

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 352**

51 Int. Cl.:

C07F 9/145 (2006.01)

C07F 9/6574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2015** **PCT/EP2015/059289**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015** **WO15176928**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2015** **E 15720942 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018** **EP 3145938**

54 Título: **Procedimiento para la producción de monofosfitos**

30 Prioridad:

20.05.2014 DE 102014209534

20.05.2014 DE 102014209532

20.05.2014 DE 102014209533

20.05.2014 DE 102014209535

20.05.2014 DE 102014209536

16.02.2015 DE 102015202722

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2019

73 Titular/es:

EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)

Rellinghauser Straße 1-11

45128 Essen, DE

72 Inventor/es:

DYBALLA, KATRIN MARIE y

FRANKE, ROBERT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 724 352 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 producción de monofosfitos

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de monofosfitos. El material de partida en el procedimiento es un bifenol.

- 5 Los monofosfitos se emplean, a modo de ejemplo, como ligandos en la hidroaminometilación catalizada con metales de transición (E. Petricci, A. Mann, J. Salvadori, M. Taddei, Tetrahedron Letters 2007, 48, 8501-8504), la hidrocianación (US 5,449,807), la hidroformilación (B. CORNILS, W. A. HERRMANN, "Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds", Vol. 1 & 2, VCH, Weinheim, New York, 1996, o bien R. Franke, D. Selent, A. Börner, "Applied Hydroformylation", Chem. Rev., 2012, DOI:10.1021/cr3001803), la isomerización (US 5,440,067) y la ciclohidrocarbonilación (US 5,962,744) de olefinas.

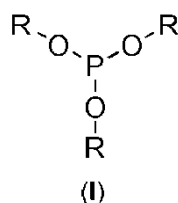
La síntesis de estos ligandos que contienen fósforo se describe reiteradamente en la literatura. Se encuentra una buena visión general en "Phosphorous(III)Ligands in Homogeneous Catalysis - Design and Synthesis" de Paul C.J. Kamer y Piet W.N.M. van Leeuwen; John Wiley and Sons, 2012, así como en referencias bibliográficas contenidas en el mismo.

- 15 La producción de tales ligandos, o bien clases de ligandos, y en último término también bibliotecas de ligandos, se debía distinguir por una síntesis sencilla y modular. Además, idealmente, los correspondientes eductos se encontrarán disponibles en el comercio y ser económicos, o bien se podrán producir de manera conveniente y sencilla.

- 20 La fácil disponibilidad de los componentes y, vinculada a ésta, la buena posibilidad de una síntesis de monofosfitos a escala industrial, y en último término su empleo, es un criterio importante, ya que el gasto de producción y los costes producidos vinculados al mismo deben situarse solo a un nivel tal que se garantice además la rentabilidad del proceso total para el que se emplean.

- 25 Las fosfinas, o bien bisfosfinas clásicas, cumplen estos requisitos solo en determinados casos, ya que la síntesis se desarrolla generalmente a través de varias etapas, e incluye parcialmente separaciones y pasos de purificación costosos.

Los monofosfitos sustituidos simétricamente más sencillos son los de tipo (I):



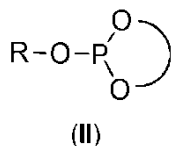
- 30 Éstos se pueden producir muy fácilmente mediante la reacción de un alcohol con tricloruro de fósforo (PCl_3) en presencia de una base y un disolvente (véase esquema 1) (véase "Phosphorous(III) Ligands in Homogeneous Catalysis - Design and Synthesis" von Paul C.J. Kamer und Piet W.N.M. van Leeuwen; John Wiley and Sons, 2012; páginas 82 y siguientes).

Esquema 1:



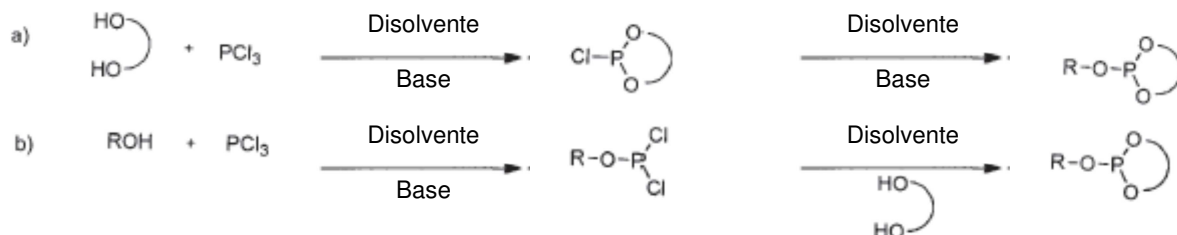
- 35 La producción de monofosfitos sustituidos asimétricamente es más costosa, a modo de ejemplo se describe en el documento DE 199 53 058. En este caso se hace reaccionar un trihalogenuro de fósforo en primer lugar con un alcohol, bajo obtención de un monoéster de ácido dihalogenofosforoso, que a su vez se hace reaccionar de nuevo con un alcohol para dar un diéster de ácido monohalogenofosforoso. A continuación se efectúa otra reacción con un alcohol para dar un correspondiente fosfito.

Un monofosfito de tipo (II) contiene una unidad dioxafósforo cíclica.



Un monofosfito de tipo (II) se puede producir por dos vías diferentes:

Esquema 2:



5 A tal efecto véase también:

- WO 2007036701;
- P.H. Dussault, K.R. Woller, J. Org. Chem. 1998, 63, 5769;
- M.T. Reetz, G. Mehler, Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3889;
- M. Kawasaki, P. Li, H. Yamamoto, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3795;
- 10 - C.J. Cobley, K. Gardner, J. Klosin, C. Praquin, C. Hill, G.T. Whiteker, A. Zanotti-Gerosa, J.L. Petersen, K.A. Abboud, J. Org. Chem. 2004, 69, 5323.

15 En RUI M B CARRILHO ET AL, "Rhodium/tris-binaphthyl chiral monophosphite complexes: Efficient catalysts for the hydroformylation of disubstituted aryl olefins", JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, tomo 698, (2011-10-05), páginas 28 - 34, se describe un procedimiento para la producción de ligandos tris-binaftilmonofosfito. Por lo demás se describe su empleo como ligandos en la hidroformilación de fenilpropeno.

Gonzalez ET AL: "Supporting Information- Gold(I)-Catalyzed Enantioselective [4+2] Cycloaddition of Allene-Dienes", Org. Lett., 2009, páginas S1-S138, dan a conocer la producción de ligandos simétricos en C3 bajo empleo de carbonato de metilo de BINOL.

20 Yasuhito Koyama ET AL: "Regioselective Remote Functionalization of Biaryl Framework via Tethered ortho-Quinol Intermediate", Chemistry - An Asian Journal, tomo 6, N° 2, 2011, páginas 355-358, dan a conocer el carbonato de terc-butilo de BINOL.

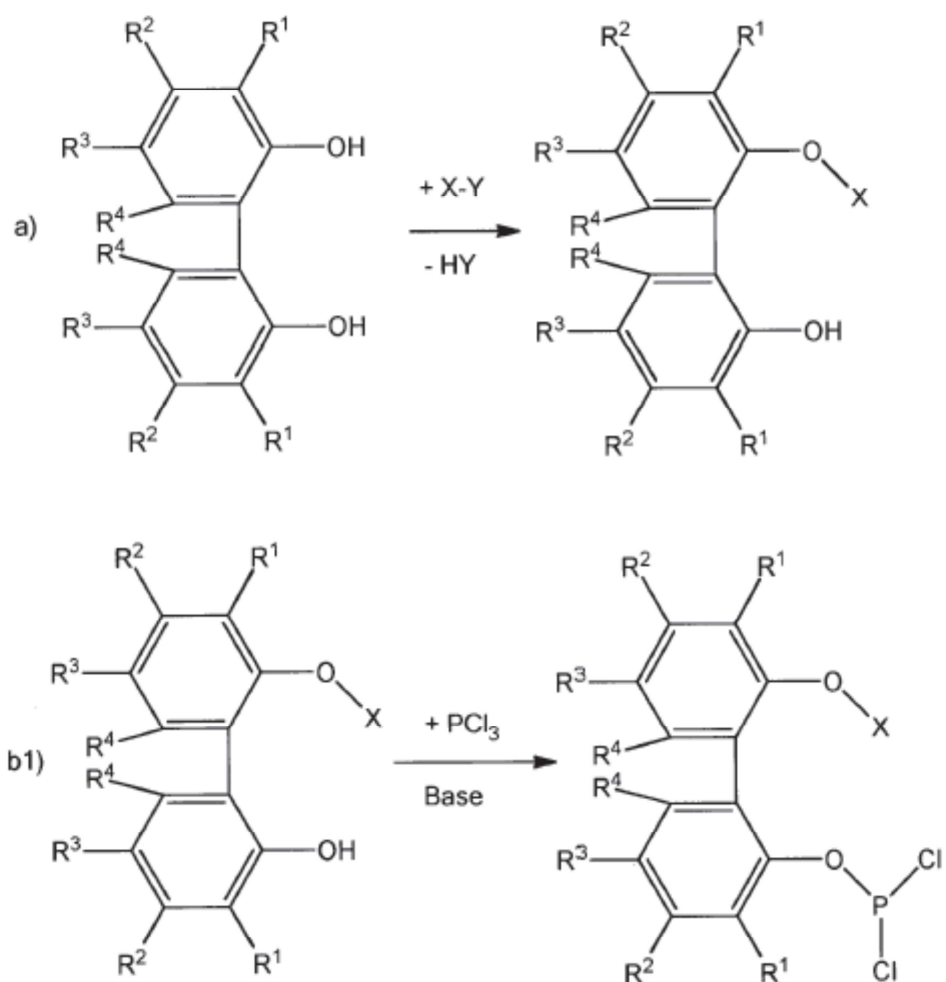
25 Por consiguiente, estos monofosfitos son accesibles en una síntesis de dos etapas. En este caso, según a) se hace reaccionar el tricloruro de fósforo con un diol apropiado, como un bifenol o un binaftol, en presencia de una base para dar un cloruro de diéster de ácido fosforoso. La reacción siguiente para dar el verdadero monofosfito se efectúa mediante reacción del cloruro de diéster de ácido fosforoso con un alcohol, seleccionable casi arbitrariamente, en presencia de una base. O bien, según b), en primer lugar se hace reaccionar el tricloruro de fósforo con un alcohol en presencia de una base para dar un monoéster de ácido dihalogenofosforoso, que se hace reaccionar con un diol apropiado para dar el monofosfito deseado en un paso de síntesis subsiguiente. La tarea de la presente invención

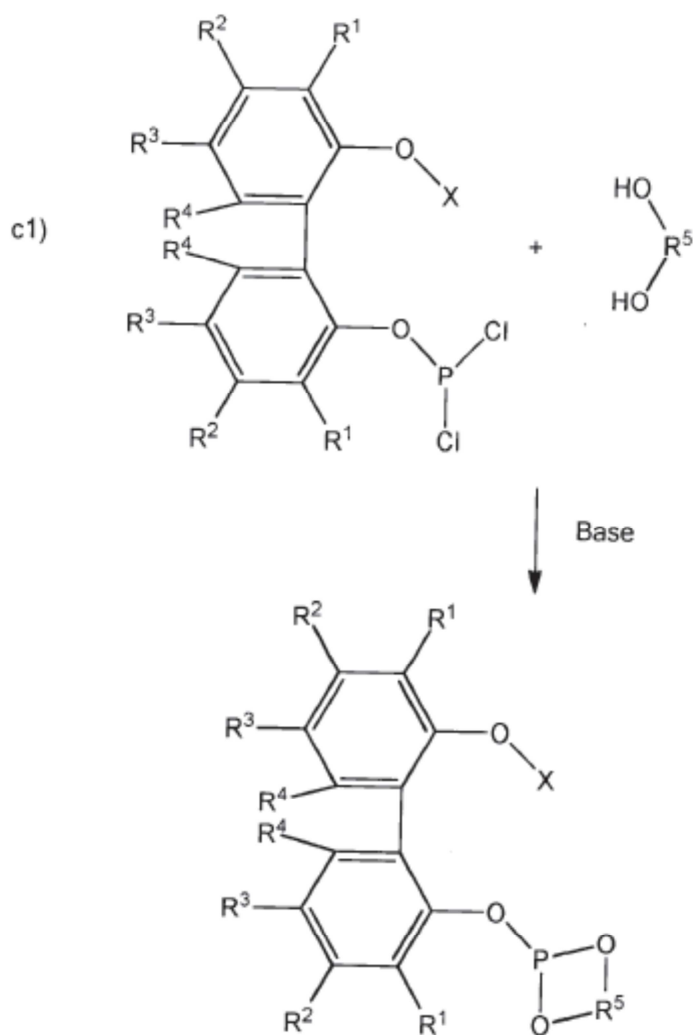
30 consistía en poner a disposición un procedimiento con el que se pudieran producir monofosfitos, que presentaran al menos una unidad bifenol, debiéndose diferenciar el procedimiento ventajosamente de ambas rutas conocidas en el estado de la técnica.

La tarea se soluciona mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3 o 5.

Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

35





seleccionándose

5 R¹, R², R³, R⁴, independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂;

seleccionándose R⁵ a partir de: -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₁-C₁₂)-alquil(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₄-C₂₀)-heteroarilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CO-(C₆-C₂₀)-arilo,

pudiendo los grupos arilo estar también enlazados entre sí, de modo que R⁵ representa un biarilo;

10 X representa -COO-*terc*-butilo;

e Y representa un correspondiente contraíón para X;

empleándose solo un equivalente de X-Y respecto al bifenol.

