metal de transición preparados a partir de estos ligandos.

15 Así, desde un punto de vista estereoquímico, los centros estereogénicos adicionales (por ejemplo, cuatro o más centros estereogénicos) se crean normalmente para hacer que los nuevos ligandos de la presente invención sean sustancialmente más selectivos en las reacciones catalíticas asimétricas que, por ejemplo, los ligandos DIPAMP y BisP*, que tienen solo dos centros estereogénicos.

Resumen de la invención

20 La presente invención proporciona un ligando quiral representado por la siguiente fórmula o su enantiómero:

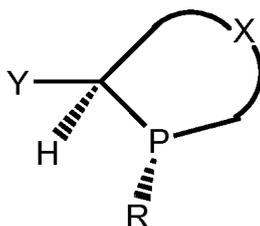


en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)_n en el que n es un número entero de 1 a 6, CH₂(C₆H₄), CH₂(Ar) y CH₂(biarilo)

en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo y ferrocenilo;

en la que E se representa por la fórmula:

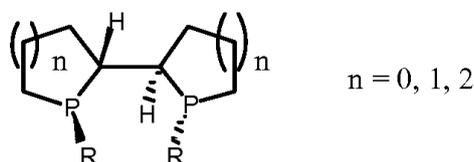
25



en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en: $(\text{CH}_2)_n$, en el que n es un número entero de 0 a 3, CR'_2 , CO, SiR'_2 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$, C_6H_4 , alquilo, alquilo sustituido, arilo divalente, 1,1'bifenilo 2,2'divalente, arilo sustituido, heteroarilo y ferroceno;

5 en la que R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo y alquilarilo; en la que el ligando quiral puede estar en forma de fosfina-borano, sulfuro de fosfina u óxido de fosfina; y en la que el ligando quiral es un único enantiómero.

Más particularmente, la presente invención proporciona un ligando quiral representado por la fórmula y su enantiómero:



10

en la que R puede ser alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo y ferrocenilo; y en la que n es de 0 a 2.

La presente invención proporciona, además, un catalizador preparado mediante un proceso que incluye:

15 poner en contacto una sal de metal de transición, o un complejo del mismo y un ligando quiral de acuerdo con la presente invención tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en el que el metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en Rh, Ru e Ir.

La presente invención aún proporciona, además, un proceso para la preparación de un compuesto asimétrico que incluye:

20 poner en contacto un sustrato capaz de formar un producto asimétrico mediante una reacción asimétrica y un catalizador preparado mediante un proceso que incluye:
poner en contacto una sal de metal de transición, o un complejo del mismo, y un ligando quiral o su enantiómero de acuerdo con la reivindicación 9.

La presente invención aún proporciona, además, un proceso para preparar $(1R, 1R', 2R, 2R')$ -1,1'-di-alquil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro que incluye las etapas de:

25 desprotonar asimétricamente un 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro con n-butillitio/(-)-esparteína en un disolvente para producir un anión del 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro; y
poner en contacto el anión del 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro y CuCl_2 para acoplar oxidativamente el anión del 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro y producir una mezcla de reacción que incluye el $(1R, 1R', 2R, 2R')$ -1,1'-di-alquil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro.

30 Aún más, la presente invención proporciona un proceso para preparar $(1S, 1S', 2R, 2R')$ -1,1'-di-alquil-[2,2']-difosfolanilo que incluye las etapas de:

desprotonar asimétricamente un 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro con n-butillitio/(-)-esparteína en un disolvente para producir un anión del 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro;
35 poner en contacto el anión del 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro y CuCl_2 para acoplar oxidativamente el anión del 1-alquil-fosfolano-1-sulfuro y producir una mezcla de reacción que incluye $(1R, 1R', 2R, 2R')$ -1,1'-di-alquil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro;
recristalizar el $(1R, 1R', 2R, 2R')$ -1,1'-di-alquil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro a partir de la mezcla de reacción; y
poner en contacto el $(1R, 1R', 2R, 2R')$ -1,1'-di-alquil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro y hexaclorodisilano en un disolvente para producir $(1S, 1S', 2R, 2R')$ -1,1'-di-alquil-[2,2']-difosfolanilo.

40 La presencia de centros estereogénicos adicionales (por ejemplo, cuatro o más centros estereogénicos) en los nuevos ligandos de la presente invención los hace sustancialmente más selectivos en las reacciones catalíticas

asimétricas que, por ejemplo, los ligandos DIPAMP y BisP*, que tienen solo dos centros estereogénicos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona fosfolanos y compuestos fosfocíclicos P-quirales novedosos y se describe su uso en catálisis asimétrica.

5 La introducción de estructuras cíclicas puede restringir la rotación de los sustituyentes adyacentes a las fosfinas y el control de las orientaciones de estos grupos alrededor de la fosfina puede conducir a una inducción quiral efectiva para reacciones asimétricas. Los complejos metálicos de estas fosfinas y ligandos simétricos sin C_2 relacionados son útiles para muchas reacciones asimétricas.

10 La capacidad de ajuste del entorno quiral del ligando es crucial para lograr una elevada enantioselectividad. La estructura estérica y electrónica de las fosfinas cíclicas conformacionalmente rígidas se puede ajustar finamente mediante la variación del tamaño del anillo y los sustituyentes.

15 Se desarrollan varias nuevas fosfinas quirales para las reacciones catalíticas asimétricas. Se desarrollaron diversas reacciones asimétricas, tales como, hidrogenación, transferencia de hidruros, alquilación alílica, hidrosililación, hidroboración, hidrovilación, hidroformilación, metátesis de olefinas, hidrocarboxilación, isomerización, ciclopropanación, reacción de Diels-Alder, reacción de Heck, isomerización, reacción de Aldol, adición de Michael, epoxidación, resolución cinética y cicloadición de $[m+n]$ con estos sistemas de ligandos quirales.

El ligando de la presente invención es un único enantiómero.

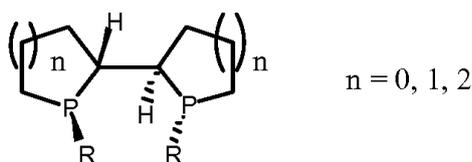
20 Ejemplos representativos de ligandos quirales de la presente invención se muestran a continuación. Se pueden preparar y usar una serie de ligandos quirales con las estructuras deseadas de acuerdo con la presente invención en la preparación de los catalizadores descritos en la presente invención.

En una realización preferida, el ligando de la presente invención incluye compuestos representados por las fórmulas, en las que:

X puede ser $(CH_2)_n$, en el que n es de 1 a 6; y en las que:

25 Y puede ser $(CH_2)_n$, en el que n es de 0 a 3, CR'_2 , CO, SiR'_2 , C_5H_3N , C_6H_4 , alquileo, alquileo sustituido, arileno 1,2-divalente, 1,1'-bifenilo 2,2'-divalente, arilo sustituido, heteroarilo y ferroceno.

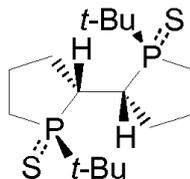
Más particularmente, el ligando quiral puede estar representado por la fórmula y su enantiómero:



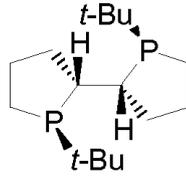
en la que R puede ser alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo y ferroceno; y en la que n es de 0 a 2;

30 R puede ser CH_3 , Et, iPr, t-Bu, 1-adamantilo, Et_3C , ciclo- C_5H_9 , ciclo- C_6H_{11} , fenilo, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-t-butil fenilo, orto-anisilo y naftilo.

