

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 038**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6571 (2006.01)

C07C 315/02 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

C07F 9/6574 (2006.01)

C07B 45/04 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2013 PCT/EP2013/050190**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13104605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013 E 13700986 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2802560**

54 Título: **Procedimiento para la oxidación asimétrica de compuestos orgánicos con peróxidos en presencia de un catalizador ácido quiral**

30 Prioridad:

10.01.2012 EP 12150663

07.03.2012 EP 12158469

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

04.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIST, BENJAMIN;
CORIC, ILIJA y
LIAO, SAIHU**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 671 038 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

Procedimiento para la oxidación asimétrica de compuestos orgánicos con peróxidos en presencia de un catalizador ácido quirál

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación asimétrica de compuestos orgánicos nucleofílicos, en particular libres de metales, con compuestos peróxido en presencia de un catalizador ácido de Brønsted quirál. Dicho procedimiento es diferente de las reacciones conocidas, que requieren un compuesto orgánico electrofílico para una reacción con un compuesto peróxido en presencia de un catalizador ácido de Brønsted quirál (Angew. Chem. Int. Ed. 49:6589-6591, 2010; Angew. Chem. Int. Ed. 47:8112-8115, 2008). La presente invención aprovecha los compuestos peróxido como fuentes electrofílicas directas de átomos de oxígeno, mientras que en la técnica anterior, los compuestos peróxido se aprovechaban como nucleófilos.

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la sulfoxidación enantioselectiva de tiocompuestos con compuestos peróxido en presencia de un catalizador imidodifosfato quirál. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la sulfoxidación enantioselectiva de tiocompuestos con compuestos peróxido en presencia de un catalizador ácido fosfórico quirál.

20 Las oxidaciones asimétricas de los compuestos orgánicos, en particular aquellos que incluyen la transferencia de átomos de oxígeno al sustrato, son transformaciones altamente valiosas para acceder a las moléculas quirales. Tanto los enzimas como numerosos catalizadores artificiales utilizan metales para facilitar estos tipos de reacciones.

25 El peróxido de hidrógeno es junto al oxígeno el oxidante más atractivo, con los que los residuos producidos después de la reacción se limitan a agua. Se produce a una escala de un millón de toneladas al año y se encuentra ampliamente disponible en forma de soluciones acuosas seguras. Inesperadamente se han realizado esfuerzos significativos para utilizar H₂O₂ para oxidaciones en química orgánica. En la catálisis de metales se utiliza como oxidante terminal en donde los intermediarios oxidantes utilizados son, por ejemplo, especies de metal-oxo y de metal-peroxo.

30 Se utilizan ampliamente los sulfóxidos quirales como intermediarios, auxiliares y ligandos en la síntesis orgánica moderna y también son una subestructura común y tal vez infravalorada de muchas moléculas biológicamente activas y farmacéuticos tales como el omeprazol, el esomeprazol y el modafinilo (R. Bentley, Chem. Soc. Rev. 34:609 - 623, 2005; J. Legros, J. R. Dehli, C. Bolm, Adv. Synth. Catal. 347:19 - 31, 2005). De entre los métodos para la síntesis de sulfóxidos enantioenriquecidos (por ejemplo la resolución, síntesis controlada por sustrato o reactivo), la oxidación catalítica enantioselectiva de sulfuros es el enfoque más eficiente y sencillo. Desde la publicación del primer sistema catalítico en 1984 por Kagan (P. Pitchen, E. Duñach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, J. Am. Chem. Soc. 106:8188 - 8193, 1984) y Modena (F. DiFuria, G. Modena, R. Seraglia, Synthesis 325 - 326, 1984), utilizando catalizadores de epoxidación Sharpless, se han desarrollado durante las últimas tres décadas varias elegantes reacciones de sulfoxidación enantioselectiva de sulfuros basadas en metales.

40 Sin embargo, dichos sistemas basados en metales adolecen de algunas limitaciones, tales como la contaminación por metales, la sobreoxidación, un rango limitado de sustratos, etc. En contraste con los significativos avances en la catálisis con metales, el desarrollo de los métodos organocatalíticos todavía se encuentra en sus inicios, aunque la organocatálisis ha experimentado un progreso y expansión explosivos en la última década.

45 Entre los métodos libres de metales, se ha conseguido una elevada enantioselectividad mediante la utilización de iminas u oxaziridinas quirales, aunque estas transformaciones requieren cantidades estequiométricas de los reactivos quirales y los sistemas catalíticos correspondientes son relativamente menos eficientes. Considerando la importancia de los sulfóxidos ópticamente puros en la química sintética y medicinal, resultaría altamente deseable una reacción de sulfoxidación catalítica altamente enantioselectiva de los sulfuros.

50 De esta manera, los inventores han desarrollado un nuevo método sin metales para la oxidación enantioselectiva de sulfuros tales como los tioéteres. Aunque resulta bastante difícil activar los tioéteres simples mediante activación covalente o de enlace de H, que son los dos modelos de activación más comunes en la organocatálisis, debido a la falta de un sitio o grupo funcional para establecer una interacción eficiente entre los catalizadores orgánicos y los sulfuros, los inventores han encontrado que un enfoque viable se basa en la activación de los oxidantes y que se consigue una versión asimétrica de la reacción de sulfoxidación mediante la utilización de ácidos de Brønsted quirales tales como los ácidos fosfóricos o los imidodifosfatos derivados de binol en combinación con compuestos peróxido como el peróxido de hidrógeno o el alquilhidroperóxido.

60 Los inventores han encontrado que la fracción peróxido puede activarse con ácidos de Brønsted quirales bifuncionales mediante la formación de dos enlaces de hidrógeno, tal como se muestra en la figura 1.

ácido de Brønsted quirál (HX*)

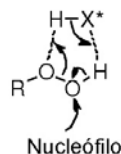
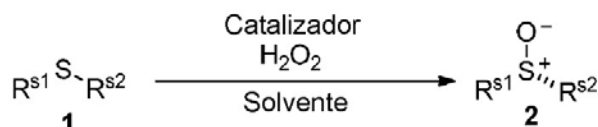
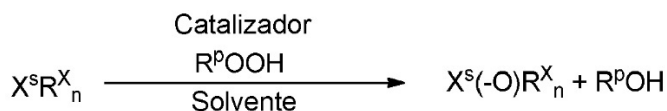


Figura 1.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar sulfóxidos mediante la oxidación enantioselectiva de tiocompuestos con peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de alquilo en presencia de un catalizador ácido de Brønsted, tal como imidodisfosfatos quirales o ácidos fosfóricos, por ejemplo un ácido fosfórico derivado e binol, tal como se representa en el esquema de reacción a continuación:



En un ámbito más amplio, la invención se refiere a la oxidación de un compuesto $\text{X}^{\text{s}}\text{R}^{\text{x}}_n$ con un compuesto peróxido ROOH en presencia de un catalizador imidodifosfato quirál que presenta la fórmula general (I), a continuación, a fin de obtener $\text{X}^{\text{s}}(-\text{O})\text{R}^{\text{x}}_n$, incluyendo las representaciones de $\text{R}^{\text{x}}_n\text{X}^{\text{s}+}\text{O}^-$ y $\text{R}^{\text{x}}_n\text{X}^{\text{s}}=\text{O}$ y $\text{R}^{\text{p}}\text{OH}$,



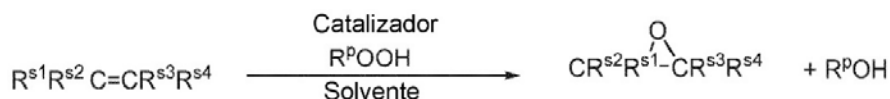
en la que:

- X^{s} puede seleccionarse de entre S, Se, P o N,
- R^{x} puede ser igual o diferente en X y puede seleccionarse de entre $-\text{NR}^{\text{y}}_2$, $-\text{SR}^{\text{y}}$, $-\text{OR}^{\text{y}}$, $-\text{OSiR}^{\text{y}}_3$, cadenas lineales C_1 a C_{20} , hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada o cíclicos, opcionalmente con 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 hidrocarburos aromáticos C_6 a C_{20} y formas con areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 , en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que presentan opcionalmente 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 con areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 o heterosustituyentes,
- n es 2 en el caso de que X^{s} sea S o Se, y n es 3 en el caso de que X^{s} sea P o N,
- R^{p} y R^{y} puede seleccionarse independientemente de entre cadena lineal C_1 a C_{20} , hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada o cíclica, opcionalmente con 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 con areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 , en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} lineales, ramificados o cíclicos, que presentan opcionalmente 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 de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 o heterosustituyentes.