En este caso, c representa ciclo.

(C₁-C₁₂)-alquilo y O-(C₁-C₁₂)-alquilo pueden no estar sustituidos, o estar sustituidos por uno o varios restos iguales o diferentes, que se seleccionan entre (C₃-C₁₂)-cicloalquilo, (C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, (C₆-C₂₀)-arilo, flúor, cloro, ciano, formilo, acilo o alcocicarbonilo.

- 5 (C₃-C₁₂)-cicloalquilo y (C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo pueden no estar sustituidos, o estar sustituidos por uno o varios restos iguales o diferentes, que se seleccionan entre (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₁₂)-cicloalquilo, (C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, (C₆-C₂₀)-arilo, flúor, cloro, ciano, formilo, acilo o alcocicarbonilo.

(C₆-C₂₀)-arilo pueden no estar sustituidos, o estar sustituidos por uno o varios restos iguales o diferentes, que se seleccionan entre (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₁₂)-cicloalquilo, (C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, (C₆-C₂₀)-arilo, flúor, cloro, ciano, formilo, acilo o alcocicarbonilo.

- 10 En el ámbito de la invención, la expresión -(C₁-C₁₂)-alquilo comprende grupos alquilo de cadena lineal y ramificados. En este caso se trata preferentemente de grupos -(C₁-C₈)-alquilo, y muy preferentemente -(C₁-C₆)-alquilo, no sustituidos de cadena lineal o ramificados. Son ejemplos de grupos -(C₁-C₁₂)-alquilo en especial metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo-, 1,2-dimetilbutilo-, 2,2-dimetilbutilo-, 1,3-dimetilbutilo-, 2,3-dimetilbutilo-, 3,3-dimetilbutilo-, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 2-etilpentilo, 1-propilbutilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-propilheptilo, nonilo, decilo.

- 20 Las explicaciones respecto a la expresión -(C₁-C₁₂)-alquilo son válidas también para los grupos alquilo en -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, es decir, en -(C₁-C₁₂)-alcoxi. En este caso se trata preferentemente de grupos -(C₁-C₆)-alcoxi no sustituidos de cadena lineal o ramificados.

Los grupos -(C₁-C₁₂)-alquilo sustituidos y los grupos -(C₁-C₁₂)-alcoxi sustituidos, en dependencia de su longitud de cadena, pueden presentar uno o varios substituyentes. Los substituyentes son seleccionados preferentemente, de modo independiente entre sí, entre -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, flúor, cloro, ciano, formilo, acilo o alcocicarbonilo.

- 25 En el sentido de la presente invención, la expresión -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo comprende restos hidrocarburo mono-, bi- o tricíclicos con 3 a 12, en especial 5 a 12 átomos de carbono. Entre éstos cuentan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododecilo, ciclopentadecilo, norbonilo o adamantilo.

- 30 En el sentido de la presente invención, la expresión grupos -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo comprende grupos cicloalifáticos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, con 3 a 12, en especial 5 a 12 átomos de carbono. Los grupos -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo presentan preferentemente 3 a 8, de modo especialmente preferente 5 o 6 átomos de anillo. A diferencia de los grupos cicloalquilo, en los grupos heterocicloalquilo, 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono de anillo están sustituidos por heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos. Los heteroátomos o los grupos que contienen heteroátomos son seleccionados preferentemente entre -O-, -S-, -N-, -N(=O)-, -C(=O)- o -S(=O)-. Son ejemplos de grupos -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidropiraniolo y dioxanilo.

- 40 Los grupos -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo sustituidos y los grupos -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo sustituidos, en dependencia de su tamaño de anillo, pueden presentar uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) substituyentes adicionales. Estos substituyentes se seleccionan preferentemente, de modo independiente entre sí, entre -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₁-C₁₂)-alcoxi, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, flúor, cloro, ciano, formilo, acilo o alcocicarbonilo. Los grupos -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo sustituidos portan preferentemente uno o varios grupos -(C₁-C₆)-alquilo. Los grupos -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo portan preferentemente uno o varios grupos -(C₁-C₆)-alquilo.

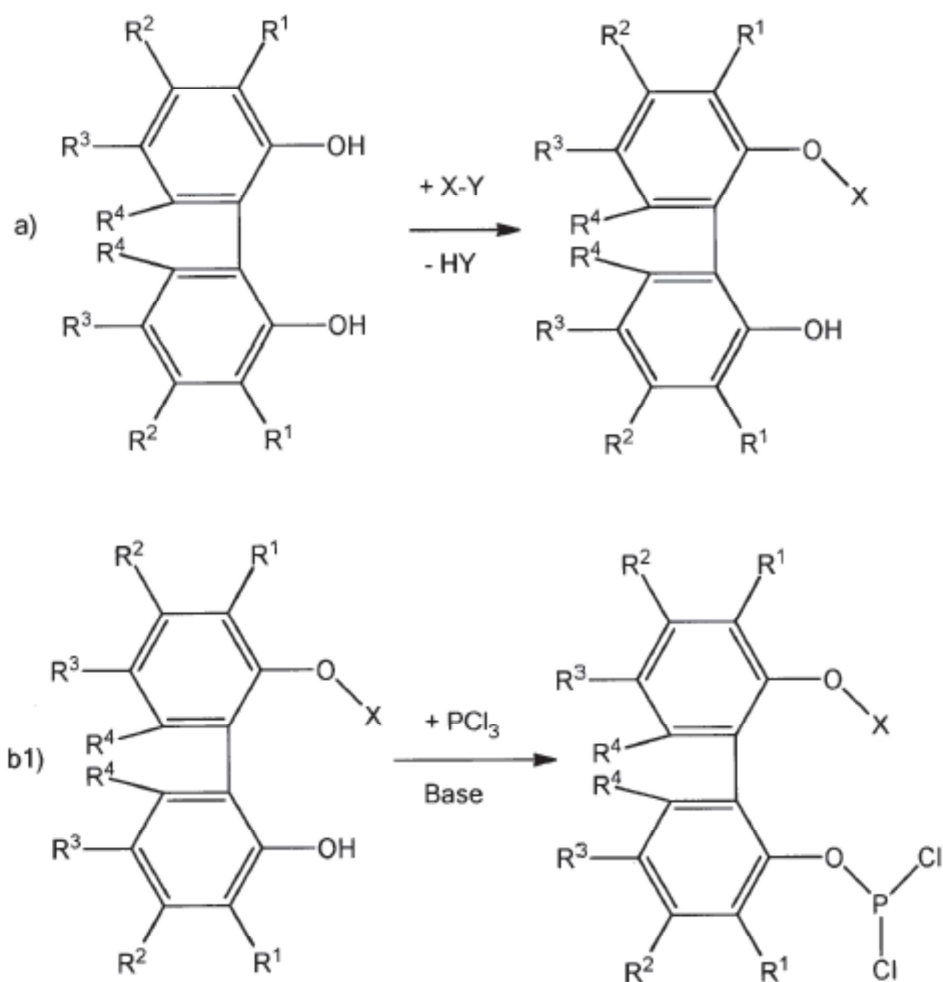
- 45 En el sentido de la presente invención, la expresión -(C₆-C₂₀)-arilo comprende restos hidrocarburo aromáticos mono- o policíclicos. Estos presentan 6 a 20 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 6 a 14 átomos de carbono, en especial 6 a 10 átomos de carbono. Arilo representa preferentemente -(C₆-C₁₀)-arilo. Arilo representa en especial fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, naftacenilo, crisenilo, pirenilo, coronenilo. Arilo representa en especial fenilo, naftilo y antracenilo.

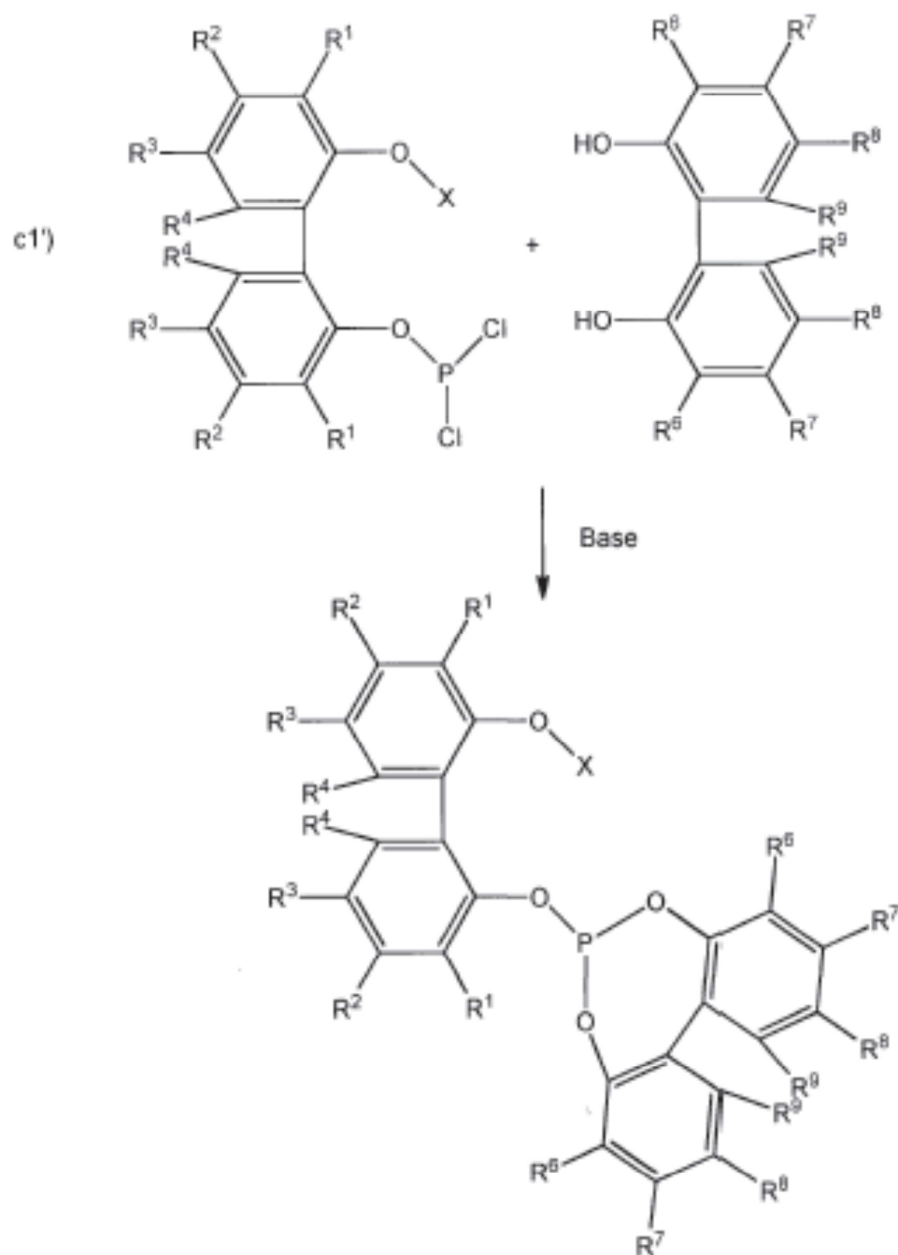
- 50 Los grupos -(C₆-C₂₀)-arilo sustituidos, en dependencia del tamaño de anillo, pueden presentar uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) substituyentes. Estos substituyentes se seleccionan preferentemente, de modo independiente entre sí, entre -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₁-C₁₂)-alcoxi, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, flúor, cloro, ciano, formilo, acilo o alcocicarbonilo.

Los grupos $-(C_6-C_{20})$ -arilo sustituidos son preferentemente grupos $-(C_6-C_{10})$ -arilo sustituidos, en especial fenilo sustituido o naftilo sustituido o antracenilo sustituido. Los grupos $-(C_6-C_{20})$ -arilo sustituidos portan preferentemente uno o varios, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados entre grupos $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, grupos $-(C_1-C_{12})$ -alcoxi.

- 5 El procedimiento presentado anteriormente constituye la primera de tres rutas de síntesis según la invención.

Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:



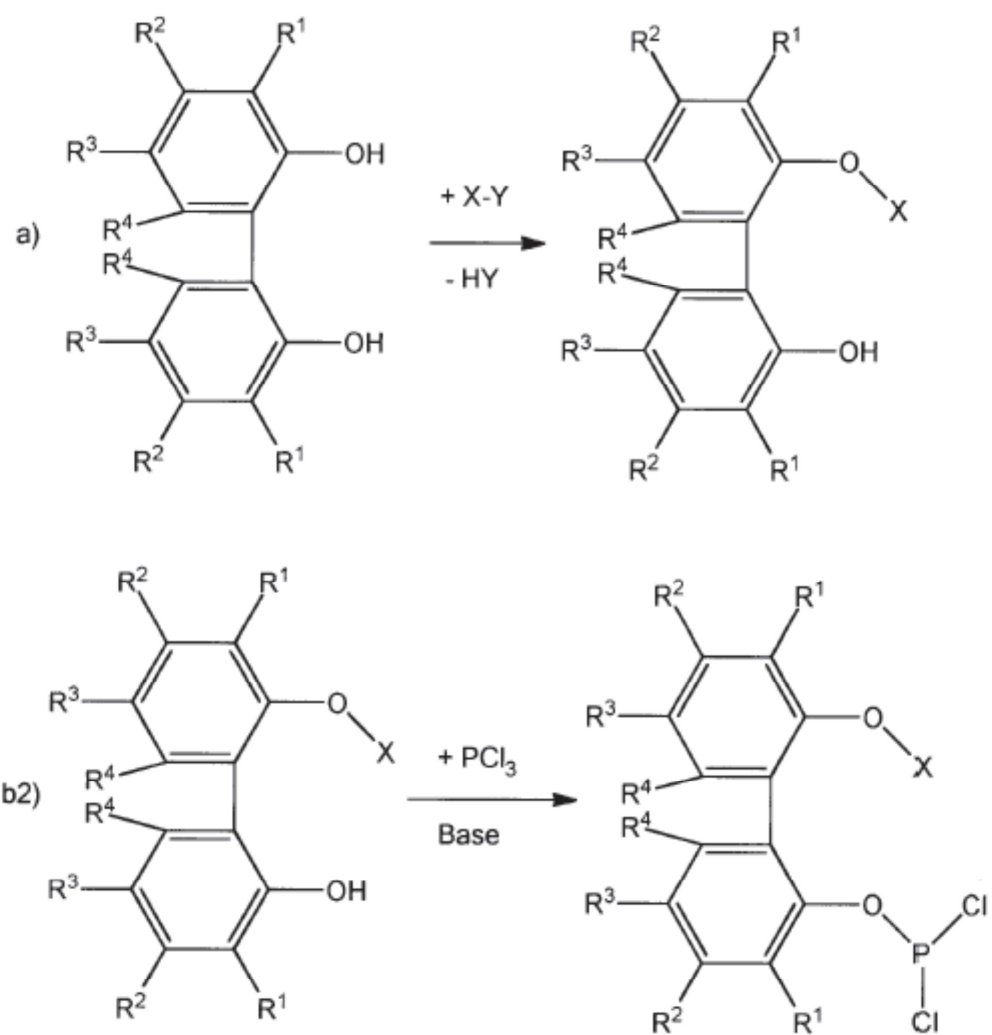


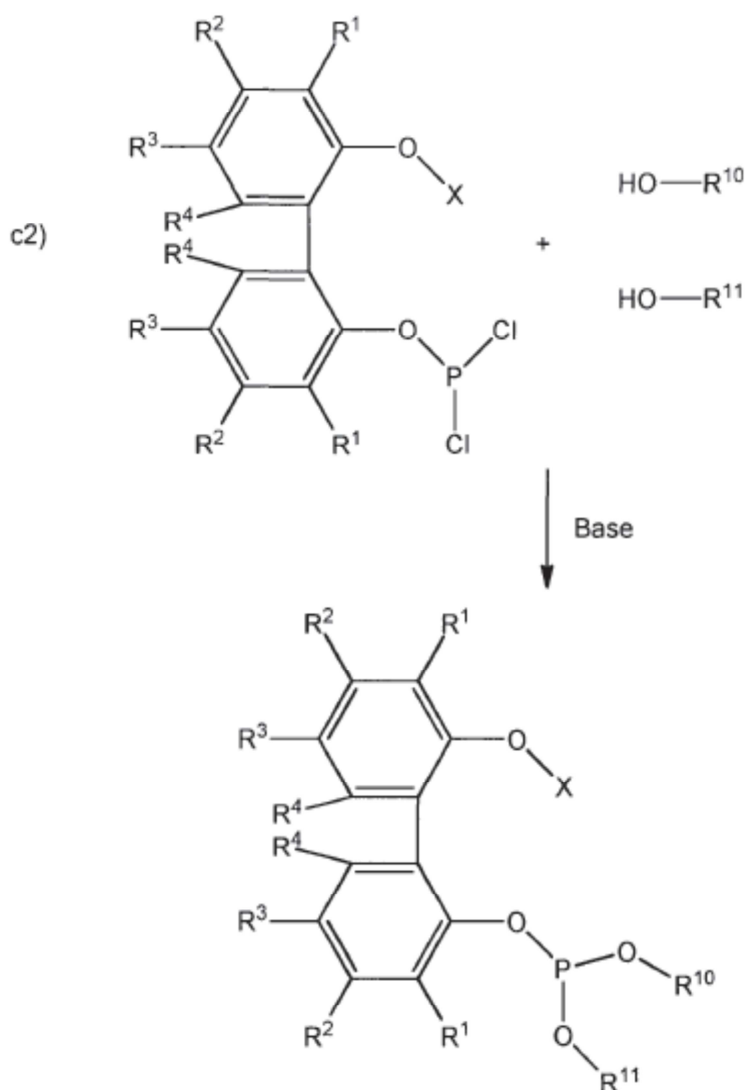
seleccionándose

5 R^6, R^7, R^8, R^9 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: $-H$, $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, halógeno (como Cl, F, Br, I), $COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $CON[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$, $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CO-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$; $-SO_3Na$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$; $-N[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$.

El procedimiento presentado anteriormente constituye una forma especial de la primera de tres rutas de síntesis según la invención.

Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:





seleccionándose

5 R¹, R², R³, R⁴, independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂;

10 seleccionándose R¹⁰ y R¹¹, independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₁-C₁₂)-alquil-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -(C₄-C₂₀)-heteroarilo, -(C₄-C₂₀)-heteroaril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₅-C₈)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CO-(C₆-C₂₀)-arilo,

representando X -COO-terc-butilo;

y representando Y un correspondiente contraíón para X;

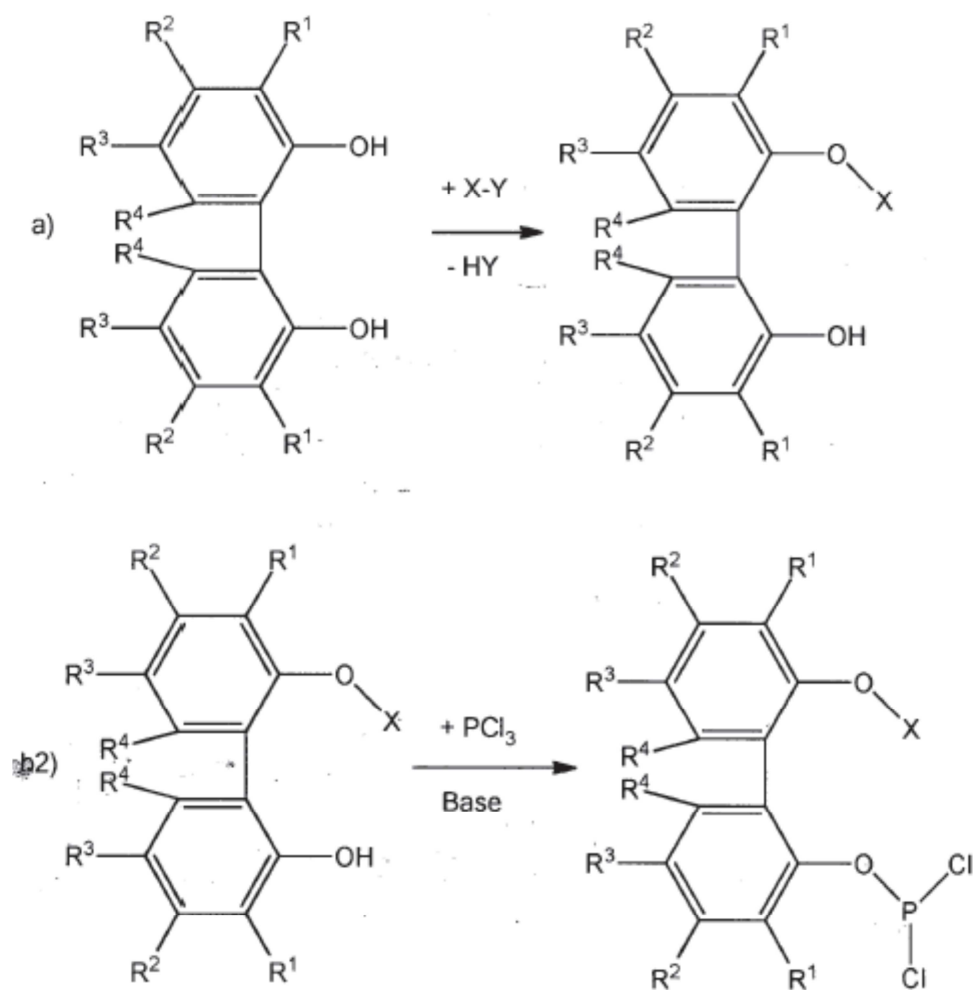
empleándose solo un equivalente de X-Y respecto al bifenol.

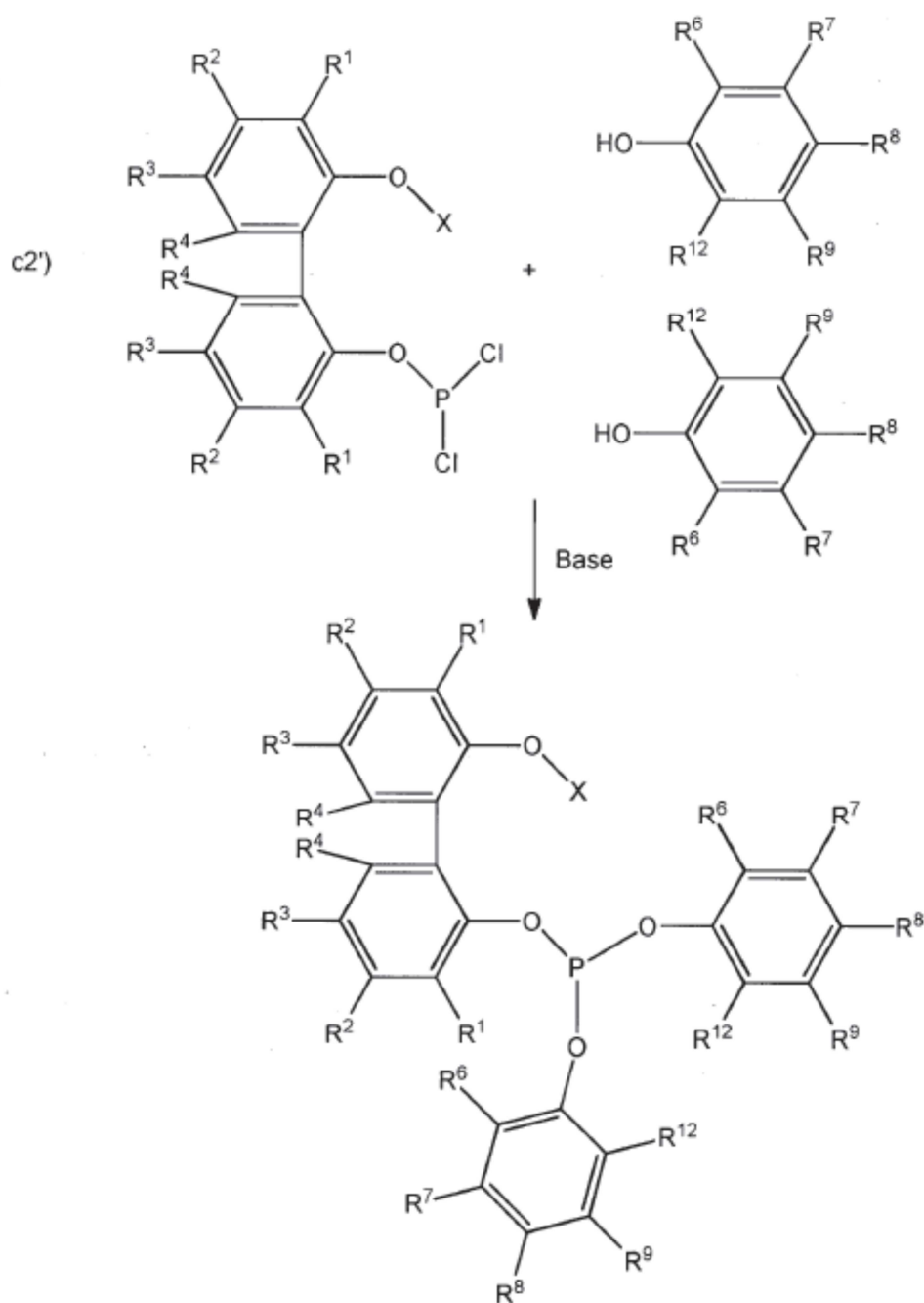
15 La selección de Y es conocida por el especialista, ya que el compuesto X-Y sirve para la introducción del grupo X y Y representa el equivalente. Como ejemplo cítese la introducción de X = Me. En este caso, es sabido por el especialista que tiene que emplear un reactivo de metilación. Como tal entran en consideración, a modo de ejemplo,

yoduro de metilo o sulfato de dimetilo. Por consiguiente, el grupo Y representaría yoduro, o bien sulfato (véase también referencias bibliográficas en la parte de realización). Por consiguiente, Y representa el contraión, que está cargado negativamente o porta una carga parcial negativa. Por consiguiente, este contraión presenta un índice de oxidación negativo.

- 5 El procedimiento presentado anteriormente representa la segunda de tres rutas de síntesis según la invención.

Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:





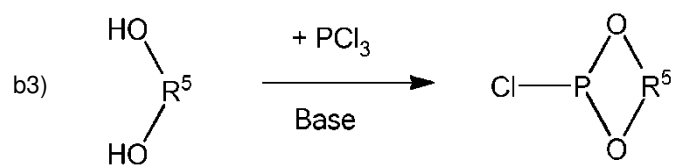
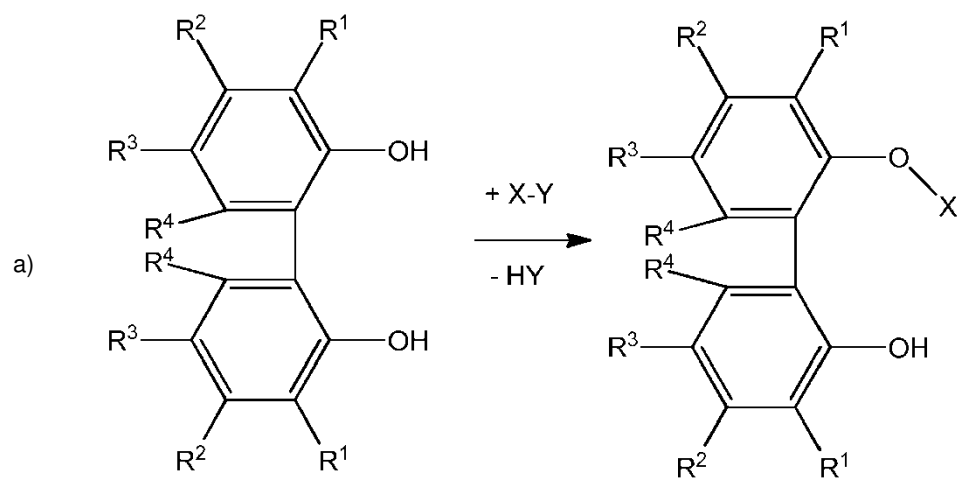
seleccionándose

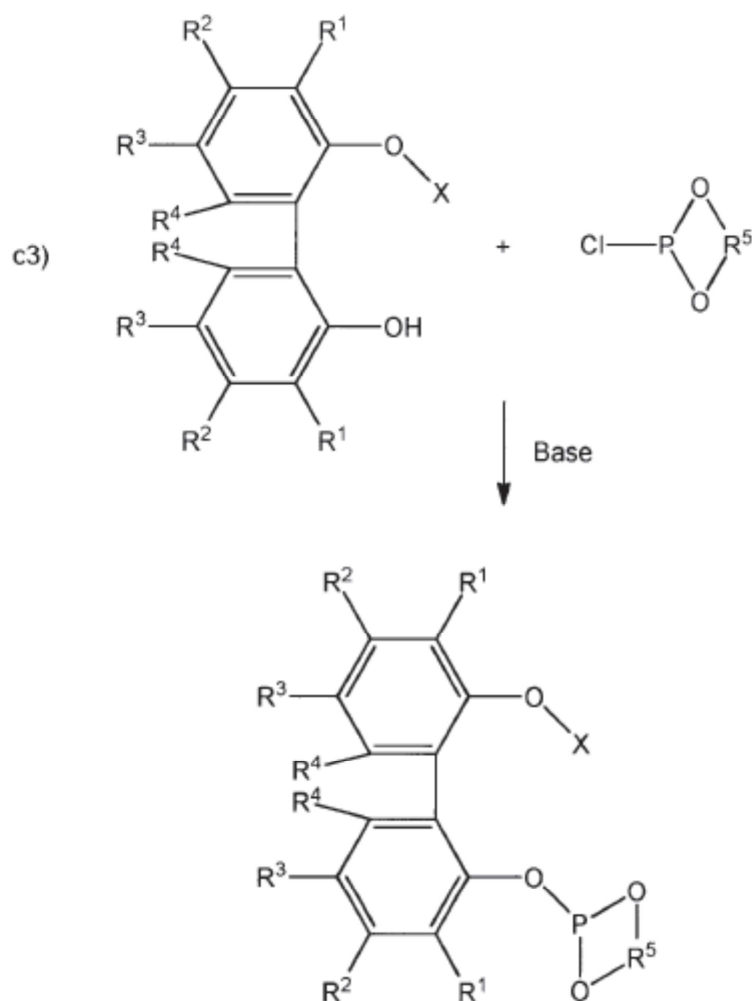
5 R^1, R^2, R^3, R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno (como Cl, F, Br, I), COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂;

seleccionándose $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12}$, independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, -SO₃H; -SO₃Na, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

10 El procedimiento presentado anteriormente representa una forma especial de la segunda de tres rutas de síntesis según la invención.

Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:





seleccionándose

5 R^1, R^2, R^3, R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: $-H$, $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, halógeno, $COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $CON[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$, $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CO-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$, $-SO_3Na$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-N[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$;

seleccionándose R^5 a partir de: $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- (C_1-C_{12}) -alquilo, $-(C_1-C_{12})$ -alquil- (C_6-C_{20}) -arilo, $-(C_4-C_{20})$ -heteroarilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $CO-(C_6-C_{20})$ -arilo;

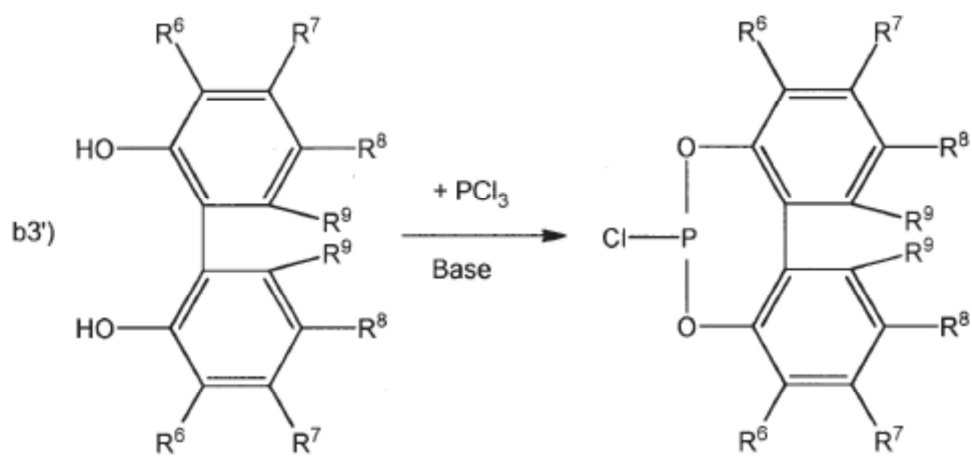
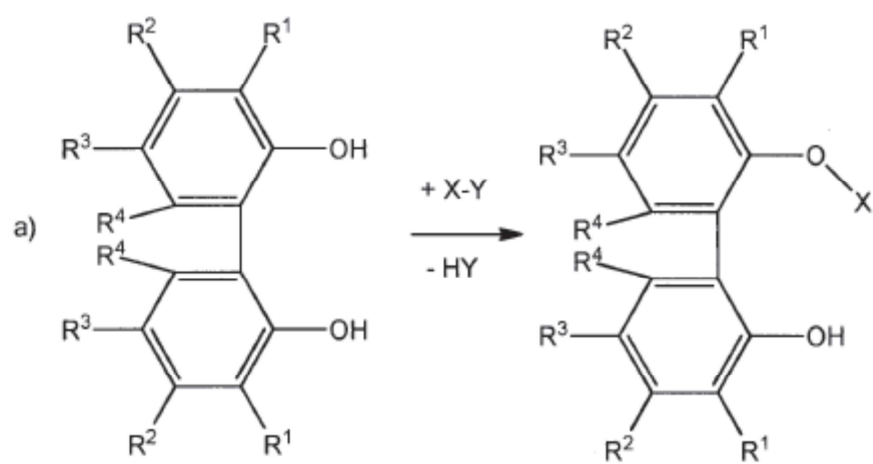
10 representando X $-COO$ -terc-butilo;

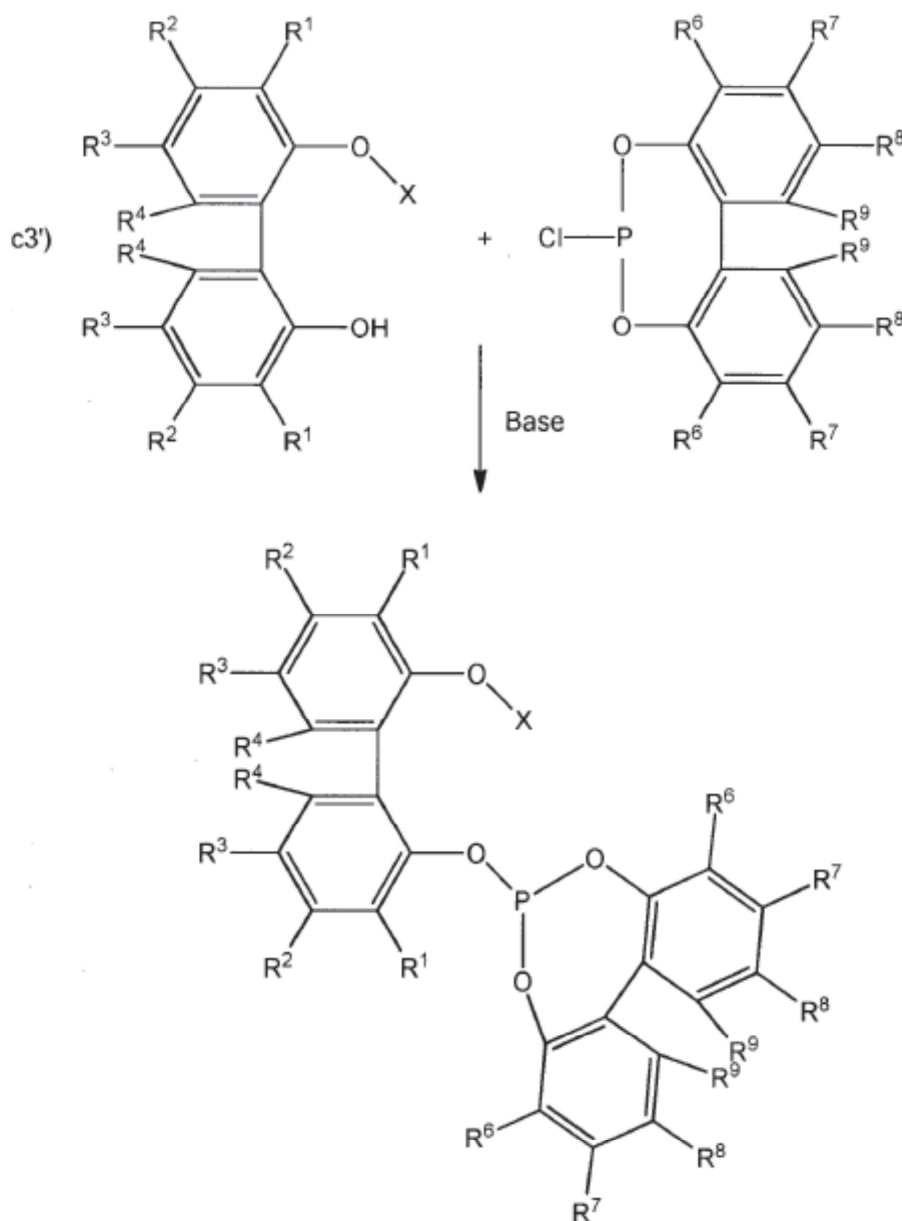
y representando Y un correspondiente contraión para X;

empleándose solo un equivalente de X-Y, referido al bifenol.

El procedimiento presentado anteriormente constituye la tercera de tres rutas de síntesis según la invención.

Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:





seleccionándose

- 5 R^6, R^7, R^8, R^9 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

El procedimiento presentado anteriormente constituye una forma especial de las tercera de tres rutas de síntesis según la invención.

- 10 El paso clave en el procedimiento según la invención es el paso de procedimiento a), en el que se hace reaccionar selectivamente solo uno de ambos grupos OH del bifénol con X-Y. La reacción se controla a través de la estequiometría en este caso. Respecto al bifénol se emplea solo un equivalente de X-Y.

En el paso de procedimiento a) se añade X-Y, respecto a bifénol, en una proporción molar tal que se obtiene como producto principal aquel bifénol en el que exactamente un grupo OH ha reaccionado con X-Y para dar un grupo OX.