Ejemplos de dichos ligandos incluyen un ligando representado por la fórmula y su enantiómero:



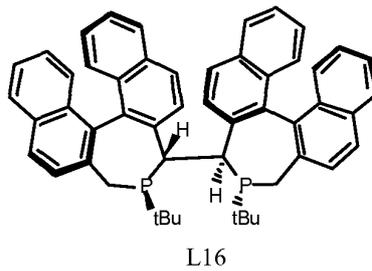
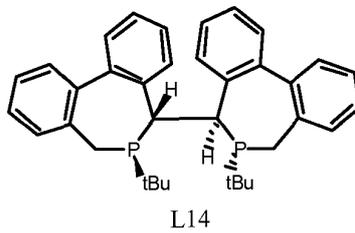
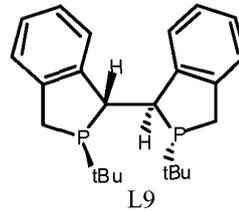
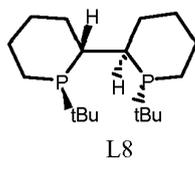
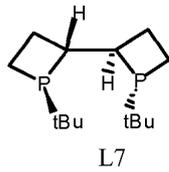
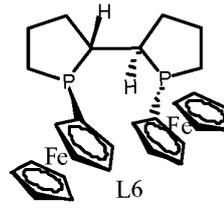
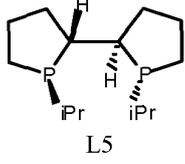
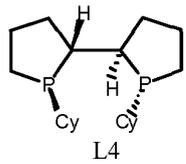
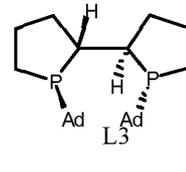
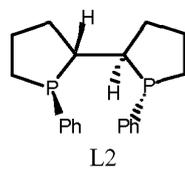
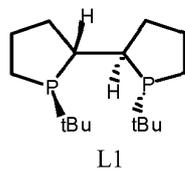
y un ligando representado por la fórmula y su enantiómero:

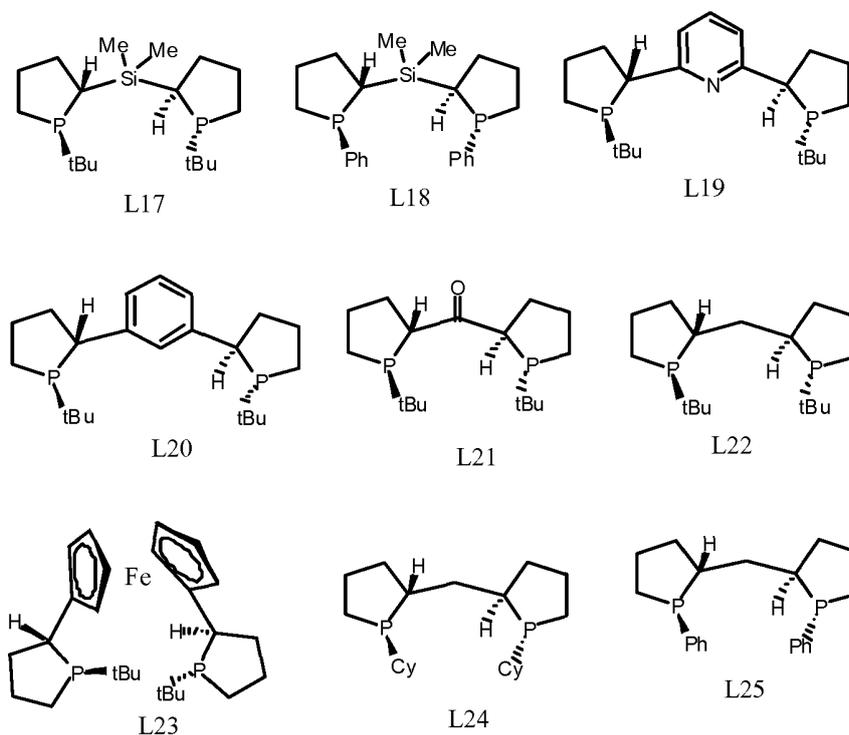


Los ligandos de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de fosfina-borano, sulfuro de fosfina u óxido de fosfina.

5 Ejemplos selectivos de ligandos quirales específicos se enumeran a continuación para ilustrar los nuevos fosfolanos P-quirales y compuestos fosfocíclicos P-quirales.

Para cada ligando, también se contempla el enantiómero correspondiente. Estos compuestos pueden prepararse a partir de fosfina-boranos, sulfuros de fosfina y óxidos de fosfina correspondientes.





Dado que la hidrogenación asimétrica catalizada por Ir sigue siendo altamente dependiente del sustrato, el desarrollo de nuevos ligandos quirales eficientes para la hidrogenación catalizada por Ir es un desafío constante. Después del desarrollo de los ligandos de fosfino-oxazolona para la hidrogenación asimétrica catalizada por Ir, Pfaltz y otros han continuado sus esfuerzos para la búsqueda de nuevos ligandos P, N eficientes (A. Lightfoot, P. Schneider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2897-2899). Diversos ligandos P, N tales como TADDOL-fosfito-oxazolona, PyrPHOX y fosfinita-oxazolona fueron desarrollados posteriormente por Pfaltz y colaboradores (J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4445-4447). Burgess también describió JM-Phos e imidazolilideno-oxazolona (D.-R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 206-215; M. T. Powell, D.-R. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8878-8879).

La presente invención proporciona, además, un catalizador preparado mediante un proceso que incluye:

poner en contacto una sal de metal de transición, o un complejo del mismo, y un ligando quiral de acuerdo con la presente invención tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en el que el metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en Rh, Ru e Ir.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el catalizador puede prepararse poniendo en contacto una sal de metal de transición o su complejo y un ligando de acuerdo con la presente invención.

Salas o complejos de metales de transición incluyen los siguientes:

(Rh(NBD)₂)X; (Rh(NBD)Cl)₂; (Rh(COD)Cl)₂; (Rh(COD)₂)X; Rh(acac)(CO)₂; Rh(etileno)₂(acac); (Rh(etileno)₂Cl)₂; RhCl(PPh₃)₃; Rh(CO)₂C₁₂; RuHX(L)₂(difosfina), RuX₂(L)₂(difosfina), Ru(areno)X₂(difosfina), Ru(grupo arilo)X₂; Ru(RCOO)₂(difosfina); Ru(metalilo)₂(difosfina); Ru(grupo arilo)X₂(PPh₃)₃; Ru(COD)(COT); Ru(COD)(COT)X; RuX₂(cimeno); Ru(COD)_n; Ru(grupo arilo)X₂(difosfina); RuCl₂(COD); (Ru(COD)₂)X; RuX₂(difosfina); RuCl₂(=CHR)(PR'₃)₂; Ru(ArH)C₁₂; Ru(COD)(metalilo)₂; (Ir(NBD)₂Cl)₂; (Ir(NBD)₂)X; (Ir(COD)₂Cl)₂; y (Ir(COD)₂)X.

Cada R y R' en estos se selecciona independientemente entre alquilo o arilo; Ar es un grupo arilo; y X es un contraión.

En las anteriores sales y complejos de metales de transición, L es un disolvente y el contraión X puede ser halógeno, BF₄, B(Ar)₄ en el que Ar es fluorofenilo o 3,5-di-trifluorometil-1-fenilo, ClO₄, SbF₆, PF₆, CF₃SO₃, RCOO o una mezcla de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención incluye un proceso para la preparación de un compuesto asimétrico usando los catalizadores descritos anteriormente. El proceso incluye la etapa de poner en contacto un sustrato capaz de formar un producto asimétrico mediante una reacción asimétrica y un catalizador de acuerdo con la presente invención preparado poniendo en contacto una sal de metal de transición, o un complejo del mismo, y un ligando quiral o su enantiómero de acuerdo con la reivindicación 9.

Las reacciones asimétricas adecuadas incluyen hidrogenación asimétrica, transferencia de hidruros, alquilación alílica, hidrosililación, hidroboración, hidrovilación, hidroformilación, metátesis de olefinas, hidrocarboxilación, isomerización, ciclo-propanación, reacción de Diels-Alder, reacción de Heck, isomerización, reacción de Aldol, adición de Michael; epoxidación, resolución cinética y cicloadición de [m+n] en la que m = 3 a 6 y n = 2.

- 5 Preferentemente, la reacción asimétrica es la hidrogenación y el sustrato a hidrogenar es un compuesto etilénicamente insaturado, imina, cetona, enamina, enamida y éster vinílico.