En principio, $\text{X}^{\text{s}}\text{R}^{\text{x}}_n$ puede ser cualquier compuesto de S, Se, P o N que puede oxidarse para proporcionar un compuesto S^+-O^- , Se^+-O^- , P^+-O^- o N^+-O^- como producto final o como intermediario que se hace reaccionar adicionalmente en la reacción.

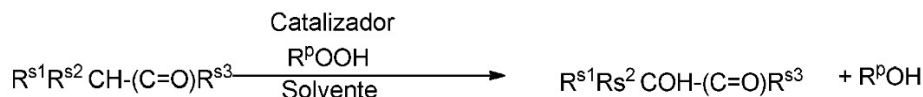
En la forma más simple, el compuesto peróxido es peróxido de hidrógeno, aunque también podrían utilizarse hidroperóxidos alifáticos o aromáticos, ácidos percarboxílicos alifáticos o aromáticos o mezclas de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para oxidar un compuesto alqueno formando un compuesto epoxi y opcionalmente hidrolizar adicionalmente dicho compuesto epoxi formando un compuesto hidroxilo o, dependiendo del sustituyente en la unidad alqueno, formando un compuesto alfa-hidroxi-carbonilo.



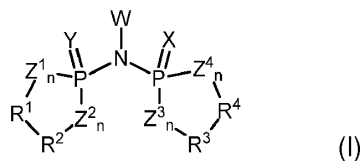
En dicho esquema de reacción, R^{s1} a R^{s4} puede presentar el significado proporcionado anteriormente para R^X . En principio, puede oxidarse cualquier doble enlace para proporcionar un epóxido, como producto final o como intermediario que se hace reaccionar adicionalmente en la reacción.

En una realización todavía adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para oxidar un compuesto alfa-hidrógeno-carbonilo formando un compuesto alfa-hidroxi-carbonilo.



En dicho esquema de reacción, R^{s1} a R^{s3} pueden presentar el significado proporcionado anteriormente para R^X y R^P puede presentar el significado proporcionado anteriormente. En principio, puede oxidarse cualquier compuesto alfa-hidrógeno-carbonilo para producir un compuesto alfa-hidroxi-carbonilo, como producto final o como intermediario que se hace reaccionar adicionalmente en la reacción. Además, $(CO)R^{s3}$ puede sustituirse por otros grupos aceptores de electrones que presentan un doble enlace tautomerizable contiguo al sitio CH, tal como $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$.

En realizaciones de los procedimientos de la invención, la presente invención utiliza imidodifosfatos quirales y derivados de los mismos que presentan la fórmula general (I), que han sido descritos en el documento nº EP12150663.8, de la manera siguiente:



en la que:

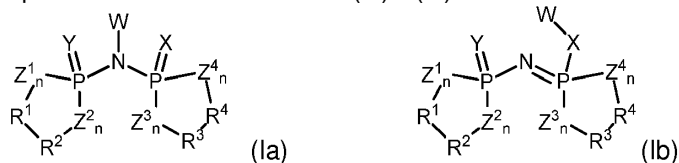
X e Y pueden ser, independientemente, iguales o diferentes, y representar O, S, Se y NR^N , Z^1 a Z^4 pueden ser, independientemente, iguales o diferentes y representan O, S y NR^N , n representa 0 o, preferentemente, 1.

W puede ser un sustituyente capaz de formar un enlace covalente o iónico con la fracción imidodifosfato.

R^1 a R^4 pueden ser, independientemente, iguales o diferentes y cada uno puede ser un grupo alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, en donde cada uno puede encontrarse adicionalmente sustituido de manera opcional con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos en los que R^1 y R^2 forman un sistema de anillos con Z^1 y Z^2 , y R^3 y R^4 forman un sistema de anillos con Z^3 y Z^4 , respectivamente, y

R^N puede seleccionarse de entre hidrógeno, hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1-C_{20} , alqueno C_2-C_{20} o alquino C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas con areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} lineales, ramificados o cíclicos, que presentan opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1-C_{20} , alqueno C_2-C_{20} o alquino C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 o heterosustituyentes, incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y derivadas de los mismos.

A continuación, debe entenderse que la fórmula (I), anteriormente proporcionada, comprende sus formas tautoméricas, tal como se representan mediante la fórmula (Ia) o (Ib)



en las que X, Y, Z^1 a Z^4 , n, W, R^1 a R^4 y R^N presentan los significados definidos anteriormente. A continuación, debe entenderse que cualquiera de las fórmulas (II), (III), (IV) y (V), posteriormente, comprende sus formas tautoméricas respectivas, tal como se representan mediante la fórmula (Ia) o la fórmula (Ib).

En la presente solicitud, el término «imidodifosfatos» debe entenderse que comprende los derivados de los mismos, en los que uno o más de los átomos de oxígeno de la fracción imidodifosfato se sustituyen por S, Se, NR^N, tal como se ha definido anteriormente.

5 En la fórmula (I) anteriormente proporcionada y fórmulas derivadas, posteriormente, debe entenderse que cualquier forma tautomérica de los imidodifosfatos quirales inventivos, así como cualquier forma con carga de los mismos, incluyendo cualquier forma aniónica, debe encontrarse comprendida en la representación de dicha fórmula. También debe entenderse que los imidodifosfatos pueden presentar una quiralidad intrínseca aunque la totalidad de los grupos R¹ a R⁴ sean grupos no quirales.

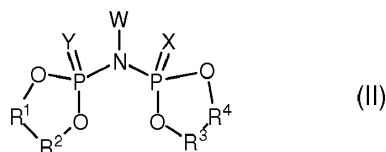
10 En la fórmula (I) anteriormente indicada, R¹ a R⁴ pueden seleccionarse, cada uno, de entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, que opcionalmente presentan uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, heterocicloalquilo C₃-C₈ o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, que opcionalmente presentan uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀ o alquinilo C₂-C₂₀, o hidrocarburo aromático C₆ a C₂₀ y formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆ o heterosustituyentes.

20 En la fórmula (I) anterior, W es un sustituyente capaz de formar un enlace covalente o iónico, tal como hidrógeno, -OH, halógeno, un metal tal como 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, o un grupo orgánico catiónico, tal como se ejemplifica en el Esquema 2, posteriormente, R^W o un silicio sustituido, tal como -SiR^IR^{II}R^{III}, en el que R^W, R^I, R^{II} y R^{III} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con 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 de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con 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 de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆ o un heterosustituyente.

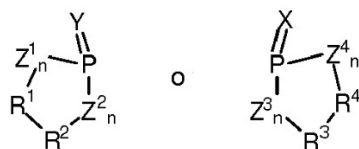
La expresión «formas de areno parcialmente hidrogenado de las mismas» se entiende que se refiere a que, en el caso de que la estructura aromática comprenda más de un ciclo aromático, tal como el caso del naftaleno, por lo menos un ciclo aromático, quedando un ciclo aromático, puede encontrarse parcial o totalmente hidrogenado.

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

40 En una realización de la fórmula (I) anteriormente proporcionada, Z¹ a Z⁴ representan O, n es 1 y las otras definiciones son tal como se ha proporcionado anteriormente para la fórmula (I), tal como se representa mediante la fórmula (II):