Los compuestos formados en la reacción como productos secundarios, como por ejemplo el bifenol en el que ambos grupos OH han reaccionado con X-Y, se pueden separar antes del siguiente paso de procedimiento. La separación se puede efectuar, a modo de ejemplo, por medio de técnicas conocidas por el especialista. En este caso cítense solo algunas, no siendo exhaustiva la siguiente enumeración: recristalización, cromatografía en columna, destilación, en especial destilación de productos sólidos, agitación en un disolvente, disolviéndose preferentemente los productos secundarios y permaneciendo el producto principal sin disolver como suspensión, o bien siendo insolubles los productos secundarios y disolviéndose el producto principal, según selección del disolvente. En la siguiente lista se presentan de manera ejemplar y no exhaustiva grupos relevantes, conocidos por el especialista, que sirven para la reacción con un grupo OH (véase a tal efecto también: P. G. M. Wuts, T. W. Greene "Greenes's Protective Groups in Organic Synthesis", fourth edition, 2007, John Wiley and Sons; Hoboken, New Jersey):

- Carbonatos

Grupos carbonato relevantes y su producción (véase a tal efecto también: P. G. M. Wuts, T. W. Greene "Greenes's Protective Groups in Organic Synthesis", fourth edition, 2007, John Wiley and Sons; Hoboken, New Jersey):

- metilo (E. Fischer, H. O. L. Fischer, Ber. 46, 1138, (1913))
- etilo (análogamente a E. Fischer, H. O. L. Fischer, Ber. 46, 1138, (1913))
- terc-butilo (BOC) (véase más abajo; M. M. Hansen, J. R. Riggs; Tetrahedron Lett., 39, 2705 (1998))
- 1-adamantilo (Adoc) (B. Nyasse, U. Ragnarsson, Acta Chem. Scand., 47, 374 (1993))
- 2,4-dimetilpent-3-ilo (DOC) (K. Rosenthal, A. Karlström, A. Unden, Tetrahedron Lett., 38, 1075, (1997))
- 2,2,3-tricloroetilo (T. B. Windholz, D. B. R. Johnston, Tetrahedron Lett., 8, 2555, (1967))
- bencilo (M. Kuhn, A. von Wartburg, Helv. Chim. Acta, 52, 948, (1969))
- igualmente carbamatos (ArOCONHR) (G. Jäger, R. Geiger, W. Siedel, Chem. Ber. 101, 2762 (1968))

En una variante de los procedimientos descritos anteriormente, la base se selecciona a partir de trietilamina, dibutilamina, dimetilaminobutano, piridina, dimetilaminopiridina, *N*-metil-2-pirrolidona, terc-butilato potásico, metilato sódico, *n*-butilitio.

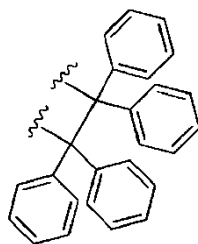
En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -NH₂, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^5 se selecciona a partir de: -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₁-C₁₂)-alquil-(C₆-C₂₀)-arilo.

En una forma de realización, R^5 representa:



En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -NH₂, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

5 En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂;

En una variante del procedimiento descrito anteriormente, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo.

10 Además de los procedimientos, también se da a conocer el empleo del producto obtenido mediante estos procedimientos en una reacción de hidroformilación. En este caso, el producto actúa como ligando en un complejo catalizador, que se compone del ligando y al menos un átomo central metálico. Este complejo catalizador se emplea para la catálisis de una reacción de hidroformilación.

15 Empleo de un compuesto que se produjo con un procedimiento descrito anteriormente como ligando en un complejo catalizador, que cataliza una reacción de hidroformilación. Véase a tal efecto R. Franke, D. Selent, A. Börner, "Applied Hydroformylation", Chem. Rev., 2012, DOI:10.1021/cr3001803; S. 5688 Schema 12 "General Method for the Preparation of a P-Modified Rh precatalyst" y referencias bibliográficas citadas en el mismo, así como P. W. N. M. van Leeuwen, en Rhodium Catalyzed Hydroformylation, P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver (Ed.), Kluwer, Dordrecht, 2000, entre otras páginas 48 y siguientes, páginas 233 y siguientes, y referencias bibliográficas citadas en el mismo, así como K.D. Wiese y D. Obst en Top. Organomet. Chem. 2006, 18, 1-13; editorial Springer Berlin
20 Heidelberg 2006, páginas 6 y siguientes, así como referencias bibliográficas citadas en el mismo.

A continuación se explica la invención más detalladamente por medio de ejemplos de realización.

Abreviaturas:

25 ACN = acetonitrilo
EtOAc = acetato de etilo
acac = acetonato de etilo
NEt₃ = trietilamina
DMAP = dimetilaminopiridina
CH₂Cl₂ = diclorometano

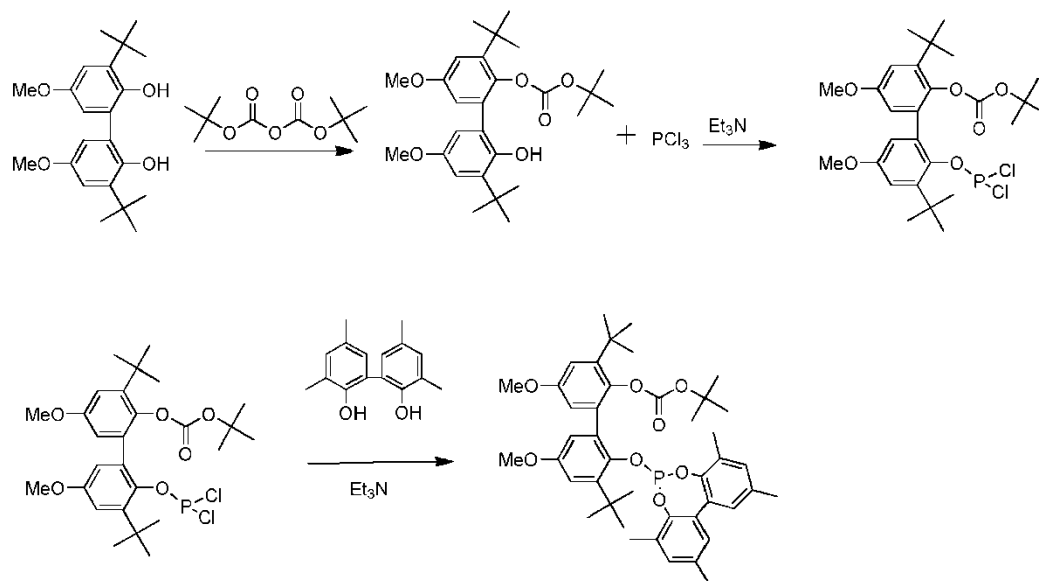
Prescripciones de trabajo generales

30 Todas las preparaciones siguientes se llevaron a cabo con técnica Schlenk estándar bajo gas de protección. Los disolventes se desecaron antes de empleo a través de agentes desecantes apropiados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (autor), Christina Chai (autor), Butterworth Heinemann (Elsevier), 6. Auflage, Oxford 2009). Antes de empleo se destiló tricloruro de fósforo (Aldrich) bajo argón. Todos los trabajos preparativos se efectuaron en recipientes calentados. La caracterización de los productos se efectuó por medio de espectroscopía
35 NMR. Los desplazamientos químicos se indican en ppm. La referenciación de las señales de ³¹P-NMR se efectuó según: $SR_{31P} = SR_{1H} * (BF_{31P} / BF_{1H}) = SR_{1H} * 0,4048$. (Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Robin Goodfellow, and Pierre Granger, Pure Appl. Chem., 2001, 73, 1795-1818; Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Pierre Granger, Roy E. Hoffman and Kurt W. Zilm, Pure Appl. Chem., 2008, 80, 59-84).

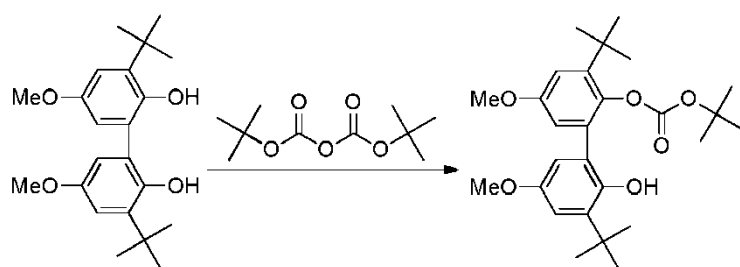
40 El registro de espectros de resonancia nuclear se efectuó en aparatos Bruker Avance 300, o bien Bruker Avance 400, el análisis por cromatografía de gases en Agilent GC 7890A, el análisis elemental se efectuó en Leco TruSpec CHNS y Varian ICP-OES 715, y la espectrometría de masas ESI-TOF se efectuó en aparatos Thermo Electron Finnigan MAT 95-XP y Agilent 6890 N/5973.

Síntesis de ligando 1

45 Esquema de reacción



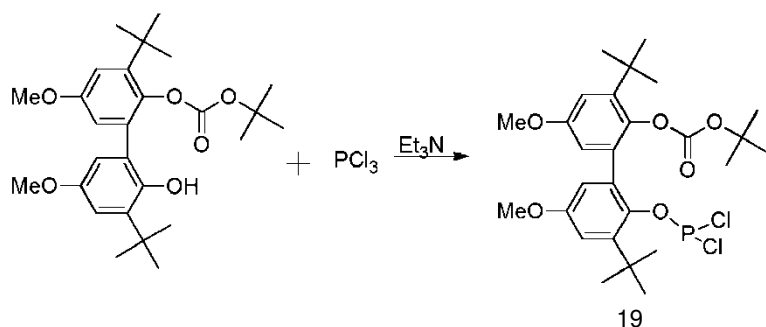
Introducción del grupo BOC:



5

En un matraz Schlenk de 2 L se disuelven 400 mmoles (143,8 g) de 3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol y 40 mmol (4,8 g) de N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) en 900 mL de CH₂Cl₂. A continuación se añadieron a temperatura ambiente 400 mmoles (88 g) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 280 ml de CH₂Cl₂, se trasladaron a un embudo de goteo de 500 ml, y se gotearon en el intervalo de una hora a 32°C a la disolución de bifenol/DMAP. La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo ligeramente ceráceo, rojizo, se mezcló con 800 ml de *n*-heptano y se agitó durante la noche. En este caso se obtuvo un residuo blanco, que se separó por filtración, se lavó adicionalmente dos veces con 50 ml de *n*-heptano, y después se secó. El producto objetivo se pudo obtener como material sólido blanco (161,6 g, 84 %).

15 Reacción de carbonato de *tert*-butil-(3,3'-di-*tert*-butil-2'-hidroxi-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]2-ilo) con tricloruro de fósforo:

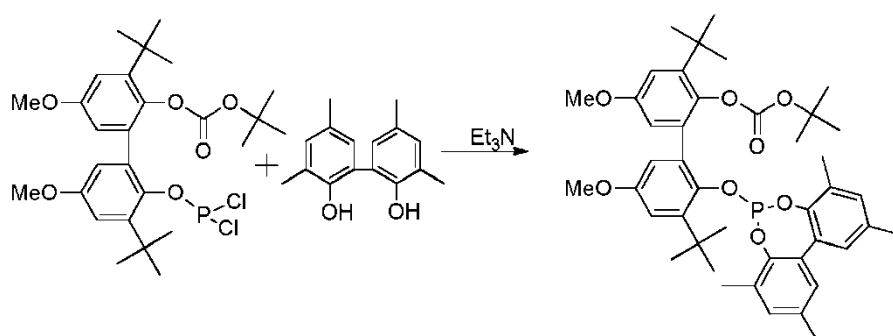


En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 12 g (0,026 moles) de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-hidroxi-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo), bajo agitación, en 120 ml de tolueno anhidro y 12,8 ml (0,091 moles) de trietilamina.

- 5 En un segundo matraz Schlenk de 500 ml se agitaron en primer lugar 100 ml de tolueno anhidro con 8,1 ml (0,091 moles) de tricloruro de fósforo. A continuación se añadió gota a gota la disolución de tricloruro de fósforo a la disolución de carbonato-amina-tolueno producida previamente, en el intervalo de 30 minutos a temperatura ambiente. Tras adición completa se calentó durante 30 minutos a 80°C, y se enfrió durante la noche a temperatura ambiente.

- 10 A la mañana siguiente se filtró la mezcla, se lavó adicionalmente con 50 ml de tolueno anhidro, y el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad. El producto objetivo se pudo obtener como material sólido (13,1 g, 89 %). ^{31}P -NMR (202,4 MHz, tolueno- d_8): 203,2 y 203,3 ppm.

Reacción de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) con 3,3',5,5'-tetrametil-(1,1'-bifenil)-2,2'-diol



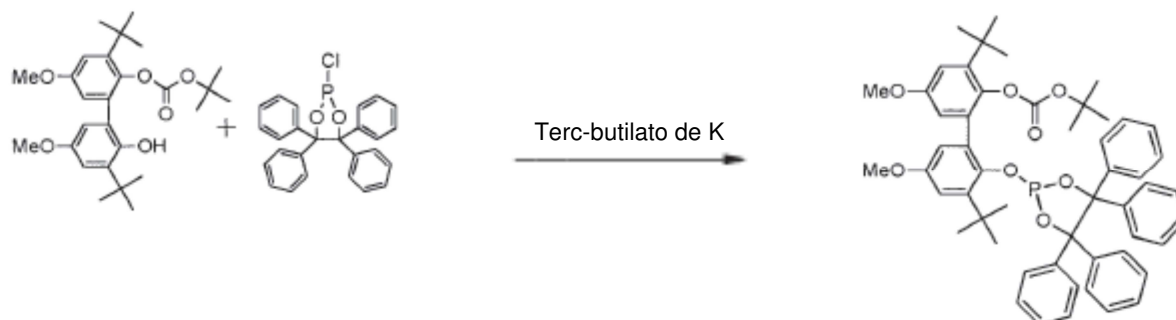
- 15 En un matraz Schlenk de 1 L asegurado se disolvieron 24,7 g (0,044 moles) de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) en 400 ml de acetonitrilo.