La presente invención aún incluye, además, un proceso para la preparación de un compuesto asimétrico que incluye:

- 10 poner en contacto un sustrato capaz de formar un producto asimétrico mediante una reacción asimétrica y un catalizador preparado mediante un proceso que incluye: poner en contacto una sal de metal de transición, o un complejo del mismo, y un ligando quiral o su enantiómero de acuerdo con la reivindicación 9.

La presente invención aún incluye, además, un proceso para preparar (1R, 1R', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro que incluye las etapas de:

- 15 desprotonar asimétricamente un 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro con n-butillitio/(-)-esparteína en un disolvente para producir un anión del 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro; y
poner en contacto el anión del 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y CuCl₂ para acoplar oxidativamente el anión del 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y producir una mezcla de reacción que incluye el (1R, 1R', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro.

Aún más, la presente invención incluye un proceso para preparar (1S, 1S', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanilo.

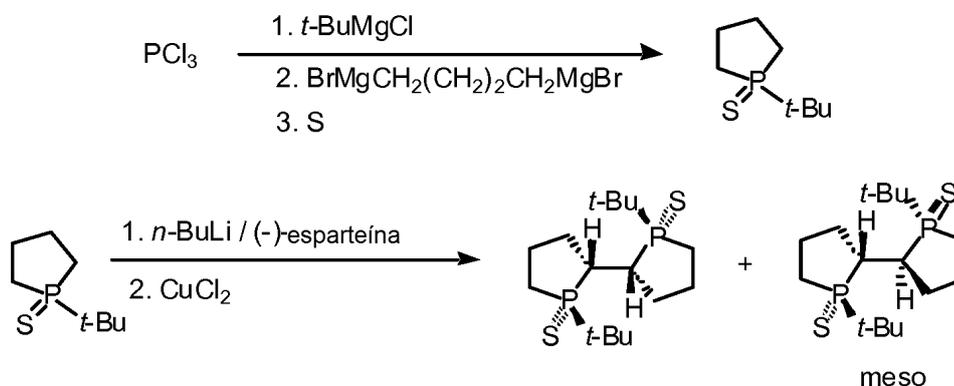
- 20 El proceso incluye las etapas de:

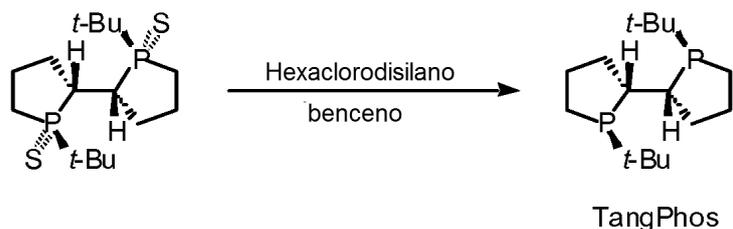
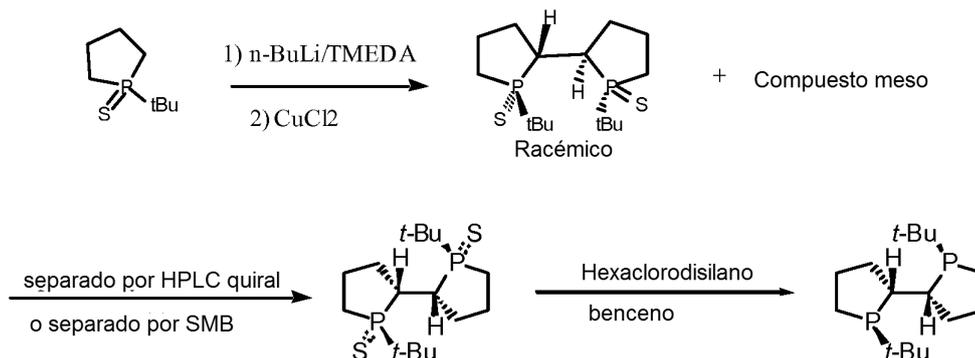
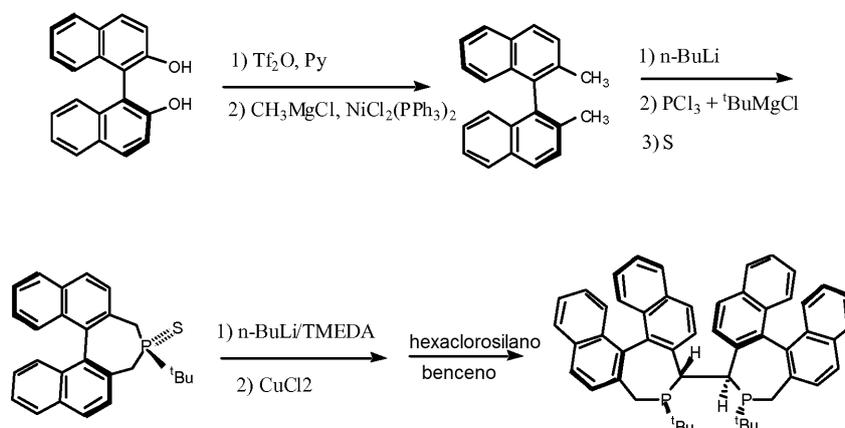
- desprotonar asimétricamente un 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro con n-butillitio/(-)-esparteína en un disolvente para producir un anión del 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro;
poner en contacto el anión del 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y CuCl₂ para acoplar oxidativamente el anión del 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y producir una mezcla de reacción que comprende (1R, 1R', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro;
25 recristalizar el (1R, 1R', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro a partir de la mezcla de reacción; y
poner en contacto el (1R, 1R', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro y hexaclorodisilano en un disolvente para producir (1S, 1S', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanilo.

- 30 Preferentemente, (1S, 1S', 2R, 2R')-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanilo es (1S, 1S', 2R, 2R')-1,1'-di-*terc*-butil-[2,2']-difosfolanilo, que se prepara a partir de materiales de partida adecuados que comprenden el grupo *terc*-butilo.

Varios procedimientos adecuados para preparar los ligandos quirales de acuerdo con la presente invención se describen a continuación en el presente documento.

(a) Síntesis de TangPhos usando desprotonación asimétrica



**(b) Síntesis de TangPhos a través de separación quiral****(c) Síntesis de ligandos TangPhos a través de utilización de quiralidad de la cadena principal**

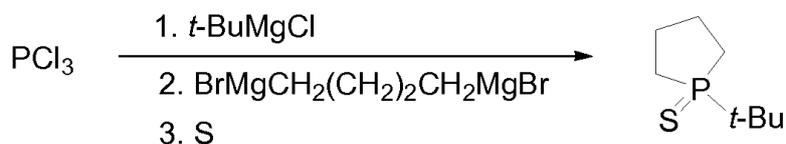
5

Procedimientos generales

Todas las reacciones y manipulaciones se realizaron en una caja de manipulación con guantes llena de nitrógeno o usando técnicas estándar de Schlenk. El THF y el tolueno se secaron y se destilaron a partir de sodio-benzofenona cetilo en nitrógeno. El cloruro de metileno se destiló a partir de CaH₂. El metanol se destiló a partir de Mg en atmósfera de nitrógeno. (R, R)-BDNPB se disolvió para dar una solución de 10 mg/ml en tolueno antes de su uso. Se realizó cromatografía en columna usando gel de sílice EM 60 (230-400 de malla). Se registraron RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P en espectrómetros WP-200, AM-300 y AMX-360 de Bruker. Los desplazamientos químicos se notificaron en ppm campo abajo de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como el estándar interno. La rotación óptica se obtuvo en un polarímetro Perkin-Elmer 241. Los espectros de MS se registraron en un espectrómetro de masas MS 9/50 de KRATOS para LR-EI y HR-EI. El análisis por GC se llevó a cabo en un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 6890 usando columnas capilares quirales. El análisis por HPLC se llevó a cabo en un cromatógrafo Waters™ 600.