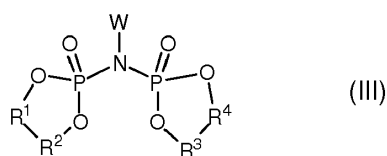


45 En dichas fórmulas (I) y (II), la fracción



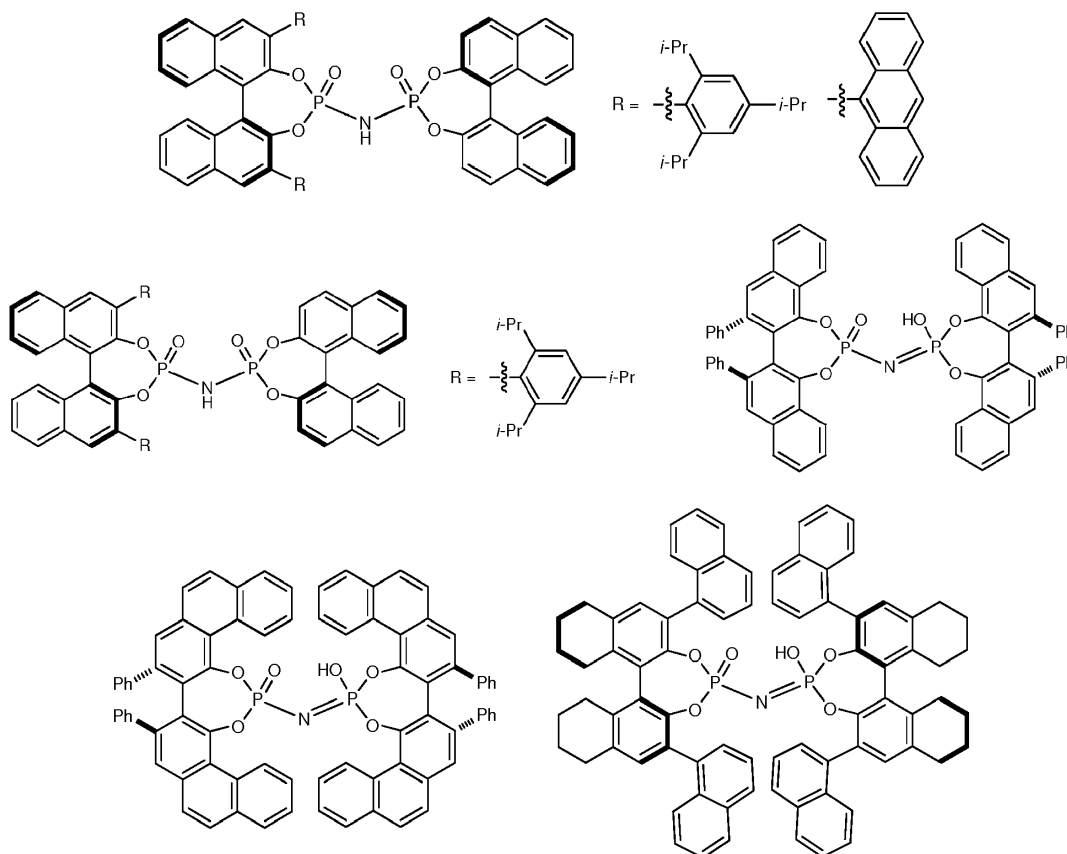
50 Puede ser una estructura anular de cinco a diez elementos de (R¹, R², Z¹, Z² y -PY-) o (R³, R⁴, Z³, Z⁴ y -PX-), respectivamente.

En una realización de los compuestos de fórmula (II), X e Y representan O y las otras definiciones son las proporcionadas anteriormente para la fórmula (I), tal como se representa mediante la fórmula (III):



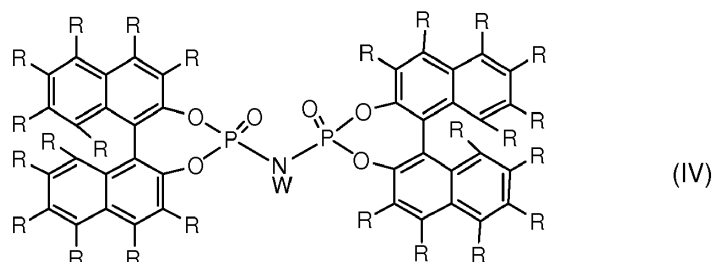
En dicha fórmula (III), por lo menos uno de entre (R¹ y R²) y (R³ y R⁴) puede formar una estructura anular derivada de una estructura aromática puenteada, tal como bifenol sustituido opcionalmente, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-binaftaleno, 1,1'-biantraceno, 1,1'-bifenantreno, así como formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como 8H-BINOL, en las que cada uno de dicho sistemas de anillos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre heterosustituyentes, hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con 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, tal como arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más heterosustituyentes. En dicha fórmula (III), la estructura anular formada por (R¹ y R²) o (R³ y R⁴) puede ser igual o diferente.

Se muestra a continuación ejemplos de dicho compuesto que presentan la fórmula (III) preparados por los inventores.



20

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) pueden representarse mediante la fórmula (IV):



25

En dicha fórmula (IV), el sustituyente R puede ser igual o diferente en cada posición y cada uno puede representar hidrógeno, un heterosustituyente, hidrocarburo alifático C₁ a C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con 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 de areno parcialmente hidrogenado, tal como arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, en el que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C₁ a C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con 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 de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆ o un heterosustituyente.

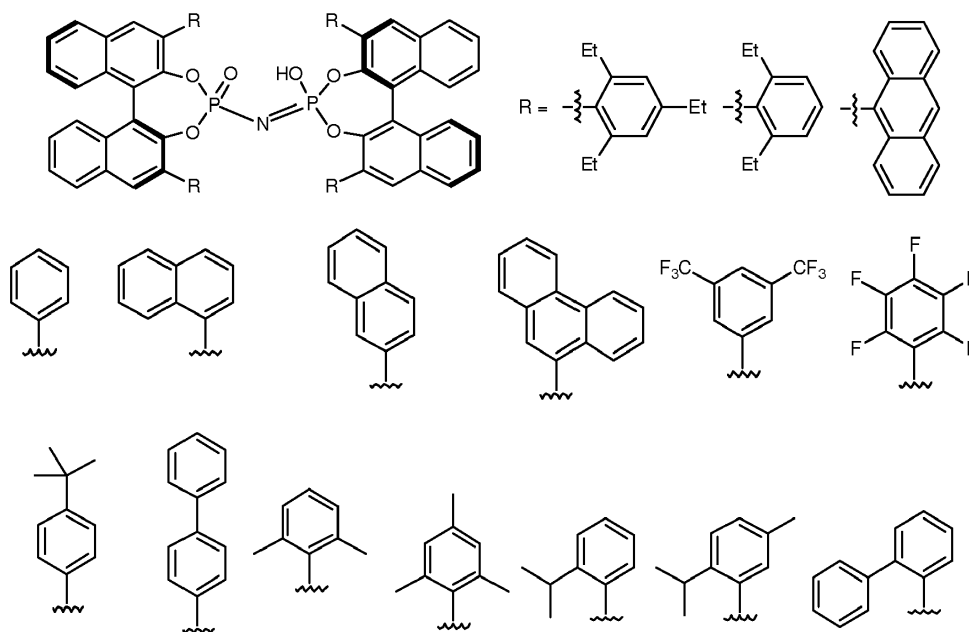
En dicha fórmula (IV), W se define tal como se ha proporcionado anteriormente para la fórmula (I).

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

En los procedimientos de la invención, preferentemente se utilizan los imidodifosfatos quirales con la fórmula general (II), (III) o (IV).

Básicamente resultan posibles cualesquiera grupos quirales como grupos quirales para los compuestos inventivos. En el caso de que el otro grupo en cada caso no sea quiral, los grupos R¹ a R⁴ son cualesquiera grupos orgánicos que pueden ser saturados o insaturados, lineales, cíclicos o heterocíclicos, aromáticos y/o heteroaromáticos.

Se muestran a continuación ejemplos de dicho compuesto que presentan la fórmula (IV) preparados por los inventores.



En la síntesis orgánica, en particular en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos quirales se utilizan frecuentemente como catalizadores con el fin de obtener el producto deseado a una elevada pureza enantiomérica o pureza diastereomérica.

Se ha encontrado que los compuestos según la invención resultan perfectamente adecuados como catalizadores para la síntesis enantioselectiva. En la presente invención funcionan como ácidos de Brønsted quirales o las bases conjugadas de los mismos como aniones quirales en la catálisis enantioselectiva dirigida por contraiones.

Las definiciones siguientes para los sustituyentes/grupos individuales se aplican igualmente de la manera siguiente.

Puede seleccionarse un heterosustituyente tal como se define según la invención de entre OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₃H, un grupo monohalogenometilo, un grupo dihalogenometilo, un grupo trihalogenometilo, CF(CF₃)₂, SF₅, amina unida mediante el 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, unido mediante un átomo de C o N, grupo formilo, C(O)-R^S, COOM, en el que M puede ser un metal, tal como Na o K. R^S₃ puede ser, independientemente, igual o diferente y cada uno puede ser un grupo alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, en el que cada uno puede sustituirse adicionalmente de manera opcional con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos.

Los hidrocarburos alifáticos, incluyendo alquilo, alquenilo y alquinilo, pueden comprender hidrocarburos de cadena lineal, ramificada y cíclica.

5 Heteroalifático es un hidrocarburo que incluye alquilo, alquenilo y alquinilo, que puede comprender hidrocarburos de cadena lineal, ramificada y cíclica con uno o más átomos de carbono sustituidos con un heteroátomo.

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

15 Cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Alquenilo puede ser alquenilo C₂-C₂₀. Alquinilo puede ser alquinilo C₂-C₂₀.

Dichos grupos alquenilo o alquinilo insaturados pueden utilizarse para unir los compuestos inventivos a un portador, tal como un polímero, para ser utilizados para un catalizador inmovilizado.