- 20 En un segundo matraz Schlenk asegurado (1 L) se disolvieron bajo agitación 10,8 g (0,044 moles) de 3,3',5,5'-tetrametil-(1,1'-bifenil)-2,2'-diol en 200 ml de acetonitrilo y 13,1 ml (0,011 moles) de trietilamina anhidra. A continuación se añadió lentamente gota a gota la disolución de clorofosfito a la disolución de bifenol-trietilamina, y se agitó durante la noche. La carga se filtró seguidamente, y el residuo se lavó dos veces con 15 ml de acetonitrilo. El filtrado se concentró por evaporación bajo presión reducida hasta que se formó un precipitado. Éste se filtró y se secó. El producto objetivo se pudo obtener como material sólido blanco (28,5 g, 87 %).

^{31}P -NMR (202,4 MHz, tolueno- d_8): 139,4 ppm.

Síntesis de ligando 2

- 25 Reacción de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-hidroxi-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) con 2-cloro-4,4,5,5-tetrafenil-1,3,2-dioxafosfolano



En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 9,1 g (0,021 moles) 2-Chloro-4,4,5,5-tetrafenil-1,3,2-dioxafosfolano en 75 ml de tolueno desecado.

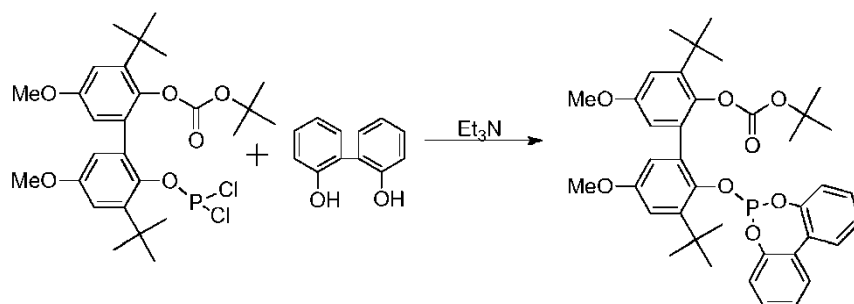
En un segundo matraz Schlenk (250 ml) se disolvieron 9,2 g (0,02 moles) de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-hidroxi-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) y 2,3 g (0,02 moles) de terc-butilato potásico en 75 ml de tolueno anhidro bajo agitación.

5 A continuación se goteó lentamente la mezcla de carbonato-terc-butilato potásico-tolueno a la disolución de clorofosfito a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

A continuación se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se agitó 5 horas en 75 ml de acetonitrilo desecado. El producto sólido se filtró, se lavó adicionalmente con acetonitrilo desecado y se secó. El producto objetivo se pudo obtener como producto sólido blanco (15,3 g, 90 %). ^{31}P -NMR (202,4 MHz, t Tolueno- d_8): 147,0 ppm.

10 Síntesis de ligando 3

Reacción de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) con 2,2'-bifenol



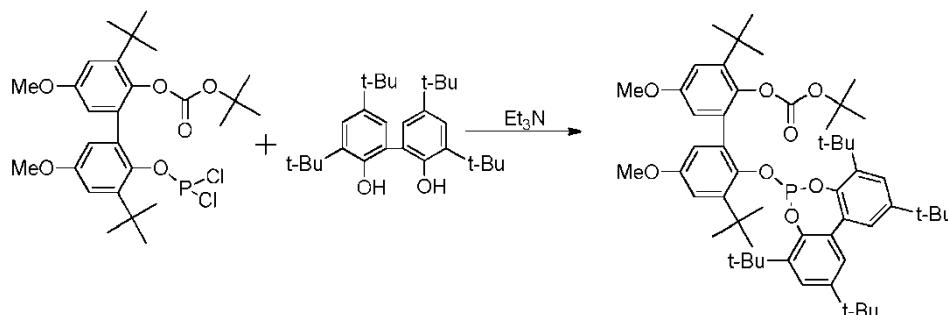
15 En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 10,5 g (0,019 moles) de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) bajo agitación en 50 ml de acetonitrilo desgasificado.

En un segundo matraz Schlenk asegurado (250 ml) se disolvieron bajo agitación 3,6 g (0,019 moles) de 2,2'-bifenol en 40 ml de acetonitrilo desgasificado y 6,3 ml (0,045 moles) de trietilamina desecada. A continuación se añadió lentamente la mezcla de clorofosfito a la disolución de bifenol-trietilamina a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto sólido obtenido se filtró y se secó. El producto objetivo se pudo obtener como producto sólido blanco (11,5 g, 90 %). ^{31}P -NMR (202,4 MHz, tolueno- d_6): 146,2 ppm.

20

Síntesis de ligando 4

25 Reacción de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) con 3,3',5,5'-tetra-terc-butil-bifenol



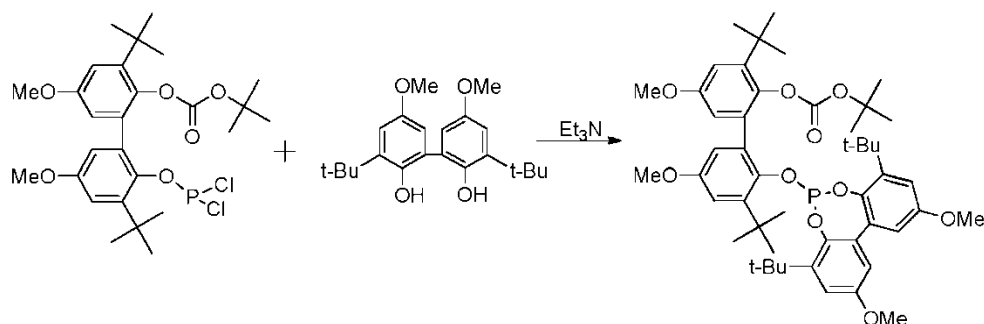
En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 7,0 g (0,0125 moles) de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) en 100 ml de acetonitrilo desecado.

- 5 En un segundo matraz Schlenk asegurado (100 ml) se disolvieron bajo agitación 5,1 g (0,0125 moles) de 3,3',5,5'-tetra-terc-butil-bifenol en 60 ml de acetonitrilo desecado y 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina desecada. A continuación se goteó lentamente la disolución de bifenol-trietilamina a la disolución de clorofosfito bajo agitación, y se agitó durante la noche. Se eliminó una parte de disolvente bajo presión reducida. El producto sólido precipitado se filtró y se secó. El producto objetivo se pudo obtener como producto sólido blanco (10,2 g, 91 %).

^{31}P -NMR (202,4 MHz, tolueno- d_8): 142,7 ppm.

10 Síntesis de ligando 5

Reacción de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) con 3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi-bifenol



- 15 En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 7 g (0,0125 moles) de carbonato de terc-butil-(3,3'-di-terc-butil-2'-((diclorofosfino)oxi)-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ilo) en 100 ml de acetonitrilo desecado.

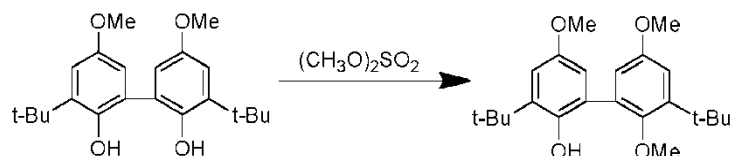
En un segundo matraz Schlenk asegurado (100 ml) se disolvieron 4,5 g (0,0125 moles) de 3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi-bifenol en 60 ml de acetonitrilo desecado y 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina desgasificada. A continuación se goteó lentamente la disolución de bifenol-trietilamina a la disolución de clorofosfito a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

- 20 Se eliminó una parte de disolvente bajo presión reducida. El producto sólido precipitado se filtró y se secó. El producto objetivo se pudo obtener como producto sólido blanco (10,5 g, 96 %). ^{31}P -NMR (202,4 MHz, tolueno- d_8): 140,9.

Se da a conocer la introducción del grupo Me, que no está comprendida en las reivindicaciones.

Síntesis de 3,3'-di-terc-butil-2',5,5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol

25

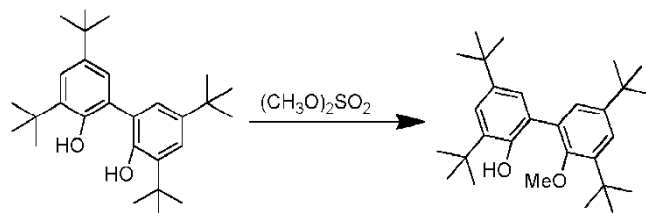


- 30 En un matraz Schlenk de 1 l asegurado se dispusieron 37,6 g (0,104 moles) de 3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol y 17,3 g (0,124 moles) de carbonato potásico (anhidro), y se disolvieron bajo agitación en 10,0 ml (0,104 moles) de sulfato de dimetilo y 380 ml de acetona desecada. La suspensión obtenida se llevó a ebullición 7,5 h bajo reflujo, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente.

Después se añadieron 100 ml de una disolución de amoníaco 2 molar y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación se agitó con 200 ml de cloruro de metileno y se acidificó la fase acuosa alcalina por medio de disolución de ácido clorhídrico 1 molar (aproximadamente 280 ml), que a su vez se agitó 3 veces a continuación con 100 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas obtenidas se reunieron y se agitaron con disolución de ácido clorhídrico 1 molar (100 ml).

La fase orgánica se lavó 3 veces más con agua VE (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el aceite obtenido se lavó con 50 ml de isopropanol, se filtró y a continuación se secó. El producto se pudo obtener como producto sólido blanco en 30,8 g (rendimiento 74,9 %).

Síntesis de 3,3',5,5'-tetra-terc-butil-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (no corresponde a la invención)



En un matraz Schlenk de 1000 ml asegurado se dispusieron 43 g (0,104 moles) de 3,3',5,5'-tetra-terc-butil-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol y 21,6 g (0,154 moles) de carbonato potásico, y se disolvieron bajo agitación en 10,00 ml (0,104 moles) de sulfato de dimetilo y 430 ml de acetona desecada. La suspensión obtenida se llevó a ebullición 6 horas bajo reflujo, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente.

Tras adición de 110 ml de disolución de amoníaco 2 molar se agitó 4 h. A continuación se agitó con 200 ml de cloruro de metileno y se acidificó la fase acuosa alcalina por medio de disolución de ácido clorhídrico 1 molar (aproximadamente 280 ml), que a su vez se agitó 3 veces a continuación con 100 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas obtenidas se reunieron y se agitaron con disolución de ácido clorhídrico 1 molar (100 ml).

La fase orgánica se lavó 3 veces más con agua VE (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el aceite obtenido se lavó con 50 ml de isopropanol, se filtró y a continuación se secó. El producto se pudo obtener como producto sólido blanco en 33,5 g (rendimiento 75 %).

Síntesis de clorofosfitos:

Se produjo 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina según el documento DE 10 2008 043 584 y 2-cloro-4,4,5,5-tetrafenil-1,3,2-dioxafosfolano según el documento DE 10 2006 058 682.

La producción de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-di-terc-butil)fenol se efectuó según la siguiente prescripción:

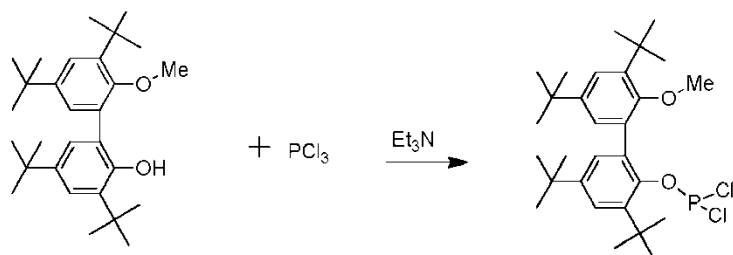
Síntesis de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-di-terc-butil)-fenol (no corresponde a la invención)

En un matraz Schlenk de 500 ml asegurado se disolvieron 41 g (0,1 moles) de 2,2'-bis-(3,5-di-terc-butil)-fenol y 30,7 g (42,3 ml; 0,3 moles) de trietilamina desecada en 300 ml de tolueno.

En un segundo matraz Schlenk asegurado (1000 ml) se disolvieron 13,9 g (8,8 ml; 0,1 moles) de tricloruro de fósforo en 600 ml de tolueno desecado, y a esta disolución se añadió gota a gota bajo agitación intensiva, lentamente y constantemente a una temperatura entre -5 y 0°C, la disolución de difenol-trietilamina-tolueno producida previamente. Se calentó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. El cloruro amónico producido se separó por filtración, y el disolvente se concentró por evaporación bajo presión reducida hasta sequedad. El producto se pudo obtener en un rendimiento del 98 % (47 g).

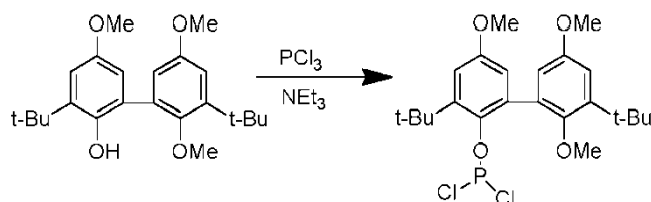
Todos los demás clorofosfitos se pueden producir de modo análogo, es decir, mediante adición de tricloruro de fósforo en presencia de una base. Véase a tal efecto también "Phosphorous(III) Ligands in Homogeneous Catalysis - Design and Synthesis" de Paul C.J. Kamer y Piet W.N.M. van Leeuwen; John Wiley and Sons, 2012; entre otras páginas 94 y siguientes, y referencias bibliográficas citadas en el mismo.