Ejemplo 1: Síntesis de TangPhos (1)

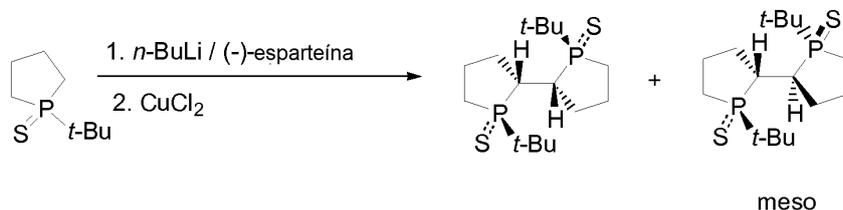
Se ha desarrollado una ruta sintética de tres etapas eficiente de bisfosfolano P-quiral simétrico con C2 quiral.

Preparación de 1-*terc*-butil-fosfolano-1-sulfuro

Preparación de $\text{BrMgCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{MgBr}$. A un matraz Schlenk seco mantenido con virutas de magnesio (7,92 g, 0,33 moles) en 300 ml de THF seco, se le añadió gota a gota 1,4-dibromobutano (23,7 g, 0,11 moles) en 50 ml de THF a temperatura ambiente. La reacción fue muy exotérmica durante la adición. Después de que se completó la adición (en el plazo de 1 h), la solución oscura resultante se mantuvo a t.a. durante 2 horas más. Toda la solución se usó directamente para la siguiente reacción.

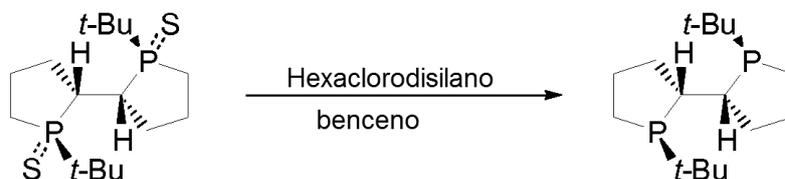
A una solución de tricloruro de fósforo (13,7 g, 0,10 moles) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota una solución de *t*-BuMgCl en THF (100 ml, 1,0 M) a -78°C . La adición se completó en el plazo de 2 h. Después de que la mezcla se dejó reposar a -78°C durante 1 h, una solución de $\text{BrMgCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{MgBr}$ en THF (preparada anteriormente) se añadió gota a gota. La adición se completó en el plazo de 2 h. A continuación se dejó calentar a la mezcla a t.a. durante 2 h y se agitó durante una noche.

A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió polvo de azufre (4,8 g, 0,15 moles) mediante una porción. La solución resultante se agitó adicionalmente a t.a. durante 2 h. A continuación se añadió agua (300 ml). A la capa de THF se le añadieron 500 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (300 ml) seguida por solución saturada en cloruro sódico (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El aceite resultante se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice seguido por recristalización para dar el producto cristalino incoloro 1-*terc*-butil-fosfolano-1-sulfuro, 8 g (45% de rendimiento).

Síntesis de (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-*terc*-butil-[2,2']-difosfoanil-1,1'-disulfuro

A -78°C , a una solución de (-)-esparteína (7,83 ml, 34 mmoles) en éter (200 ml) se le añadió *n*-butillitio (21,3 ml, 34 mmoles, 1,6 M en hexano) gota a gota. La solución resultante se mantuvo a -78°C durante 30 min. A continuación a esta temperatura, a la solución se le añadió gota a gota una solución de 1-*terc*-butil-fosfolano-1-sulfuro (5,0 g, 28,4 mmoles en éter (100 ml)). La adición se completó en el plazo de 1 h. La mezcla resultante se mantuvo a -78°C y se agitó durante 8 h más. A continuación se añadió CuCl_2 seco (5,73 g, 42,6 mmoles) a la solución mediante una porción. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se le dejó calentar a t.a. durante 4 h. Se añadieron 150 ml de amoníaco concentrado. La capa acuosa se lavó dos veces con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó adicionalmente en una secuencia con amoníaco al 5% (100 ml), HCl 1 N (100 ml), agua (100 ml) y solución saturada en cloruro sódico (100 ml). Después, se secó sobre Na_2SO_4 , la solución se concentró a presión reducida para dar un sólido oleoso, que se purificó posteriormente al pasar por una columna de gel de sílice para dar una mezcla sólida (4 g) de (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-*terc*-butil-[2,2']-difosfoanil-1,1'-disulfuro (72% ee, 83%) y compuesto meso (1*R*, 1*R'*, 2*S*, 2*S'*)-1,1'-di-*terc*-butil-[2,2']-difosfoanil-1,1'-disulfuro (17%).

La mezcla se recristalizó a partir de acetato de etilo y etanol para dar 700 mg de producto puro (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-*terc*-butil-[2,2']-difosfoanil-1,1'-disulfuro (ee: >99% de acuerdo con HPLC, rendimiento total: 14%).

Síntesis de (1*S*, 1*S'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-*terc*-butil-[2,2']-difosfoanilo TangPhos (1)

A una solución de (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-*terc*-butil-[2,2']-difosfoanil-1,1'-disulfuro (440 mg, 1,26 mmoles) en 25 ml

de benceno, se le añadió hexaclorodisilano (3,25 ml, 5,08 g, 18,9 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Después de que la solución se enfrió a t.a., se añadieron cuidadosamente 50 ml de solución desgasificada de NaOH al 30% (p/p) a la mezcla de reacción con un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se agitó a continuación a 60 °C hasta que la capa acuosa se volvió transparente. Las dos fases se separaron. La fase acuosa se lavó dos veces con benceno desgasificado (2 x 30 ml). El benceno combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

El residuo sólido se re-disolvió en una mínima cantidad de diclorometano desgasificado, que se hizo pasar posteriormente a través de un taco de Al₂O₃ básico (eluyente: Et₂O:hexano = 1:10) para dar un producto blanco puro (**1**) 320 mg (88% de rendimiento).

Ejemplo 2: Hidrogenación asimétrica de deshidroaminoácidos

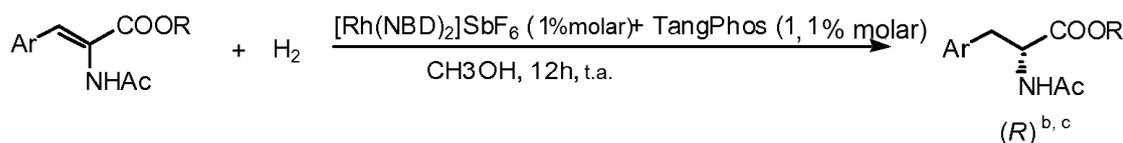
10 Procedimiento general para hidrogenación asimétrica.

A una solución de [Rh(COD)₂]BF₄ (5,0 mg, 0,012 mmoles) en THF (10 ml) en una caja de manipulación con guantes se le añadió un ligando de fosfina quiral (TangPhos 0,15 ml de solución 0,1 M en tolueno, 0,015 mmoles). Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añadió el deshidroaminoácido (1,2 mmoles). La hidrogenación se realizó a t.a. en 1,38 bares (20 psi) de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con CH₂N₂, a continuación se concentró al vacío. El residuo se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice corta para eliminar el catalizador. Los excesos enantioméricos se midieron mediante GC usando una columna Chirasil-VAL III FSOT.

La configuración absoluta de productos se determinó comparando la rotación observada con el valor notificado. Todas las reacciones transcurrieron en rendimiento cuantitativo sin que se encontraran subproductos mediante GC.