20 Halógeno es F, Cl, Br o I.

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

25 Heterocicloalquilo C₃-C₈ con uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S preferentemente es 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolán-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxán-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, 30 hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo.

35 Opcionalmente sustituido se refiere a no sustituido o monosustituido, disustituido, trisustituido, tetrasustituido, pentasustituido o de sustitución superior de cada hidrógeno en el hidrocarburo.

Arilo puede ser fenilo, naftilo o bifenilo.

40 Arialquilo puede ser bencilo.

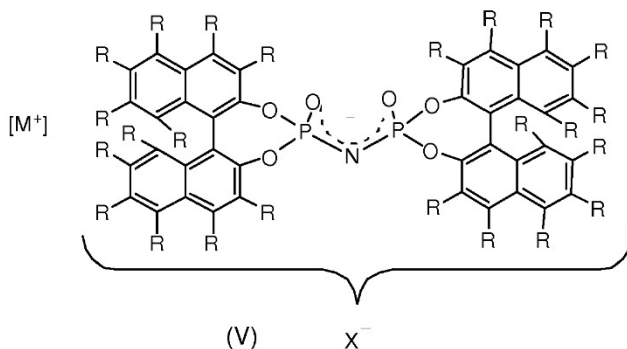
45 Heteroarilo con uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S es preferentemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3-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

55 En una realización preferente de la presente invención tal como se muestra, por ejemplo, en la fórmula (IV), por lo menos un R próximo al enlace -O-P- no es hidrógeno y puede seleccionarse de 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-(naftalén-1-il)acetamida, N-benzhidrilacetamida, N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, 1-antraceno, coranuleno, porfirina, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 3,5-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, terc-butilo, tris-metilsililo, terc-butildimetilsililo, fendimetilsililo, metildifenilsililo, tris-metilsililo, tris-fenilsililo, 4-nitrofenilo y 2,6-metil-4-butilfenilo, trifluorometilo, perfluoroalquilos C₁-C₁₂ no ramificados (lineales) y ramificados, 3,4,5-trifluorofenilo, 1,3-bis(perfluoropropán-2-il)fenilo, 1,3-bis(perfluorobutil)fenilo y/o pentafluorofenilo y también cloro, yodo, flúor, COOH, B(OH)₂, B(alquilo)₂, B(O-alquilo)₂, B(pinacol), BF₃X en el que X = Na o K, OTf Los otros grupos preferentemente son hidrógeno.

65 Los compuestos según la invención pueden convertirse en etapas de procedimiento que son bien conocidas de por sí por el experto en la materia en sales orgánicas, sales metálicas o complejos de metales. En una posible

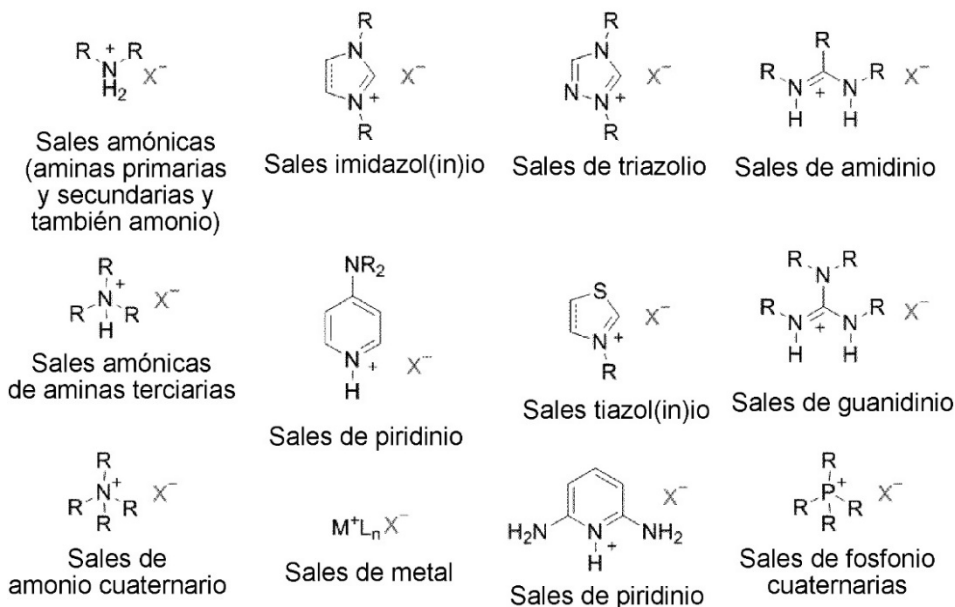
realización, los imidodifosfatos se hacen reaccionar con una sal metálica apropiada, por ejemplo con el carbonato del metal apropiado. Se muestran ejemplos de sales orgánicas, sales metálicas y complejos metálicos en el Esquema 1 a continuación para la fórmula (V):

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



En el Esquema 1, pueden representarse cualesquiera metales o cationes orgánicos, por ejemplo iones de amonio terciario, por M. aunque los compuestos se muestran como sales en el Esquema 1, se desconoce la estructura precisa con metales; también pueden presentar la estructura de complejos metálicos. Por lo tanto, la formulación en sales metálicas o complejos metálicos se utiliza para los fines de la presente invención. Los compuestos metálicos no se encuentran restringidos a compuestos o complejos metálicos particulares. Se derivan compuestos metálicos adecuados de entre 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 y U.

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



En otras realizaciones de los procedimientos de la invención, la presente invención utiliza ácidos quirales y derivados de los mismos como catalizadores que son conocidos del estado de la técnica tal como se dan a conocer en:

EP 1623971.

Hoffmann, S., Seayad, A. M. y List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 7424-7427, 2005.

Xu, F. et al., *J. Org. Chem.* 75:8677-8680, 2010.

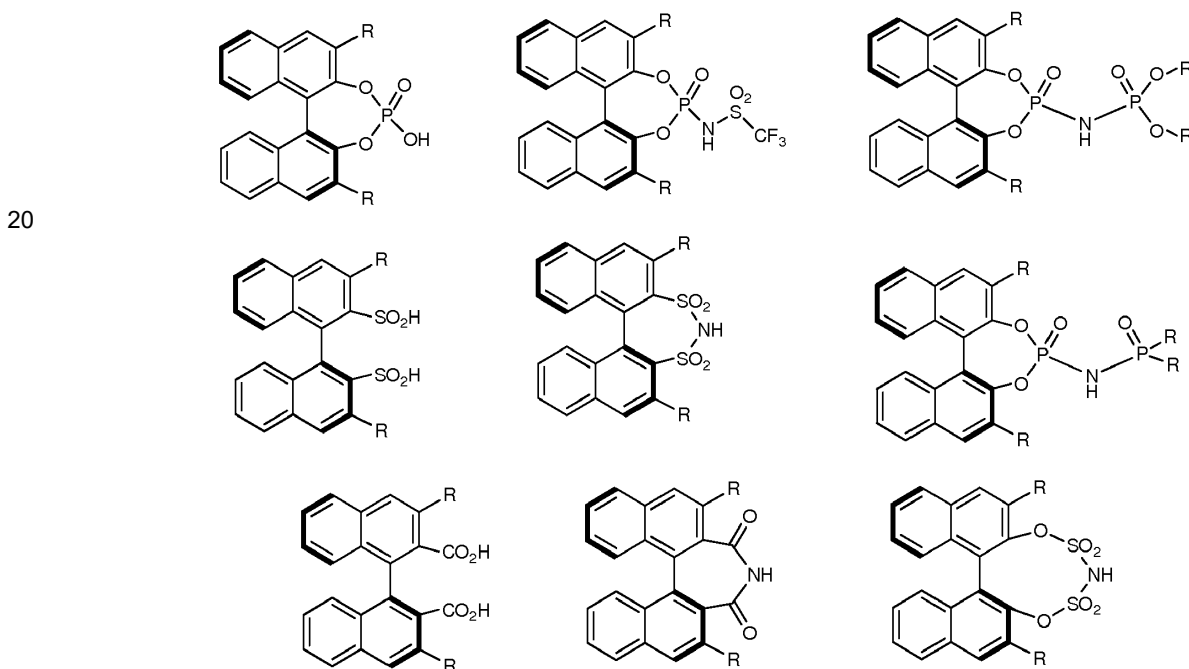
Coric, I., Müller, S. y List, B., *J. Am. Chem. Soc.* 132:17370-17373, 2010.

Nakashima, D. y Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* 128:9626-9627, 2006.

Akiyama, T., Itoh, J., Yokota, K. y Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 43:1566-1568, 2004.