Síntesis de bifenil-3,3',5,5'-tetra-terc-butil-2-hidroxi-2'-diclorofosfito (no corresponde a la invención)



5 En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 10,62 g (0,025 moles) de 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butil-2-hidroxi-2'-metoxi-bifenilo bajo agitación en 50 ml de tolueno desecado, y se mezclaron con 3,5 ml (0,025 moles) de trietilamina. A la disolución obtenida se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 2,2 ml (0,025 moles) de tricloruro de fósforo, bajo agitación intensiva, y después se calentó durante 4 horas a 105°C. Para la elaboración se filtra el cloruro amónico precipitado y se relava 2 veces con 25 ml de tolueno. El filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. El producto se pudo obtener en un rendimiento del 63 %.

Síntesis de dicloro((3,3'-di-*tert*-butil-2',5,5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)fosfina (no corresponde a la invención)



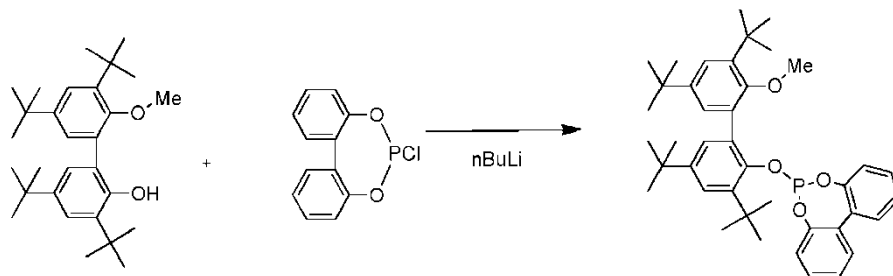
10 En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 28,4 g (0,072 moles) de 3,3'-di-*tert*-butil-2',5,5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol, bajo agitación en 200 ml de tolueno desecado, en 40,0 ml (0,282 moles) de trietilamina desgasificada.

15 En un segundo matraz Schlenk de 500 ml se disponen en primer lugar 200 ml de tolueno desecado y después se añaden 25 ml (0,281 moles) de tricloruro de fósforo. La disolución de fenol/amina/tolueno producida previamente se añade ahora gota a gota, bajo agitación intensiva, a la disolución de tricloruro de fósforo/tolueno en el intervalo de 1 h. Una vez concluida la adición se calienta durante 4 h a 80°C y se enfría durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se filtra, se lava tres veces con 50 ml de tolueno desecado, y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. El producto se pudo obtener en un rendimiento del 83 % (35,3 g).

20 Síntesis de ligando 6 (no corresponde a la invención)

Síntesis de 6-((3,3',5,5'-tetra-*tert*-butil-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)dibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina



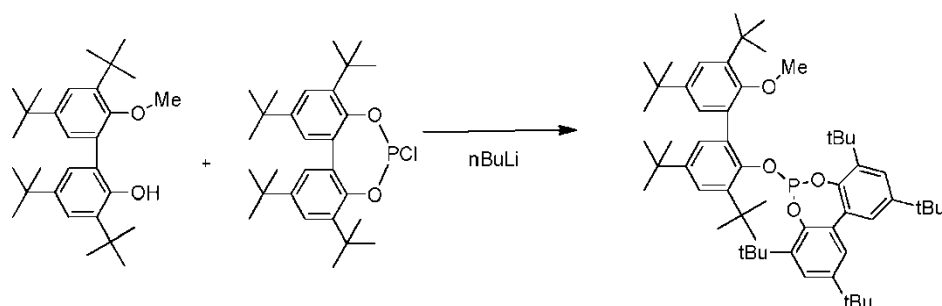
25 En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 5 g (0,012 moles) de 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butil-2-hidroxi-2'-metoxi-bifenilo en 50 ml de THF desecado. Después se gotearon 7,5 ml de butillitio (disolución 1,6 molar, 0,012 moles) bajo agitación intensiva a la mezcla de tetrahidrofuranofenol a -20°C. Una vez concluida la adición se agitó una hora a 0°C. En un segundo Schlenk asegurado (100 ml) se disolvieron 3 g (0,012 moles) de 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina bajo agitación en 50 ml de THF desecada. A continuación se goteó la disolución de clorofosfito a la disolución de fenol preparada bajo agitación intensiva a 0°C. La mezcla de reacción se

calentó a 60°C durante 2 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente se eliminó el disolvente bajo presión reducida.

El residuo obtenido se absorbió en 50 ml de cloruro de metileno, se filtró para separar el cloruro de litio y después se concentró por evaporación hasta sequedad de nuevo, y se lavó con isopropanol. El producto se pudo obtener en 5,5 g (72,8 %).

Síntesis de ligando 7 (no corresponde a la invención)

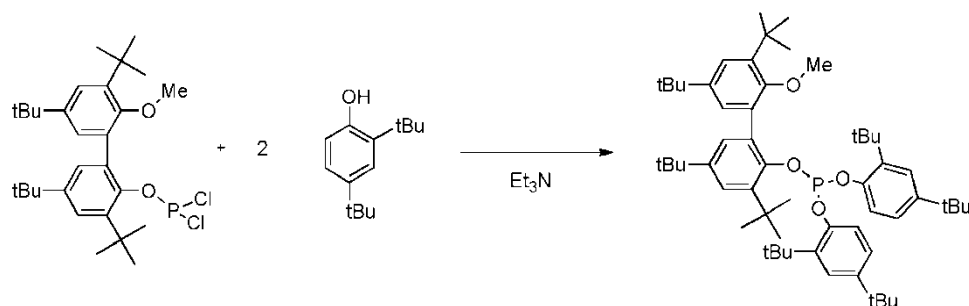
Síntesis de 2,4,8,10-tetra-terc-butil-6-((3,3',5,5'-tetra-terc-butil-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)dibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina



En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 5 g (0,012 moles) de 3,3',5,5'-tetra-terc-butil-2-hidroxi-2'-metoxi-bifenilo en 50 ml de THF desecado y se mezclaron con 7,5 ml de butillitio (disolución 1,6 molar, 0,012 moles) a -20°C. Tras adición completa se agitó una hora más a 0°C. En un segundo matraz Schlenk asegurado (100 ml) se disolvieron bajo agitación 5,7 g (0,012 moles) de clorofosfito de 2,2'-Bis-(3,5-di-terc-butil)fenol en 50 ml de THF desecado. Después se goteó a 0°C bajo agitación intensiva la disolución de clorofosfito a la disolución de fenol preparada. Una vez concluida la adición se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se calentó la mezcla de reacción durante 20 horas a 60°C. Para la elaboración se eliminó el disolvente a temperatura ambiente bajo presión reducida. El residuo obtenido se absorbió en 50 ml de cloruro de metileno, y el cloruro de litio remanente se separó por filtración. El filtrado obtenido se lavó con aproximadamente 40 ml de acetonitrilo desecado y se separó por filtración de nuevo. El residuo se lavó con aproximadamente 50 ml de isopropanol y aproximadamente 50 ml de pentano. El producto se pudo obtener en un rendimiento del 35 %.

Síntesis de ligando 8 (no corresponde a la invención)

Síntesis de bis(2,4-di-terc-butilfenil)-(3,3',5,5'-tetra-terc-butil-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfito



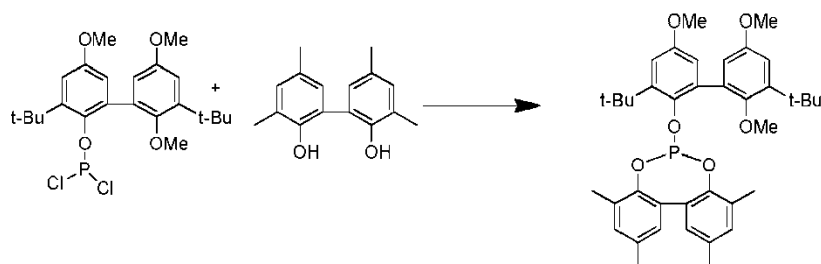
En un Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 2,6 g (0,012 moles) de 2,4-di-terc-butilfenol bajo agitación en 100 ml de tolueno desecado, y se mezclaron con 3,5 ml (0,025 moles) de trietilamina desecada.

En un segundo Schlenk asegurado (100 ml) se disolvieron 3,3 g (0,006 moles) de biphenil-3,3',5,5'-tetra-terc-butil-2-metoxi-2'-diclorofosfito bajo agitación en 100 ml de tolueno desecado. A continuación se goteó la disolución de clorofosfito/tolueno bajo agitación intensiva a 0 - (-4) °C en la disolución de fenol/amina/tolueno, y se dejó calentar la disolución a temperatura ambiente durante la noche.

Se dejó sedimentar el cloruro amónico y se extrajo una muestra para la GC/MS para el control de conversión de la anterior disolución. Después se separó por filtración el cloruro amónico producido y se concentró por evaporación el disolvente bajo presión reducida hasta sequedad. El aceite producido se recrystalizó a partir de acetonitrilo desecado y se secó. El producto se pudo obtener en un rendimiento de un 52 %.

5 Síntesis de ligando 9 (no corresponde a la invención)

Síntesis de 6-((3,3'-di-*tert*-butil-2',5,5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)-2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina



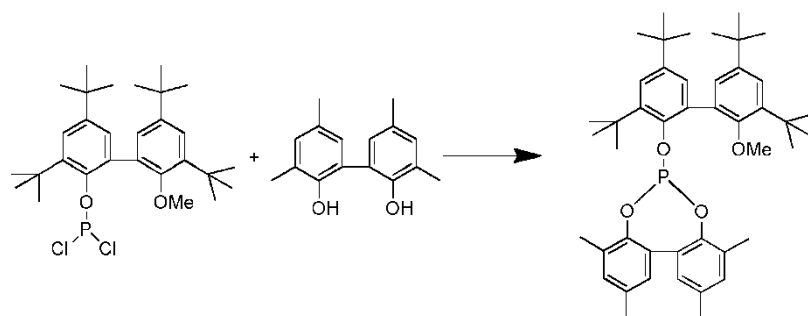
En un matraz Schlenk de 500 ml asegurado se disolvieron 4,1 g (0,008 moles) de dicloro((3,3'-di-terc-butil-2',5,5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)fosfina en 100 ml de acetonitrilo desgasificado.

En un segundo matraz Schlenk asegurado (500 ml) se disolvieron 1,89 g (0,008 moles) de 3,3',5,5'-tetrametil-(1,1'-bifenil)-2,2'-diol en 100 ml de acetonitrilo desgasificado y 2,3 ml (0,016 moles) de N,N'-dimetilaminobutano. A continuación se gotea a la disolución de fosfito, lentamente y constantemente a temperatura ambiente, en la disolución de "bifenol"-amina, y se agita 2,5 h a temperatura ambiente.

15 Se eliminó el disolvente a 40°C bajo presión reducida, se absorbió el residuo obtenido en tolueno, se separó por filtración el hidrocloreuro, y se eliminó de nuevo el disolvente bajo presión reducida. El producto se pudo obtener en un rendimiento del 72 % (4,1 g).

Síntesis de ligando 10 (no corresponde a la invención)

20	Síntesis de dioxafosfepina	2,4,8,10-tetrametil-6-((3,3',5,5'-tetra-terc-butil-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)dibenzo[d,f][1,3,2]-
----	----------------------------	---



25 En un matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 10 g (0,017 moles) de bifenil-3,3',5,5'-tetra-terc-butyl-2-metoxi-2'-diclorofosfito en 50 ml de tolueno desgasificado. En un segundo matraz Schlenk (100 ml) se disolvieron 5 g (0,019 moles) de 3,3',5,5'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol en 50 ml de tolueno desgasificado y 4 ml (0,029 moles) de trietilamina desgasificada. A continuación se añadió gota a gota la disolución de fenol/amina/tolueno a la disolución de clorofosfito/tolueno bajo agitación intensiva y a temperatura ambiente.

30 Una vez concluida la adición se calentó la mezcla de reacción durante una hora a 80°C, y se enfrió de nuevo a temperatura ambiente durante la noche en baño de aceite.