20 La hidrogenación asimétrica para preparar derivados de alfa aminoácidos usando TangPhos (**1**) como ligando se muestra en la tabla a continuación:

Hidrogenación asimétrica de derivados de deshidroaminoácidos^a



Entrada	Sustrato	ee ^c (%)
1	Ar = Ph, R = H	>99 ^d
2	Ar = Ph, R = CH ₃	>99
3	Ar = p-F-Ph, R = H	99 ^d
4	Ar = p-F-Ph, R = CH ₃	>99
5	Ar = p-MeO-Ph, R = H	>99 ^{d,e}
6	Ar = p-MeO-Ph, R = CH ₃	>99
7	Ar = m-Br-Ph, R = H	>99 ^d
8	Ar = m-Br-Ph, R = CH ₃	>99
9	Ar = o-Cl-Ph, R = H	>99 ^d
10	Ar = o-Cl-Ph, R = CH ₃	>99
11	Ar = 2-tienilo, R = H	>99 ^d
12	Ar = 2-tienilo, R = CH ₃	>99
13	Ar = 2-naftilo, R = H	>99 ^d
14	Ar = 2-naftilo, R = CH ₃	>99
15	Ar = Ph, R = H, N-benzoílo	>99 ^d
16	Ar = Ph, R = CH ₃ , N-benzoílo	>99

(continuación)

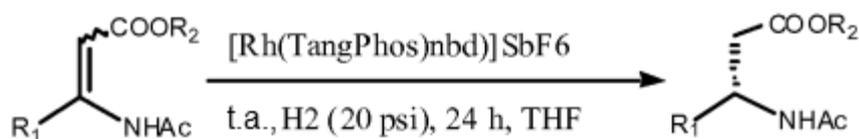
Entrada	Sustrato	ee ^c (%)
^a La reacción se llevó a cabo a t.a. en 20 psi de H ₂ durante 24 h. El catalizador se preparó in situ agitando una solución de [Rh(NBD) ₂]SbF ₆ y TangPhos en metanol (2 ml) [sustrato: [Rh]:TangPhos = 1:0,01:0,011]. La reacción transcurrió con el 100% de conversión. ^b La configuración absoluta R se asignó por comparación de rotación óptica con datos notificados. ^c Los excesos enantioméricos se determinaron mediante GC quiral usando una columna Chirasil-VAL III FSOT. ^d Determinado en éster metílico correspondiente. ^e El % ee se determinó por HPLC usando una columna Daicel Chiralcel OJ.		

Ejemplo 3: Síntesis asimétrica de derivados de Beta-aminoácidos

Síntesis del material de partida 3-acetamido-3-aryl-2-propenoatos y 3-acetamido-3-hetero-aryl-2-propenoatos

- 5 Procedimiento típico: El material de partida 3-acetamido-3-fenil-2-propenoato de metilo puede sintetizarse convenientemente a partir de acetofenona barata en tres etapas de acuerdo con un procedimiento conocido en la bibliografía con buenos rendimientos. Las referencias bibliográficas son Zhu, G.; Zhen, Z.; Zhang, X. J. Org. Chem. 1999, 64, 6907-6910; Krapcho, A. P.; Diamanti, J. Org. Synth. 1973, 5, 198-201. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (isómero Z) 2,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,29 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 5H); (isómero E) 2,38 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 5H).
- 10

Hidrogenación para preparar derivados de beta aminoácidos con el sistema Rh-TangPhos (1)



Tentrada ^a	R ₁	R ₂	geo m. ^c	ee ^b (%)	config.
1	Me	Et	<i>E</i>	99,5	<i>R</i>
2	Me	Et	<i>Z</i>	97,3	<i>R</i>
3	Me	<i>i</i> -Pr	<i>E</i>	99,3	<i>R</i>
4	Et	Me	<i>E</i>	99,6	<i>R</i>
5	<i>n</i> -Pr	Et	<i>E</i>	99,6	<i>R</i>
6	<i>i</i> -Bu	Me	<i>E</i>	98,5	<i>R</i>
7	Ph	Me	<i>E/Z</i>	93,8	<i>S</i>
8	<i>p</i> -F-Ph	Me	<i>E/Z</i>	95,0	<i>S</i>
9	<i>p</i> -Cl-Ph	Me	<i>E/Z</i>	92,3	<i>S</i>
10	<i>p</i> -Br-Ph	Me	<i>E/Z</i>	95,1	<i>S</i>
11	<i>p</i> -Me-Ph	Me	<i>E/Z</i>	94,0	<i>S</i>
12	<i>p</i> -MeO-Ph	Me	<i>E/Z</i>	98,5 ^d	<i>S</i>
13	<i>p</i> -BnO-Ph	Me	<i>E/Z</i>	98,5	<i>S</i>
14	<i>o</i> -Me-Ph	Me	<i>E/Z</i>	74,3	<i>S</i>
15	<i>o</i> -MeO-Ph	Me	<i>E/Z</i>	83,1	<i>S</i>

(continuación)

Tetrada ^a	R ₁	R ₂	geo m. ^c	ee ^b (%)	config.
^a Las reacciones se llevaron a cabo a 1,38 bares (20 psi) de H ₂ en THF a t.a. durante 24 h. Sustrato/[Rh(TangPhos)nbd]SbF ₆ = 200:1. Las configuraciones absolutas se determinaron comparando las rotaciones ópticas con valores notificados.					
^b Los valores de ee (%) se determinaron mediante GC quiral usando una columna Chiralselect 1000.					
^c Para las relaciones <i>E/Z</i> de mezclas de <i>E/Z</i> .					
^d El ee se determinó mediante HPLC quiral usando una columna (s, s)-whelk-01					

5 Para procedimientos sintéticos generales de ésteres de β-aril β-acetamidoacrilato, véase Zhou, Y.-G.; Tang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4952-4953. Para el procedimiento sintético general de ésteres de β-alkil β-acetamidoacrilato, véase Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. J. Org. Chem. 1999, 64, 6907-6910. Para datos analíticos de sustratos y productos conocidos, por favor consulte también los dos artículos mencionados anteriormente.

3-Acetamido-3-(4-benciloxifenil)-2-propenoato de metilo:

10 Z/E = 9:1; ¹H RMN (360 MHz, CDCl₃) δ (isómero Z) 2,06 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (m, 7H), 10,46 (s, 1H); (isómero E) 2,27 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (m, 7H).

Procedimiento general para hidrogenación asimétrica de ésteres β-acetamidoacrilícos de β-alkilo o β-arilo

15 A una solución de éster β-acetamidoacrilíco (0,5 mmoles) en 4 ml de THF desgasificado, se le añadió Rh[(TangPhos)nbd]SbF₆ (2,5 μmoles) en una caja de manipulación con guantes llena de nitrógeno. Toda la solución se transfirió a un autoclave.

El autoclave se purgó a continuación tres veces con hidrógeno y se llenó con hidrógeno con 1,38 bares (20 psi) de presión. El reactor resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la liberación del hidrógeno, el autoclave se abrió y la mezcla de reacción se evaporó.

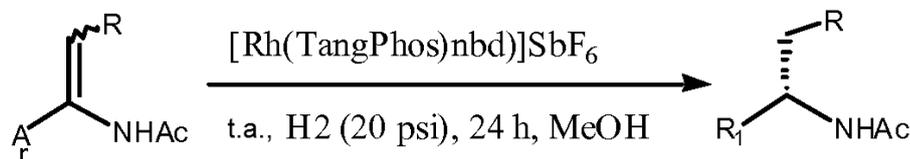
20 El residuo se hizo pasar a través de un taco de gel de sílice corto para dar el producto de hidrogenación, derivados de β-aminoácidos. Una pequeña cantidad de muestra se sometió a análisis por GC o HPLC quiral.

3-Acetamido-3-(4-benciloxifenil)-propanoato de metilo:

25 98,5% ee, [α]_D²⁵ = -79,5°; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,00 (s, 3H), 2,83 (dd, *J* = 15,7, 6,2 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,94 (dd, *J* = 6,7, 2,0 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 6,8, 1,8 Hz, 2H), 6,72 (m, 5H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23,8, 40,2, 49,5, 52,2, 115,4, 127,9, 128,0, 128,4, 129,0, 133,3, 137,3, 158,6, 169,7, 172,1; MS (ESI) *m/z* 328 (M⁺+1); HRMS calculado para C₁₉H₂₂NO₄ 328,1549, descubierto 328,1553. Condiciones de HPLC quiral (s, s)-whelk-01: disolvente hexano:isopropanol(1:1); caudal 1 ml/min; tiempo de retención 8,2 min (*R*), 13,1 min (*S*).

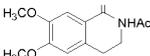
Ejemplo 4: Hidrogenación asimétrica de enamidas

Tabla. Hidrogenación asimétrica catalizada por Rh de α-arilenamidas usando TangPhos (1).