- Uraguchi, D. y Terada, M., J. Am. Chem. Soc. 126:5356-5357, 2004.
 Storer, R. I., Carrera, D. E., Ni, Y. y MacMillan, D. W. C., J. Am. Chem. Soc. 128:84-86, 2006.
 Rowland, G. B. et al., J. Am. Chem. Soc. 127:15696-15697, 2005.
 Akiyama, T., Saitoh, Y., Morita, H. y Fuchibe, K., Adv. Synth. Catal. 347:1523-1526, 2005.
 Müller, S., Webber, M. J. & List, B., J. Am. Chem. Soc. 133:18534-18537, 2011.
 García-García, P., Lay, F., García-García, P., Rabalakos, C. y List, B., Angew. Chem. Int. Ed. 48:4363-4366, 2009.
 Vellalath, S., Coric, I. y List, B. Angew. Chem. Int. Ed. 49:9749-9752, 2010.

- 10 Dicho catalizador ácido quiral para la utilización en la oxidación asimétrica sin necesidad de una reacción de activación intermedia que utiliza un reactivo de activación, tal como un agente de acoplamiento como la carbodiimida en la presente invención, puede seleccionarse de entre ácidos fosfóricos quirales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos, bisulfonimidias, trifil-fosforamidas, fosfinil-fosforamidas y derivados de los mismos, preferentemente basados en una estructura aromática, tal como se ha ejemplificado anteriormente para la fórmula (III), tal como
 15 BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, así como las formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como 8H-BINOL y comprende un sitio reactivo representado por la fórmula $[-(P,S,C)=O][(-NHR^E,-OH)-]$, en la que R^E presenta el significado de un grupo aceptor de electrones, tal como se representa de modo ejemplar a continuación:



- 25 En dicha fórmula, R presenta el significado proporcionado anteriormente para R en la fórmula (IV) y sus realizaciones preferentes.

- El procedimiento de la invención habitualmente se lleva a cabo en solvente orgánico convencional, tal como solventes hidrocarburo, tales como hexanos, pentano, metilciclohexano, heptano, isooctano, preferentemente
 30 ciclohexano; solventes halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, fluorobenceno, preferentemente tetracloruro de carbono; solventes aromáticos, tales como benceno, tolueno, bencenos sustituidos, xilenos; éteres, tales como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter terc-butilmetílico, éter diisopropílico, éter dietílico, dioxano; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o cualquier otro solvente o mezclas de los mismos que no influyen negativamente en la reacción.

- 35 El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo bajo una atmósfera de gas que no influya negativamente sobre la reacción, preferentemente en una atmósfera protectora, tal como nitrógeno, argón, o en aire, preferentemente en un recipiente cerrado.

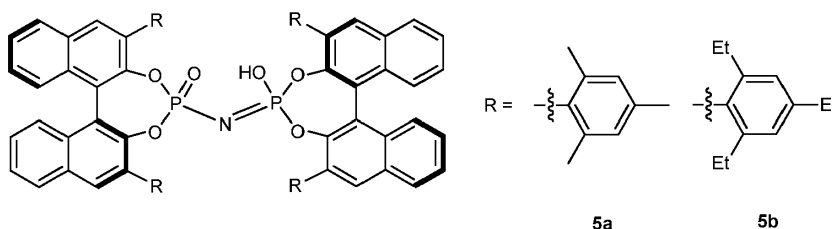
- 40 La temperatura del procedimiento habitualmente es de entre -78°C y 100°C , preferentemente de entre -20°C y 25°C . La adición de un agente de secado, tal como MgSO_4 , Na_2SO_4 o tamices moleculares, a la mezcla de reacción para eliminar parcialmente el agua, no resulta necesaria pero puede presentar un efecto beneficioso sobre la velocidad de reacción, permitiendo cargas de catalizador más bajas, un tiempo de reacción reducido y posiblemente un
 45 incremento de la enantioselectividad.

Aunque cada peróxido puede utilizarse de manera general para el método de oxidación de la invención, pueden optimizarse las condiciones de reacción mediante la elección del compuesto peróxido, en particular con respecto a la velocidad de reacción y la enantioselectividad.

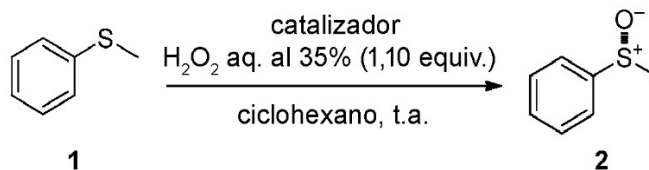
5 La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

Parte experimental

10 En los Ejemplos a continuación, se lleva a cabo el método general para oxidar los tiocompuestos utilizando peróxido de hidrógeno en un solvente orgánico, tal como hexano o CCl_4 en presencia de un catalizador ejemplar, tal como catalizador imidodifosfato, tal como se ejemplifica para los compuestos 5a y 5b. La preparación del catalizador se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el documento nº EP12150663.8 en detalle.



15 Con la adición de MgSO_4 para eliminar el agua, el tiempo de reacción puede acortarse significativamente, a 2 horas, y sólo se requieren 1,05 equivalentes de peróxidos de hidrógeno (entrada 3). Puede utilizarse tanto ciclohexano como CCl_4 como solvente, produciendo los mismos resultados (entradas 3 y 4). Además, puede reducirse la carga de catalizador a 1% molar sin perder enantioselectividad, aunque se requiere un tiempo de reacción más largo (entrada 5). Una reducción adicional de la carga de catalizador, a 0,1% molar, también puede proporcionar una elevada enantioselectividad, de 95:5 er (entrada 6).



25 Tabla. Ensayo de catalizadores de bisfosfonimida^a

Entrada	Ácido	t (h)	Conversión (%) ^b	Compuesto sulfonilo (%) ^b	e.r. ^c
1	5a	24	90	n.d.	92:8
2	5b	24	80	n.d.	99:1
3 ^d	5b	2	>99	n.d.	99:1
4 ^{d,e}	5b	2	>99	n.d.	99:1
5 ^{d,f}	5b	10	>99	n.d.	98,5:1,5
6 ^{d,g}	5b	72	75%	n.d.	95:5

^aescala de 0,1 moles, ácido 2% molar, aq. H_2O_2 (1,10 eq), en ciclohexano (2 ml), t.a.

^bDeterminado mediante CG-EM, n.d. = not detectado.

^cDeterminado mediante análisis de HPLC quiral.

^dCon MgSO_4 , aq. H_2O_2 (1,05 eq).

^eEn CCl_4 .

^f1% molar de catalizador.

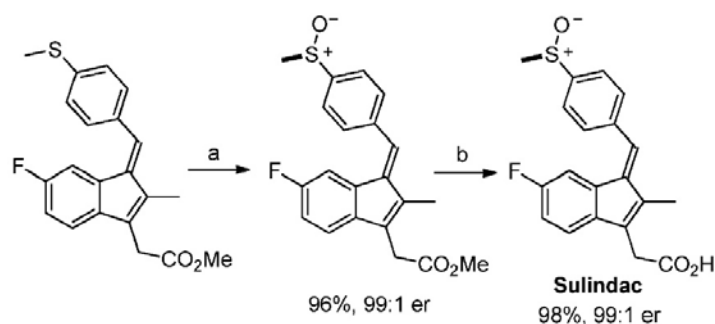
^g0,1% molar de catalizador.

30 Tal como puede observarse en la tabla anterior, se observa una enantioselectividad perfecta con el ácido **5b**. Tras establecer las condiciones de reacción optimizadas, los inventores examinaron a continuación el alcance de la reacción con una serie de sustratos representativos. Tal como se pone de manifiesto en la tabla a continuación, un notablemente amplio espectro de aril metil sulfuros puede ser convertido en los sulfoxidos correspondientes a rendimientos elevados con excelente enantio- y quimio-selectividad, con independencia de la naturaleza electrónica (de -OMe a $-\text{NO}_2$) y posición (*o*-, *m*-, *p*-) de los sustituyentes. Los sustratos con un grupo alquilo voluminoso también pueden oxidarse con elevada enantioselectividad, aunque se observó una pequeña cantidad de sulfona (5% a 9%). Cabe destacar que también se obtuvieron rendimientos y pureza óptica elevadas en el caso de tioéteres alquílicos simples. Al mejor saber y entender de los inventores, los niveles de enantioselectividad son los más altos alcanzados hasta hoy en sistemas organocatalíticos y además la generalidad de dicha nueva sulfoxidación organocatalítica tampoco se ha enseñado anteriormente^[8], ni siquiera en comparación con las reacciones catalizadas por metales.