Entrada	Sustrato	Ar	R	ee [%] ^[b]
1		Ph	H	>99
2		<i>m</i> -Me-Ph	H	>99
3		<i>p</i> -CF ₃ -Ph	H	>99
4		<i>p</i> -Cy-Ph	H	>99

(continuación)

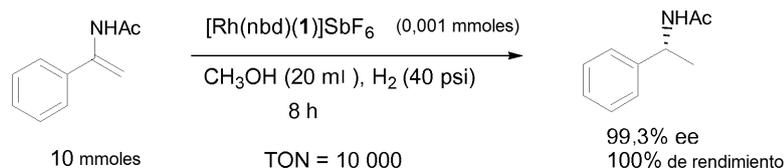
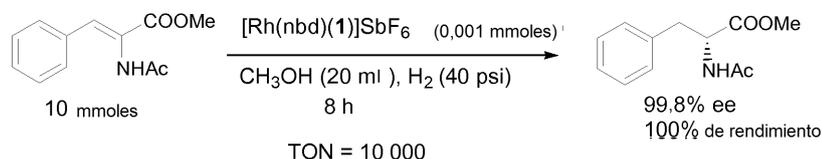
Entrada	Sustrato	Ar	R	ee [%][b]
5		<i>p</i> -Ph-Ph	H	99
6		2-naftilo	H	>99
7		Ph	CH ₃	98
8		<i>p</i> -CF ₃ -Ph	CH ₃	98
9		<i>p</i> -MeO-Ph	CH ₃	98
10		2-naftilo	CH ₃	99
11		Ph	CH(CH ₃) ₂	98
12		Ph	CH ₂ Ph	99
13				97

^[a] Condiciones: véase la sección experimental para detalles. Las enamidas se prepararon de acuerdo con el método bibliográfico.

^[b] La configuración absoluta *R* se asignó por comparación de la rotación óptica con datos notificados. Los ee se determinaron mediante GC quiral usando una columna Supelco Chiral Select 1000 o mediante HPLC quiral con una columna (*R, R*)-Poly Whelk-01.

Ejemplo 5: Recambios elevados para hidrogenación asimétrica de enamidas usando catalizador Rh(TangPhos (1))

Hidrogenación asimétrica con [Rh(NBD)TangPhos(1)]⁺SbF₆⁻ como catalizador:



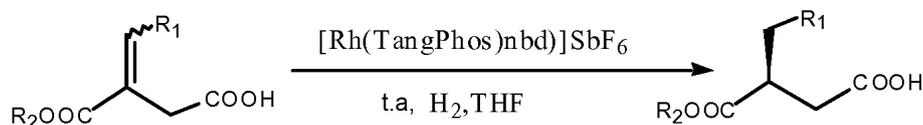
10

Procedimiento para hidrogenación de un α -deshidroaminoácido:

A una solución de α -(acetilamino)-2-fenilacrilato de metilo (2,19 g, 10 mmoles) en 20 ml de metanol desgasificado en una caja de manipulación con guantes se le añadió [Rh(nbd)(1)]SbF₆ (1 ml de solución 0,001 M en metanol, 0,001 mmoles). La hidrogenación se realizó a temperatura ambiente en 2,76 bares (40 psi) de H₂ durante 8 h. Después de liberar cuidadosamente el hidrógeno, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice corta para eliminar el catalizador. Los excesos enantioméricos de 2-acetilamino-3-fenilpropionato de (*R*)-metilo se midieron mediante GC quiral directamente. (Conversión: 100%, ee: 99,8%, TON: 10.000)

15

Ejemplo 6: Hidrogenación asimétrica de derivados de ácido itacónico con catalizador Rh(TangPhos (1))



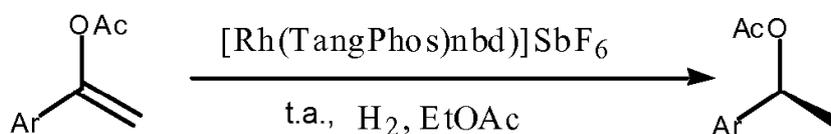
Entrada	R ₁	R ₂ [b]	ee (%) ^[c]
1	H	H	99
2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	96
3	CH ₃	Ph	93
4	CH ₃	<i>p</i> -MeO-Ph	97
5	CH ₃	<i>p</i> -Me-Ph	97
6	CH ₃	<i>p</i> -Cl-Ph	>99
7	CH ₃	<i>m</i> -Cl-Ph	99
8	CH ₃	1-naftilo	99
9	CH ₃	2-naftilo	99

^[a] Condiciones: precursor de catalizador = [Rh(TangPhos)(nbd)]SbF₆ (1 % molar), temperatura ambiente, 1,38 bares de H₂ (20 psi), THF. La configuración absoluta de producto se determinó por comparación con datos notificados.

^[b] La mayoría de los sustratos (excepto la entrada 1) empleados como mezclas de E/Z impuras que variaban de 2/1 a >10/1.

^[c] Determinado en columna de GC o HPLC quiral después de la conversión del producto de hidrogenación en éster dimetilico.

Ejemplo 7: Hidrogenación asimétrica de acetatos de arilenol con el catalizador [Rh(TangPhos (1))]



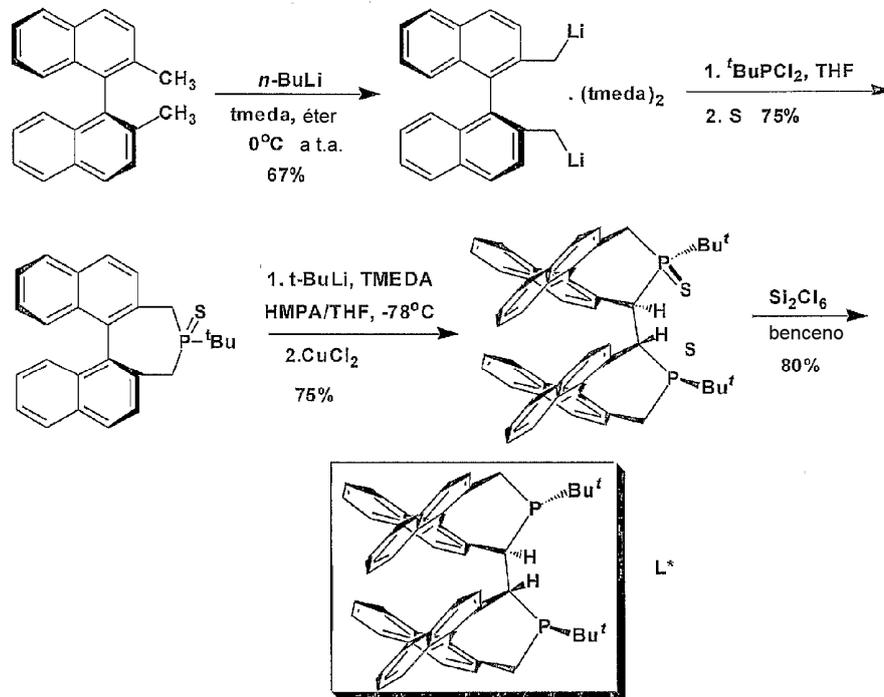
Entrada	Ar	ee (%) ^[b]
1	2-naftilo	97
2	Ph	96
3	<i>p</i> -F-Ph	92
4	<i>p</i> -Cl-Ph	97
5	2-furilo	93
6	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	99

^[a] Condiciones: precursor de catalizador = [Rh(TangPhos)(nbd)]SbF₆ (1% molar), temperatura ambiente, 1,38 bares H₂ (20 psi), EtOAc. La configuración absoluta de producto se determinó por comparación con datos notificados.

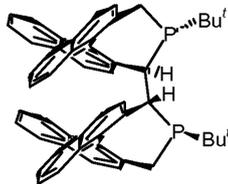
^[b] Determinado en una columna de GC quiral (Chiral Select 1000).