Tabla - Rango de sustratos de sulfoxidación asimétrica

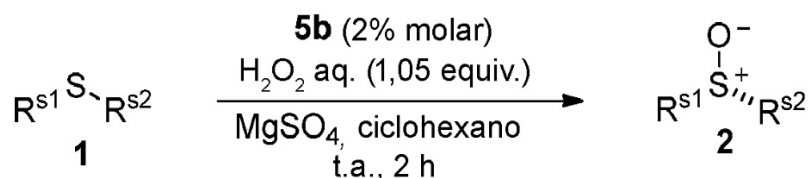
$ \begin{array}{ccc} \text{R}^{\text{s1}} \text{S} \text{R}^{\text{s2}} & \xrightarrow[\text{MgSO}_4, \text{ciclohexano}]{\text{5b (2\% molar)} \\ \text{H}_2\text{O}_2 \text{ aq. (1,05 equiv.)} \\ \text{t.a., 2 h}} & \text{R}^{\text{s1}} \text{S}^{\text{+}} \text{R}^{\text{s2}} \\ \mathbf{1} & & \mathbf{2} \end{array} $			
Entrada	Producto (R ^{s1} y R ^{s2} tal como se ha definido de manera general anteriormente y que se identifica posteriormente)	Rendimiento (%) ^a	e.r. ^b
1	X = H (2a)	98%	99,5:0,5
2	4-MeO (2b)	96%	97,5:2,5
3	4-Me (2c)	98%	98:2
4	4-Cl (2d)	91%	98,5:1,5
5	3-Cl (2e)	95%	99,5:0,5
6	2-Cl (2f)	99%	99:1
7	4-CN (2g)	92%	97,5:2,5
8	4-NO ₂ (2h)	95%	99,5:0,5
9		98%	99:1
10 ^d	R = Et (2j)	90%	95:5
11 ^e	<i>i</i> -Pr (2k)	89%	92,5:7,5
12 ^f		96%	97:3
13 ^{f,g}		96%	95,5:4,5
^a Rendimientos aislados a escala de 0,1 a 0,4 mmoles. ^b Determinado mediante análisis de HPLC en una fase quiral. ^c 5% de sulfona observado mediante RMN ¹ H. ^e 9% de sulfona ^f En CCl ₄ a 0°C. ^g 2% de sulfona.			

5 La relevancia sintética práctica del método de la invención se demostró con la síntesis enantioselectiva de Sulindac, que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo eficiente y recientemente también aplicado al tratamiento del cáncer. La oxidación del sulfuro de Sulindac se llevó a cabo bajo condiciones de reacción estándares, seguido de la hidrólisis del grupo éster, proporcionando Sulindac con un rendimiento de 98% y 99:1 er.

Esquema - Síntesis enantioselectiva de Sulindac.

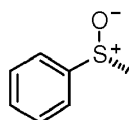
(a) **5b** 2% molar, H₂O₂ aq., MgSO₄, CCl₄; (b) LiOH, THF/H₂O 5:1

En resumen, se ha desarrollado un nuevo y altamente eficiente sistema de oxidación organocatalítica, ácido de Brønsted quiral/H₂O₂ aq. y se ha aplicado con éxito a la sulfoxidación de los tioéteres con excelentes enantioselectividad y quimioselectividad. La generalidad observada y niveles elevados de enantioselectividad no tienen precedentes en el campo de las reacciones de sulfoxidación organocatalítica.

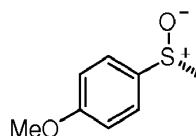
Procedimiento general de oxidación asimétrica de sulfuros en presencia de un catalizador imidodifosfato.

A una solución de fenil metil sulfuro (24 mg, 24 μ l, 0,2 mmoles, 1,0 equiv.) y el catalizador ácido **5b** (6 mg, 4,0 μ moles, 0,02 equiv.) en 2 ml de ciclohexano se añadió MgSO₄ (90 mg) y H₂O₂ aq. (al 35%, 18 μ l, 0,21 mmoles, 1,05 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta no observar más conversión en la CCF o CG-EM (2 h). La purificación mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc) proporcionó el sulfóxido deseado en forma de un sólido blanco. Se determinaron las proporciones de sulfóxido/sulfona mediante análisis de RMN-¹H del producto en bruto. Se determinó la pureza óptica del producto mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralcel OB-H, heptano/isopropanol 70:30, 0,5 ml/min, 254 nm). Se determinó la configuración absoluta del sulfóxido mediante comparación de los tiempos de retención de HPLC y la rotación óptica con los valores en la literatura.

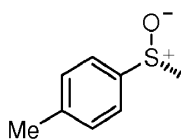
Se produjeron los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general detallado anteriormente:



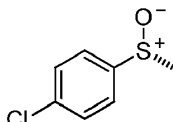
C₇H₈OS (140,20 g/mol), sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 98%; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (s, 3H, CH₃), 7,50-7,55 (m, 3H, ArH), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 44,0, 123,5, 129,4, 131,0, 145,7 (d); EM (IEP): *m/z* 140 (M⁺); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=99,5:0,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 70:30, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, *t_r*= 13,4 y 21,8 min).



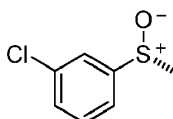
C₈H₁₀O₂S (170,23 g/mol), sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1), rendimiento de 96%; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 7,03 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H, ArH), 7,60 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H, ArH); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 44,0, 55,5, 114,8, 125,5, 136,6, 162,0; EM (IEP): *m/z* 170 (M⁺); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=97,5:2,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, *t_r*= 11,7 y 19,0 min).



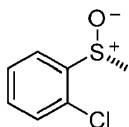
5 $C_8H_{10}OS$ (154,23 g/mol), sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1), rendimiento de 98%; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,41 (s, 3H, Ar- CH_3), 2,71 (s, 3H, CH_3), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, ArH), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 21,4, 44,0, 123,6, 130,1, 141,5, 142,5; EM (IEP): m/z 154 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=98:2) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 220 nm, $t_r = 9,5$ y 15,2 min).



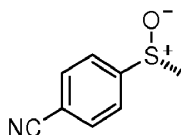
10 C_7H_7ClOS (174,65 g/mol); sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 97%; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,73 (s, 3H, CH_3), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 44,0, 125,0, 129,7, 137,3, 144,2; EM (IEP): m/z 174 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=98,5:1,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, $t_r = 9,9$ y 12,5 min).



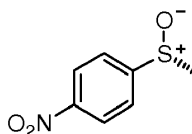
20 C_7H_7ClOS (174,65 g/mol); sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 95%; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,75 (s, 3H, CH_3), 7,47-7,51 (m, 3H, ArH), 7,67 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 44,0, 121,6, 123,6, 130,6, 131,2, 135,7, 147,8; EM (IEP): m/z 174 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=99,5:0,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, $t_r = 10,4$ y 12,7 min).



25 C_7H_7ClOS (174,65 g/mol); sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1), rendimiento de 99%; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,83 (s, 3H, CH_3), 7,40 (dd, $J = 7,9$, 1,1 Hz, 1H, ArH), 7,45 (td, $J = 7,6$, 1,4 Hz, 1H, ArH), 7,55 (td, $J = 7,5$, 1,1 Hz, 1H, ArH), 7,96 (dd, $J = 7,8$, 1,4 Hz, 1H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 41,8, 125,3, 128,2, 129,8, 132,0, 143,7; EM (IEP): m/z 174 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=99:1) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, $t_r = 10,1$ y 14,0 min).

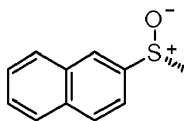


35 C_8H_7NOS (165,21 g/mol), sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 92%; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,77 (s, 3H, CH_3), 7,78 (dt, $J = 8,6$, 2,0 Hz, 2H, ArH), 7,84 (dt, $J = 8,6$, 2,0 Hz, 2H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 43,8, 114,8, 117,7, 124,3, 133,0, 151,5; EM (IEP): m/z 165 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=97,5:2,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, $t_r = 21,5$ y 26,7 min).

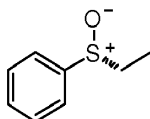


40 $C_7H_7NO_3S$ (185,20 g/mol), sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 95%; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,80 (s, 3H, CH_3), 7,84 (dt, $J = 8,7$, 1,9 Hz, 2H, ArH), 7,85 (dt, $J =$

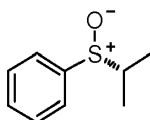
8,7, 1,9 Hz, 2H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 43,9, 124,5, 124,7, 149,5, 153,3; EM (IEP): m/z 185 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=99,5:0,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, t_r = 24,7 y 28,4 min).