Ejemplo 8: Síntesis y estructura de la siguiente bifosfina:

Síntesis y aplicación de ligandos de tipo TangPhos

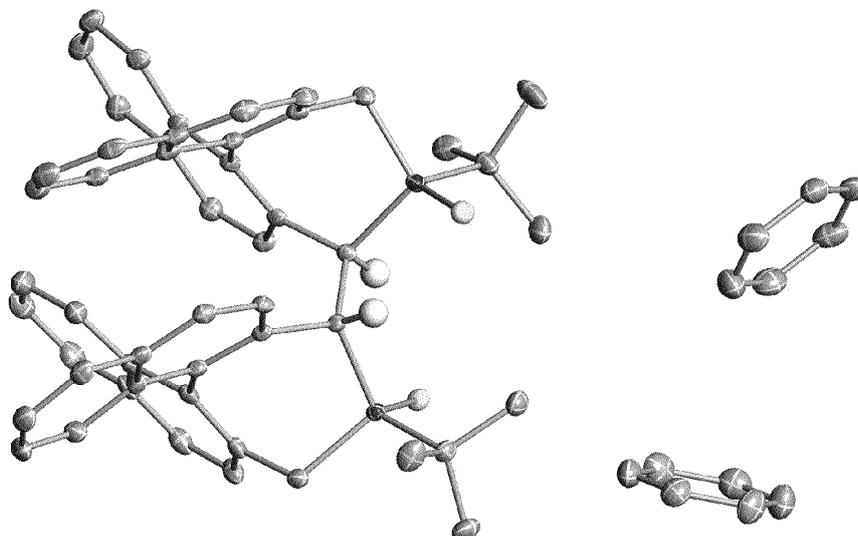


Se preparó una bisfosfina quiral con la siguiente estructura mediante el procedimiento perfilado anteriormente:



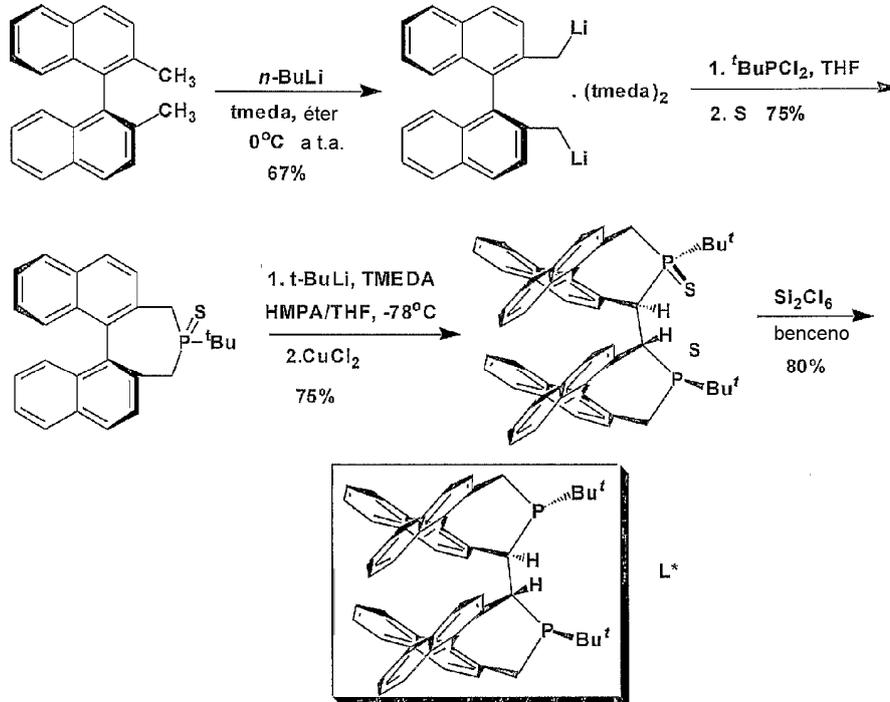
5

La estructura radiográfica del sulfuro de bisfosfina correspondiente se obtuvo y se muestra a continuación:



Aplicaciones adicionales

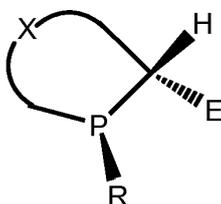
El Rh-compuesto con este ligando es un catalizador eficaz para la hidrogenación de enamidas (por ejemplo, mezcla E/Z de PhCH(NHAc)CHCOOEt) para preparar beta-aminoácidos (se ha conseguido hasta un 99% de ee).



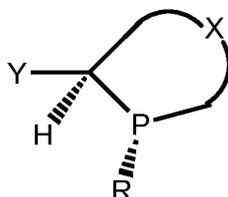
- 5 La presente invención se ha descrito con referencia particular a las realizaciones preferidas. Debe entenderse que las descripciones y ejemplos anteriores son solo ilustrativos de la invención. Los expertos en la materia pueden idear diversas alternativas y modificaciones de las mismas sin apartarse del alcance de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención pretende abarcar todas las alternativas, modificaciones y variaciones que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Ligando quiral representado por la siguiente fórmula o su enantiómero:



- 5 en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en $(CH_2)_n$ en el que n es un número entero de 1 a 6, $CH_2(C_6H_4)$, $CH_2(Ar)$ y CH_2 (biarilo)
 en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo y ferrocenilo;
 en la que E se representa por la fórmula:

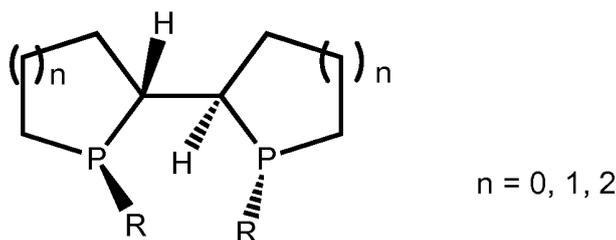


- 10 en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en: $(CH_2)_n$ en el que n es un número entero de 0 a 3, CR'_2 , CO, SiR'_2 , C_5H_3N , C_6H_4 , alquilo, alquilo sustituido, arilo divalente, 1,1-bifenilo 2,2'-divalente, arilo sustituido, heteroarilo y ferroceno;
 en la que R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo y alquilarilo;
 en la que el ligando quiral puede estar en forma de fosfina-borano, sulfuro de fosfina u óxido de fosfina; y
 15 en la que el ligando quiral es un único enantiómero.

2. Ligando quiral de la reivindicación 1, en el que: X se selecciona entre el grupo que consiste en: $(CH_2)_n$ en el que n es de 1 a 6, $CH_2(C_6H_4)$ y CH_2 (biarilo).

3. Ligando quiral de la reivindicación 1, en el que el ligando está en forma de fosfina-borano, sulfuro de fosfina u óxido de fosfina.

20 4. Ligando quiral de la reivindicación 1, en el que el ligando se representa por la fórmula y su enantiómero:

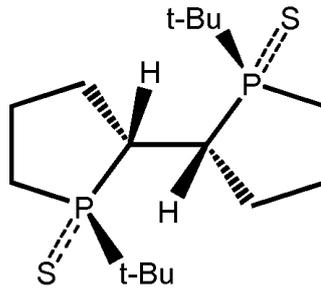


en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo, ferrocenilo.

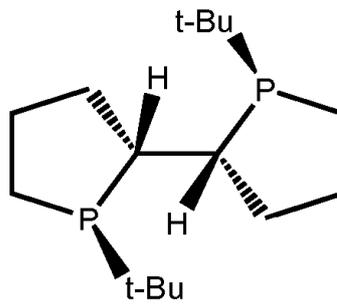
25 5. Ligando quiral de la reivindicación 4, en el que n es 0, 1 o 2, y R se selecciona entre el grupo que consiste en: CH_3 , Et, *i*Pr, *t*-Bu, 1-adamantilo, Et_3C , ciclo- C_5H_9 , ciclo- C_6H_{11} , fenilo, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-*t*-butilfenilo, orto-anisilo y naftilo.

6. Ligando quiral de la reivindicación 4, en el que el ligando está en forma de fosfina-borano, sulfuro de fosfina u óxido de fosfina.