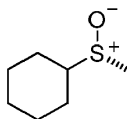
5
 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{OS}$ (190,26 g/mol), sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 98%; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,80 (s, 3H, CH_3), 7,59-7,62 (m, 3H, ArH), 7,90-8,00 (m, 3H, ArH), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 43,8, 119,4, 124,1, 127,4, 127,8, 128,1, 128,5, 129,6, 132,9, 134,4, 142,7; EM (IEP): m/z 190 (M^+); HPLC: se determinó la pureza óptica (er=99:1) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, t_r = 11,4 y 14,0 min).



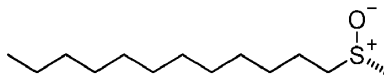
15
 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$ (154,23 g/mol); sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 90%; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 2,76 (m, 1H, CH_2), 2,90 (m, 1H, CH_2), 7,47-7,54 (m, 3H, ArH), 7,60-7,62 (m, 2H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 5,9, 50,2, 124,1, 129,1, 130,9, 143,3; EM (IEP): m/z 154 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=95:5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol x, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, t_r = 9,4 y 14,8 min).



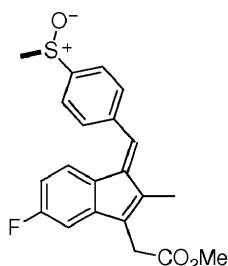
25
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$ (168,26 g/mol), aceite incoloro, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1), rendimiento de 89%; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3), 2,84 (m, 1H, CH), 7,50 (m, 3H, ArH), 7,60 (m, 2H, ArH); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 14,0, 15,9, 54,5, 125,0, 128,9, 131,0, 141,7; EM (IEP): m/z 168 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=92,5:7,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 50:50, caudal: 0,5 ml/min, 254 nm, t_r = 8,6 y 11,5 min).



30
 $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{OS}$ (146,25 g/mol); sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 96%; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,25-1,46 (m, 5H, CH_2), 1,71-1,74 (m, 1H, CH_2), 1,87-1,95 (m, 3H, CH_2), 2,14-2,17 (m, 1H, CH_2), 2,49-2,55 (m, 4H, SCH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 24,9, 25,2, 25,4, 25,5, 26,0, 35,2, 60,9; HPLC: EM (IEP): m/z 146 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=97:3) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 90:10, caudal: 0,5 ml/min, 220 nm, t_r = 8,6 y 11,5 min).



40
 $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{OS}$ (232,43 g/mol); sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 96%; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3), 1,26-1,35 (m, 16H, CH_2), 1,39-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,74-1,77 (m, 2H, CH_2), 2,60 (s, 3H, SCH_3), 2,68 (m, 1H, SCH_2), 2,78 (m, 1H, SCH_2); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 14,1, 22,6, 22,7, 28,8, 29,19, 29,25, 29,34, 29,36, 29,5, 29,6, 31,9, 38,2, 54,6; EM (IEP): m/z 232 (M^+); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=95,5:4,5) mediante HPLC (DAICEL, OB-H, heptano/isopropanol 98:2, caudal: 0,5 ml/min, 220 nm, t_r = 20,4 y 22,7 min).

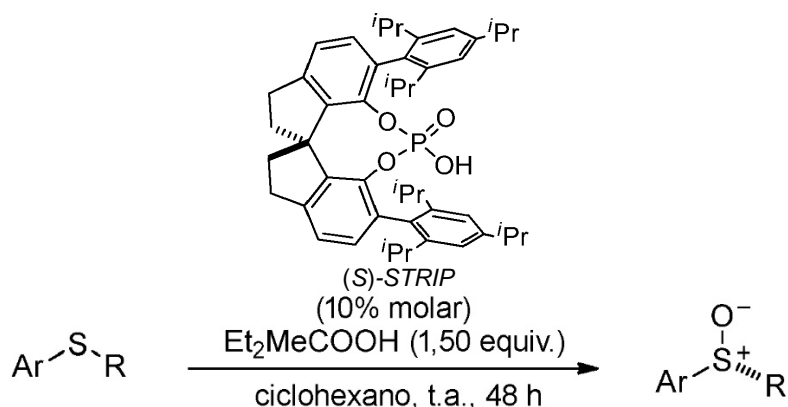


Sulindac metil éster, $C_{21}H_{19}FO_3S$ (370,44 g/mol); sólido blanco, purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc), rendimiento de 96%; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,73 (s, 3H, CH_3), 3,49 (s, 2H, CH_2), 3,63 (s, 3H, CH_3), 6,48 (dt, $J = 8,5$ and $2,0$ Hz, 1H, CH), 6,80 (dd, $J = 8,5$ and $2,0$ Hz, 1H, CH), 7,06-7,08 (m, 2H, CH), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 10,4, 31,5, 43,8, 52,2, 106,1, 110,7, 123,6, 123,7, 128,1, 129,4, 130,2, 131,7, 138,1, 139,6, 141,5, 145,4, 146,6, 162,3, 164,2, 170,6; EM (IEP): m/z 370 (M); HPLC: Se determinó la pureza óptica (er=99:1) mediante HPLC (DAICEL, AD-3, heptano/isopropanol 90:10, caudal: 1 ml/min, 254 nm, $t_r = 13,1$ y $14,2$ min).

Oxidación asimétrica de sulfuros en presencia de un catalizador fosfato

En los ejemplos a continuación los inventores describen la utilización de ácidos fosfóricos quirales, tales como (S)-STRIP, como catalizadores utilizando hidroperóxidos de alquilo. Los inventores han encontrado que el tamaño del grupo alquilo en el oxidante hidroperóxido presentaba un efecto positivo sobre la enantioselectividad. Para el sustrato en la entrada 1 en la tabla, posteriormente, el hidroperóxido de terc-butilo proporcionó un e.r. ee 87:13 y del peróxido de hidrógeno de 58:42.

Tabla. Rango de sustratos de la sulfoxidación asimétrica catalizada por ácido fosfórico.



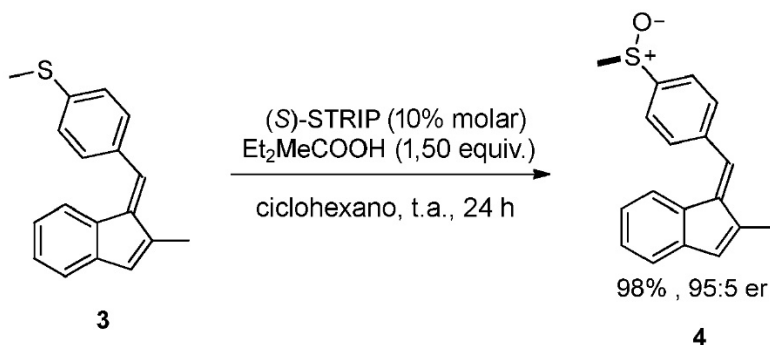
Entrada	Sulfuro	Rendimiento	e.r.
1	 X = H	93%	91:9
2	4-MeO		93:7
3	4-Me	92%	94:6
4	4-Cl	88%	93:7
5	3-Cl	88%	93:7
6	2-Cl	88%	90:10
7	4-NO ₂	95%	90:10
8	 R = <i>i</i> -Pr	92%	93:7
9	R = <i>t</i> -Bu	88%	95:5

Se investigaron las aplicaciones de la reacción bajo las condiciones de reacción optimizadas. Tal como se muestra en la tabla, anteriormente, el rango de sustrato es bastante general: diversos sulfuros, ricos o pobres en electrones, pueden convertirse todos en los sulfóxidos deseados a alto rendimiento químico y elevada enantioselectividad. Notablemente, los grupos voluminosos también resultan bastante bien tolerados e incluso se ha observado una enantioselectividad todavía más elevada con sustratos como fenil terc-butil sulfuro (entrada 9). Al mejor saber y entender de los inventores, un er de 95:5 es el mejor resultado obtenido hasta ahora y incluso los enzimas no consiguen oxidar este difícil sustrato con elevada enantioselectividad.

5

10

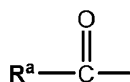
Se llevó a cabo una aplicación sintética de dicho nuevo método organocatalítico en la preparación de un análogo de Sulindac. Bajo condiciones optimizadas, se convirtió el sulfuro 3 en sulfóxido 4 con un rendimiento de 98% y un er de 95:5.