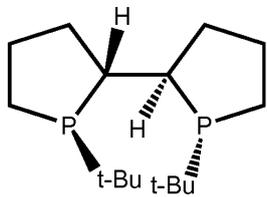
7. Ligando quiral de la reivindicación 1, representado por la fórmula y su enantiómero:



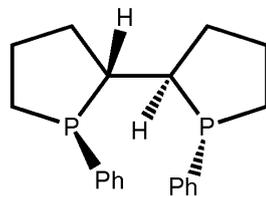
8. Ligando quiral de la reivindicación 1, representado por la fórmula y su enantiómero:



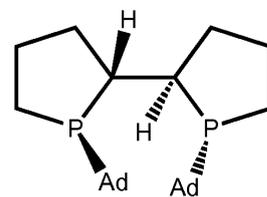
9. Ligando quiral de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos representados por las fórmulas L1-L6, L9 y L16 y sus enantiómeros:



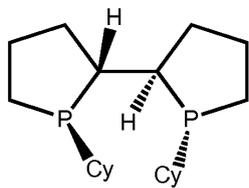
L1



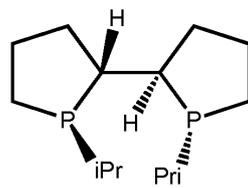
L2



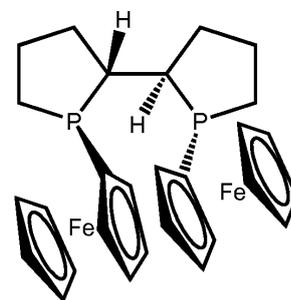
L3



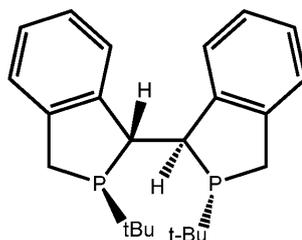
L4



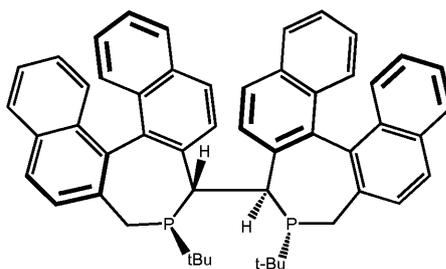
L5



L6



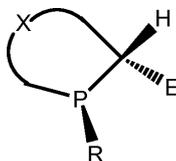
L9



L16

10. Catalizador preparado mediante un proceso que comprende:

poner en contacto una sal de metal de transición, o un complejo del mismo, y un ligando quiral de fórmula



5 o su enantiómero; de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en: Rh, Ru e Ir.

11. Catalizador de la reivindicación 10, en la que dicha sal de metal de transición, o complejo del mismo, se selecciona entre el grupo que consiste en: (Rh(NBD)₂)X; (Rh(NBD)Cl)₂; (Rh(COD)C1)₂; (Rh(COD)₂)X; Rh(acac)(CO)₂; Rh(etileno)₂(acac); (Rh(etileno)₂Cl)₂; RhCl(PPh₃)₃; Rh(CO)₂C1₂; RuHX(L)₂(difosfina), RuX₂(L)₂(difosfina), Ru(areno)X₂(difosfina), Ru(grupo arilo)X₂; Ru(RCOO)₂(difosfina); Ru(metalilo)₂(difosfina); Ru(grupo arilo)X₂(PPh₃)₃; Ru(COD)(COT); Ru(COD)(COT)X; RuX₂(cimeno); Ru(COD)_n; Ru(grupo arilo)X₂(difosfina); RuCl₂(COD); (Ru(COD)₂)X; RuX₂(difosfina); RuCl₂(=CHR)(PR'₃)₂; Ru(ArH)Cl₂; Ru(COD)(metalilo)₂; (Ir(NBD)₂)X; (Ir(COD)₂C1)₂; y (Ir(COD)₂)X; en los que cada R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo o arilo; Ar es un grupo arilo; y X es un contraanión.

15 12 Catalizador de la reivindicación 11, en el que L es un disolvente y en el que dicho contraanión X se selecciona entre el grupo que consiste en: halógeno, BF₄, B(Ar)₄ en el que Ar es fluorofenilo o 3,5-di-trifluorometil-1-fenilo, ClO₄, SbF₆, PF₆, CF₃SO₃, RCOO y una mezcla de los mismos.

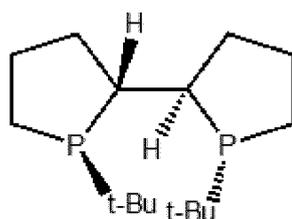
13. Catalizador de la reivindicación 10, preparado in situ o como un compuesto aislado.

14. Proceso para la preparación de un compuesto asimétrico que comprende:

20 poner en contacto un sustrato capaz de formar un producto asimétrico mediante una reacción asimétrica y un catalizador preparado mediante un proceso que comprende: poner en contacto una sal de metal de transición, o un complejo del mismo, y un ligando quiral o su enantiómero de acuerdo con la reivindicación 9.

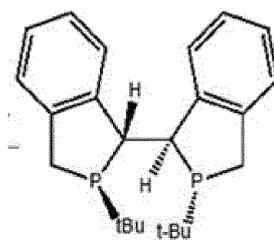
25 15. Proceso de la reivindicación 14, en el que dicha reacción asimétrica se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrogenación, transferencia de hidruros, alquilación alílica, hidrosililación, hidroboración, hidrovilación, hidroformilación, metátesis de olefinas, hidrocarboxilación, isomerización, ciclopropanación, reacción de Diels-Alder, reacción de Heck, isomerización, reacción de Aldol, adición de Michael; epoxidación, resolución cinética y cicloadiación de [m+n] en la que m = 3 a 6 y n = 2.

16. Proceso de la reivindicación 15, en el que dicha reacción asimétrica es hidrogenación y dicho sustrato se selecciona entre el grupo que consiste en: imina, cetona, compuesto etilénicamente insaturado, enamina, enamida y éster vinílico.
17. Proceso de la reivindicación 15, en el que dicha reacción asimétrica es una hidrogenación catalizada por iridio, rutenio, renio o paladio de una olefina, imina, enamida o cetona.
18. Proceso para preparar (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2, 2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro que comprende las etapas de: desprotonar asimétricamente un 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro con *n*-butillitio/(-)-esparteína en un disolvente para producir un anión de dicho 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro ; y poner en contacto dicho anión de dicho 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y CuCl₂ para acoplar oxidativamente dicho anión de dicho 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y producir una mezcla de reacción que comprende dicho (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro.
19. Proceso de la reivindicación 18, en el que dicho alquilo es *terc*-butilo.
20. Proceso de la reivindicación 18, que comprende, además, la etapa de: recristalizar dicho (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2, 2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro a partir de dicha mezcla de reacción.
21. Proceso de la reivindicación 20, que comprende, además, la etapa de: poner en contacto dicho (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2, 2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro y hexaclorodisilano en un disolvente para producir (1*S*, 1*S'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2, 2']-difosfolanilo.
22. Proceso para preparar (1*S*, 1*S'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2, 2']-difosfolanilo que comprende las etapas de:
desprotonar asimétricamente un 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro con *n*-butillitio/(-)-esparteína en un disolvente para producir un anión de dicho 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro;
poner en contacto dicho anión de dicho 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y CuCl₂ para acoplar oxidativamente dicho anión de dicho 1-alkuil-fosfolano-1-sulfuro y producir una mezcla de reacción que comprende (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro;
recristalizar dicho (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro a partir de dicha mezcla de reacción; y
poner en contacto dicho (1*R*, 1*R'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanil-1,1'-disulfuro y hexaclorodisilano en un disolvente para producir (1*S*, 1*S'*, 2*R*, 2*R'*)-1,1'-di-alkuil-[2,2']-difosfolanilo.
23. Proceso de la reivindicación 27, en el que dicho alquilo es *terc*-butilo.
24. Ligando quiral de la reivindicación 9, en el que el ligando se representa por la fórmula L1



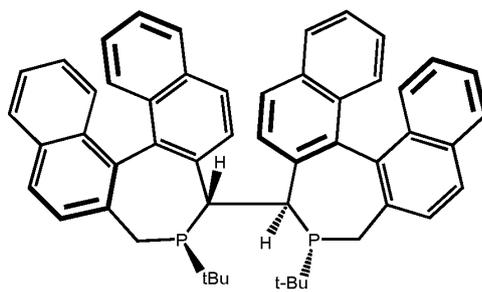
L1

25. Ligando quiral de la reivindicación 9, en el que el ligando se representa por la fórmula L9



L9

26. Ligando quiral de la reivindicación 9, en el que el ligando se representa por la fórmula L16



L16