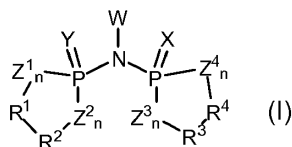
Esquema 3. Síntesis de un potente inhibidor de histona desacetilasas

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la oxidación asimétrica libre de metales de un compuesto orgánico nucleofílico mediante adición electrofílica de un compuesto peróxido, en el que el compuesto orgánico se hace reaccionar con un compuesto peróxido $R^P\text{-OOH}$ en presencia de un catalizador ácido quiral, en el que se selecciona dicho catalizador ácido quiral de entre el grupo de ácidos quirales que consiste en imidodifosfatos quirales, ácidos fosfóricos, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos, bisulfonimidias, trifil fosforamidias, fosfinil fosforamidias y derivados de los mismos, en el que dicho catalizador ácido quiral comprende un sitio catalíticamente activo $[-(P,S,C)=O][(-NHR^E,-OH)]$ - en el que R^E presenta el significado de un grupo aceptor de electrones, en el que el compuesto orgánico que debe oxidarse se selecciona de entre $X^S R^X_n$, $R^{S1} R^{S2} C=CR^{S3} R^{S4}$ y $R^{S1} R^{S2} CH-(C=O)R^{S3}$, en el que X^S puede seleccionarse de entre S, Se, P o N, R^X pueden ser iguales o diferentes en X y pueden seleccionarse de entre $-NR^Y_2$, $-SR^Y$, $-OR^Y$, $-OSiR^Y_3$, hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que opcionalmente presenta uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 , en el que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que presentan opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 o heterosustituyentes, n es 2 en el caso de que X^S sea S o Se, y n es 3 en el caso de que X^S sea P o N, R^P , R^Y y R^{S1} a R^{S4} puede seleccionarse independientemente de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que opcionalmente presentan uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 , en el que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que presenta opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 o heterosustituyentes, R^P es hidrógeno o un radical de fórmula:



en la que R^a en dicha fórmula se selecciona de entre el grupo que consiste en: (a) hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que presenta opcionalmente uno o más enlaces insaturados, (b) heterocicloalquilo C_3 - C_8 y (c) hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenado, en el que cada uno de (a) a (c) se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en (i) hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que presentan opcionalmente uno o más enlaces insaturados, (ii) heterocicloalquilo C_3 - C_8 e (iii) hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenado; en el que dicho imidodifosfato presenta la fórmula general (I):



en la que:

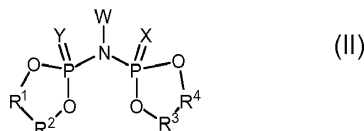
- X e Y pueden ser, independientemente, iguales o diferentes, y representar O, S, Se y NR^N , Z^1 a Z^4 pueden ser, independientemente, iguales o diferentes y representan O, S y NR^N , n representa 0 o 1
W puede ser un sustituyente capaz de formar un enlace covalente o iónico con la fracción imidodifosfato.
 R^1 a R^4 pueden ser, independientemente, iguales o diferentes y cada uno puede ser un grupo alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, en donde cada uno puede encontrarse adicionalmente sustituido de manera opcional con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos en los que R^1 y R^2 forman un sistema de anillos con Z^1 y Z^2 , y R^3 y R^4 forman un sistema de anillos con Z^3 y Z^4 , respectivamente, y

R^N puede seleccionarse de entre hidrógeno, hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas con areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 , en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} lineales, ramificados o cíclicos, que presentan opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 o heterosustituyentes, incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y derivadas de los mismos.

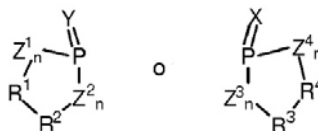
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto orgánico es un tioéter R^{S1} -S- R^{S2} en el que R^{S1} y R^{S2} presentan el significado proporcionado en la reivindicación 1.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el peróxido R^P -OOH se selecciona de entre peróxido de hidrógeno, hidroperóxido alifático o aromático, ácido percarboxílico alifático o aromático que presenta una cadena alifática C_1 a C_{20} lineal, ramificada o cíclica o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} , que presenta opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 , en el que cada hidrocarburo se encuentra opcionalmente sustituido, o mezclas de los mismos.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utiliza un imidodifosfato quirral, en el que, en la fórmula (I), Z^1 a Z^4 representan O, n es 1, R^1 a R^4 , R, X e Y, así como W son tal como se ha definido anteriormente, tal como se representa mediante la fórmula (II):

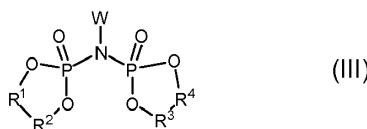


5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utiliza un imidodifosfato quirral, en el que por lo menos una fracción



es una estructura anular de cinco a diez elementos, y Z^1 a Z^4 , R^1 a R^4 , R, X e Y, así como W son tal como se ha definido anteriormente.

6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que se utiliza un imidodifosfato quirral, en el que, en la fórmula (I), Z^1 a Z^4 representan O, n es 1, X e Y presentan O, R^1 a R^4 , así como W tal como se ha definido anteriormente, son tal como se representa mediante la fórmula (III):

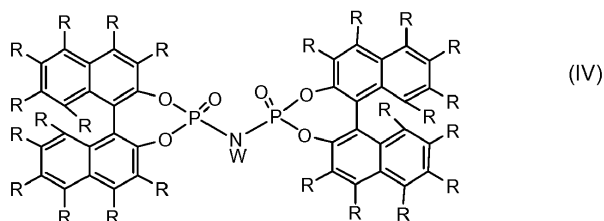


7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que, en dicha fórmula (III), R^1 y R^4 pueden seleccionarse, cada uno, de entre cadena lineal C_1 a C_{20} , hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada o cíclica, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas con areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 , en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} lineales, ramificados o cíclicos, que presentan opcionalmente uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1 - C_{20} , alqueno C_2 - C_{20} o alquino C_2 - C_{20} , heterocicloalquilo C_3 - C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} y formas de areno parcialmente hidrogenadas, tales como arilo, aril-alquilo C_1 - C_6 , heteroaril-alquilo C_1 - C_6 o heterosustituyentes y

W puede seleccionarse de entre hidrógeno, -OH, halógeno, un metal tal como 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, o un grupo orgánico catiónico, R^w o un silicio sustituido, tal como $-SiR^I R^II R^III$, en el que R^w , R^I , R^II y R^III pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con 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 de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , en los que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente con 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 de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 o heterosustituyentes, incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y derivadas de los mismos.

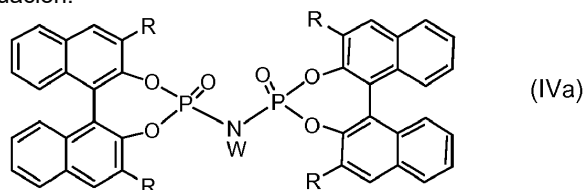
8. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, en el que, en dicha fórmula (III), (R^1 y R^2) y (R^3 y R^4), respectivamente, forman, cada uno, una estructura anular que puede ser igual o diferente y se deriva de una estructura aromática opcionalmente dimérica, puenteada, tal como bifenilo sustituido opcionalmente, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-binaftaleno, 1,1'-biantraceno, 1,1-bifenantreno, o una forma de areno parcialmente hidrogenado de dicha estructura anular aromática, tal como 8H-BINOL, en el que cada uno de dichos sistemas anulares se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes en cada posición y pueden seleccionarse, cada uno, de entre hidrógeno, heterosustituyentes, hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que opcionalmente presentan 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 de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , en el que cada hidrocarburo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre hidrocarburos alifáticos C_1 a C_{20} de cadena lineal, ramificada o cíclica, que opcionalmente presentan 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 de areno parcialmente hidrogenado, tales como arilo, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 o un heterosustituyente y W es tal como se ha definido anteriormente, incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y derivadas de los mismos.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) puede representarse mediante la fórmula (IV):



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

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que por lo menos una de dichas estructuras anulares formadas por (R^1 y R^2) o (R^3 y R^4) es quiral, preferentemente con un eje de simetría C_2 .
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que las estructuras anulares formadas por (R^1 y R^2) o (R^3 y R^4), respectivamente, son idénticas.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utiliza un imidodifosfato quiral, representado por la fórmula (IVa) a continuación:



en la que el sustituyente R puede ser diferente o preferentemente igual en cada posición y puede definirse tal como en la reivindicación 5,
W es tal como se define en la reivindicación 1,
incluyendo sus formas tautoméricas e iónicas, y derivadas de los mismos.

- 5
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto orgánico se oxida enantioselectivamente con un compuesto peróxido en presencia de un catalizador imidodifosfato quiral, en el que dicho imidodifosfato presenta la fórmula general (I) definida anteriormente.
- 10 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que, en la fórmula anterior, W presenta el significado de hidrógeno.

15