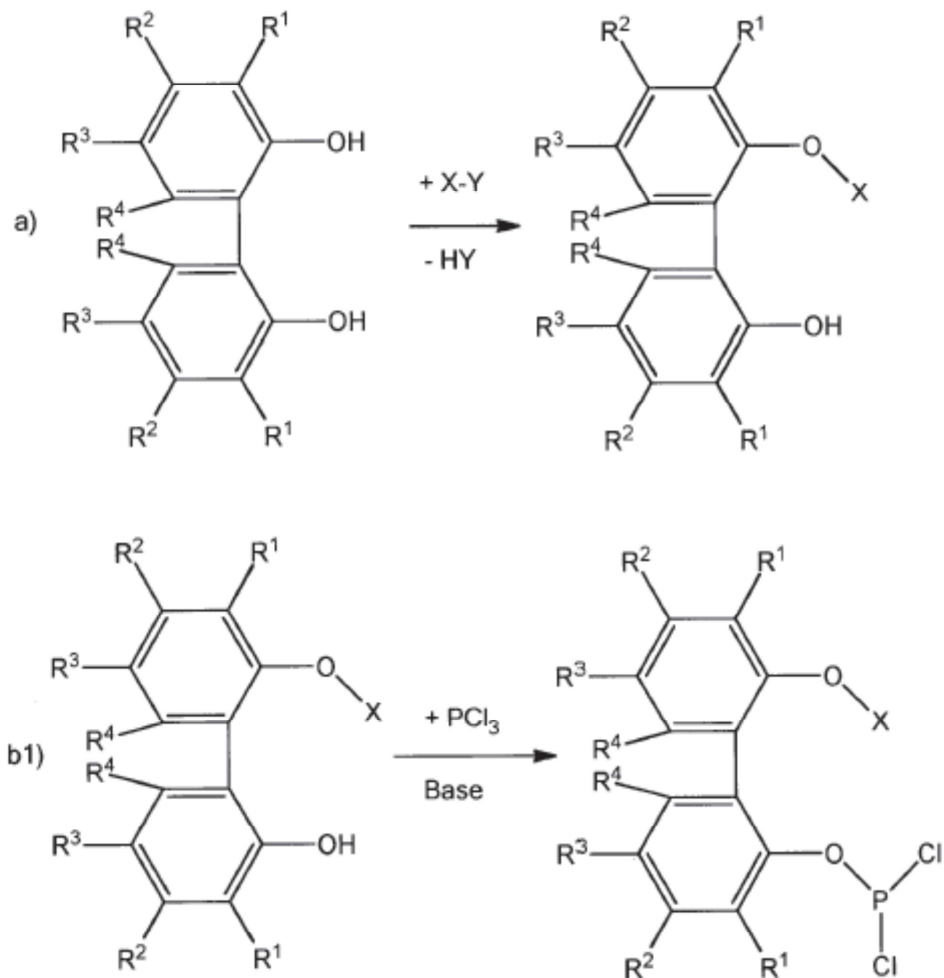
Para la elaboración se separó por filtración el hidrocloreto de amina producido, y las aguas madre obtenidas se concentraron por evaporación bajo presión reducida hasta sequedad. A continuación se disolvió el producto sólido (8,7 g) de nuevo en 30 ml de tolueno. En otro matraz Schlenk se cargaron 260 ml de metanol, 13 ml de agua desgasificada y 13 ml de dimetilaminobutano desgasificado. Después se goteó lentamente la disolución de monofosfito/tolueno a la disolución de metanol a temperatura ambiente, y se agitó una hora a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C por medio de baño de hielo, y se agitó de nuevo dos horas. La suspensión producida se separó por filtración. El producto se pudo obtener como producto sólido (6,4 g).

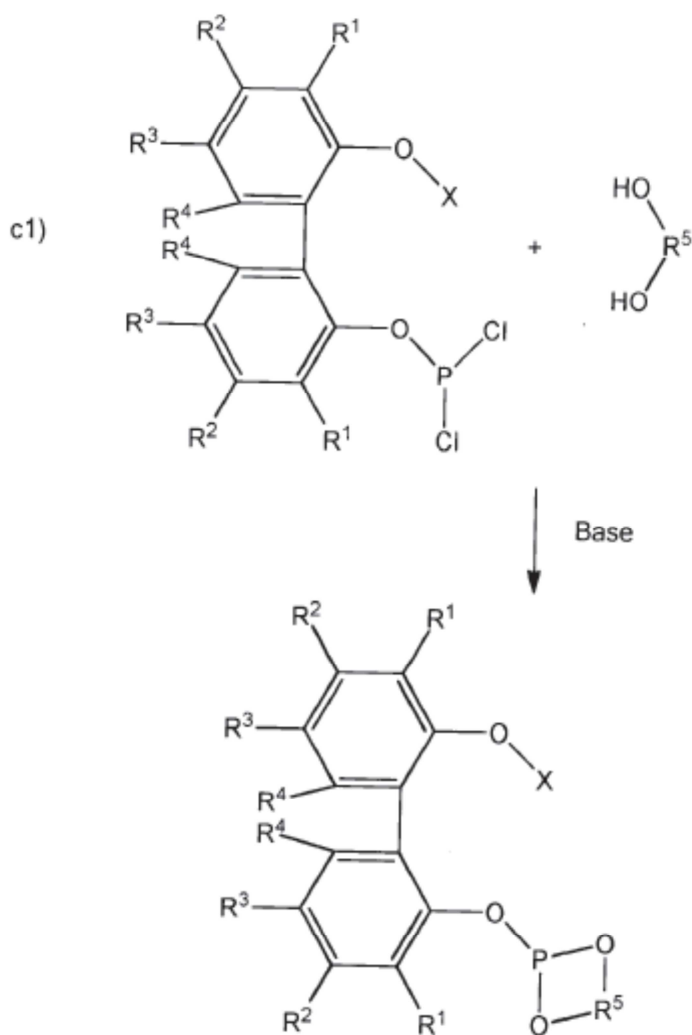
Como muestran los ejemplos de realización descritos anteriormente, con ayuda de los procedimientos según la invención, partiendo de un bifenol se puede producir un monofosfito de modo eficiente y selectivo. En este caso es especialmente ventajoso que, tras la reacción de un grupo OH bifenólico para dar un grupo O-X, solo pueda tener lugar aún la reacción en el grupo OH remanente, mediante lo cual se pueden producir nuevos monofosfitos de modo selectivo y eficiente. Además es posible aplicar este principio a una variedad de compuestos, ya que, mediante la selección del resto X, son accesibles una variedad de nuevos compuestos. Por consiguiente, mediante selección apropiada de los componentes y combinación modular de los mismos se puede producir una biblioteca de ligandos de modo sencillo y eficiente.

En la producción del monofosfito de tipo (II), en especial a través de la vía de síntesis b), en la que se hace reaccionar primeramente tricloruro de fósforo con un alcohol en presencia de una base para dar un monoéster de ácido dihalogenofosforoso, frecuentemente se producen reacciones secundarias, ya que solo un Cl se sustituye por un grupo OH, o bien los tres. Además, frecuentemente se produce una mezcla de diversos ésteres de ácido halogenofosforoso, que pueden conducir a una variedad de reacciones secundarias en la síntesis subsiguiente, y cuyo aislamiento es complicado y costoso, debido a la sensibilidad a la hidrólisis de las sustancias. Éste no es el caso en el procedimiento según la invención, ya que, tras la reacción para dar el grupo O-X solo se encuentra disponible un grupo OH más para otras reacciones. Además, una purificación de los compuestos descritos bajo la vía de síntesis a) según la invención es claramente más sencilla, ya que éstos son generalmente menos sensibles al aire y a la hidrólisis que los ésteres de ácido halogenofosforoso descritos en el estado de la técnica.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:





seleccionándose

5 R¹, R², R³, R⁴, independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂;

seleccionándose R⁵ a partir de: -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₁-C₁₂)-alquil(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₄-C₂₀)-heteroarilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CO-(C₆-C₂₀)-arilo,

pudiendo los grupos arilo estar también enlazados entre sí, de modo que R⁵ representa un biarilo;

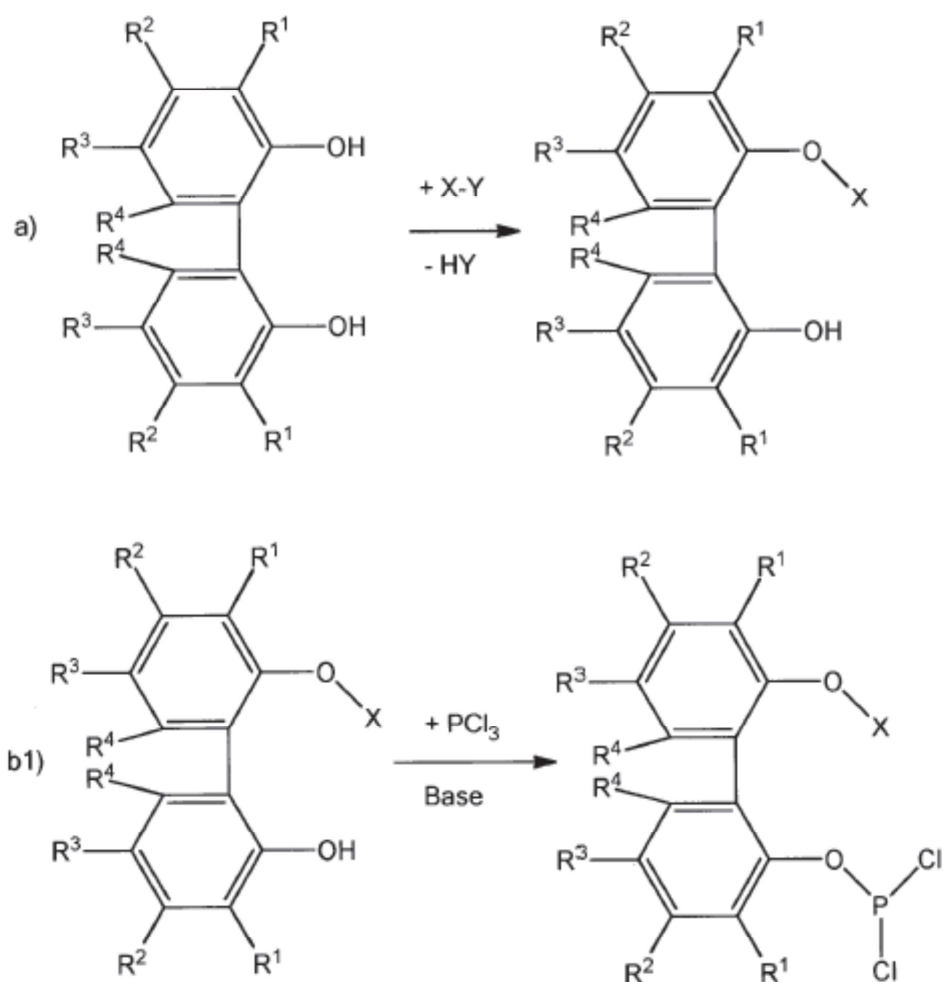
10 X representa -COO-*tert*-butilo;

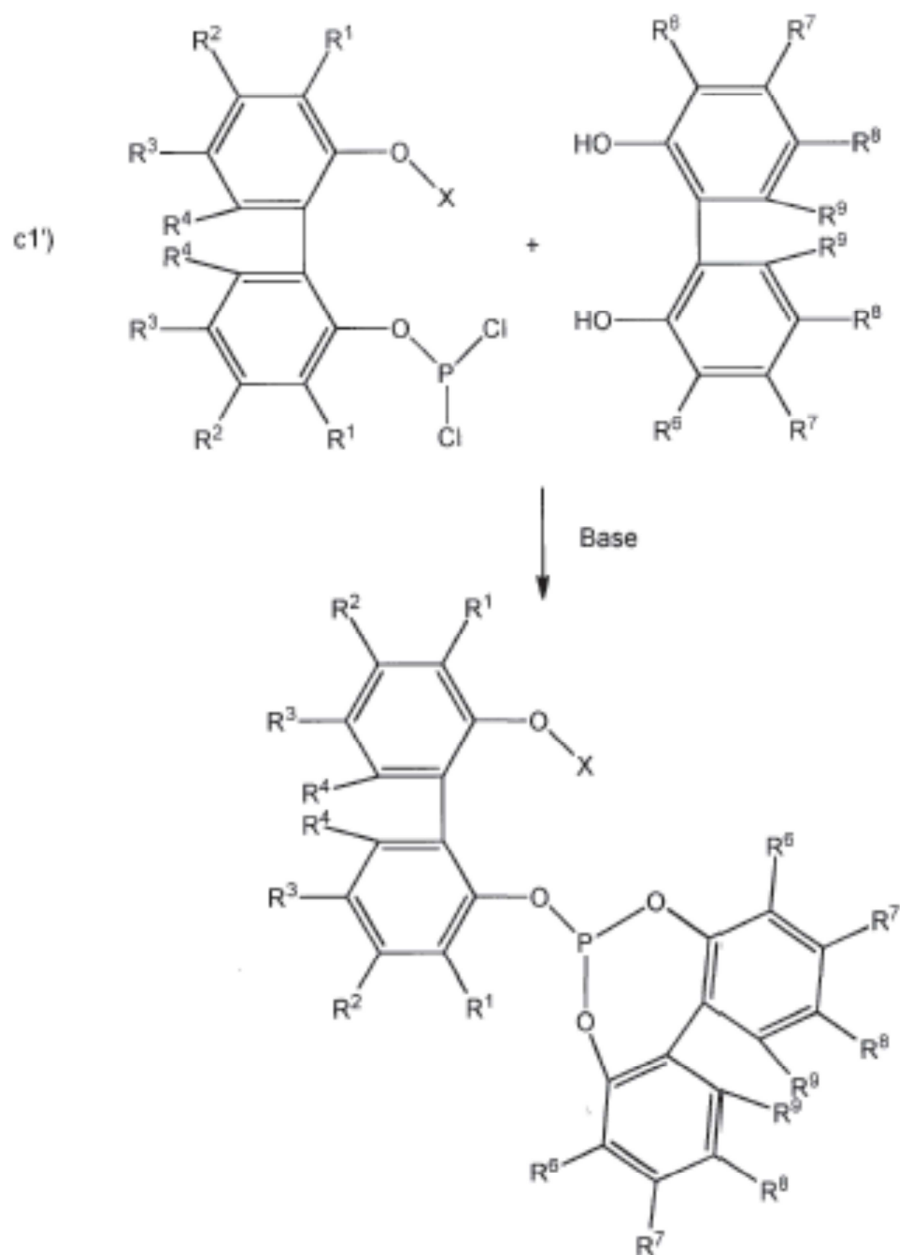
e Y representa un correspondiente contraíón para X;

empleándose solo un equivalente de X-Y respecto al bifenol.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,

que comprende los pasos de procedimiento:

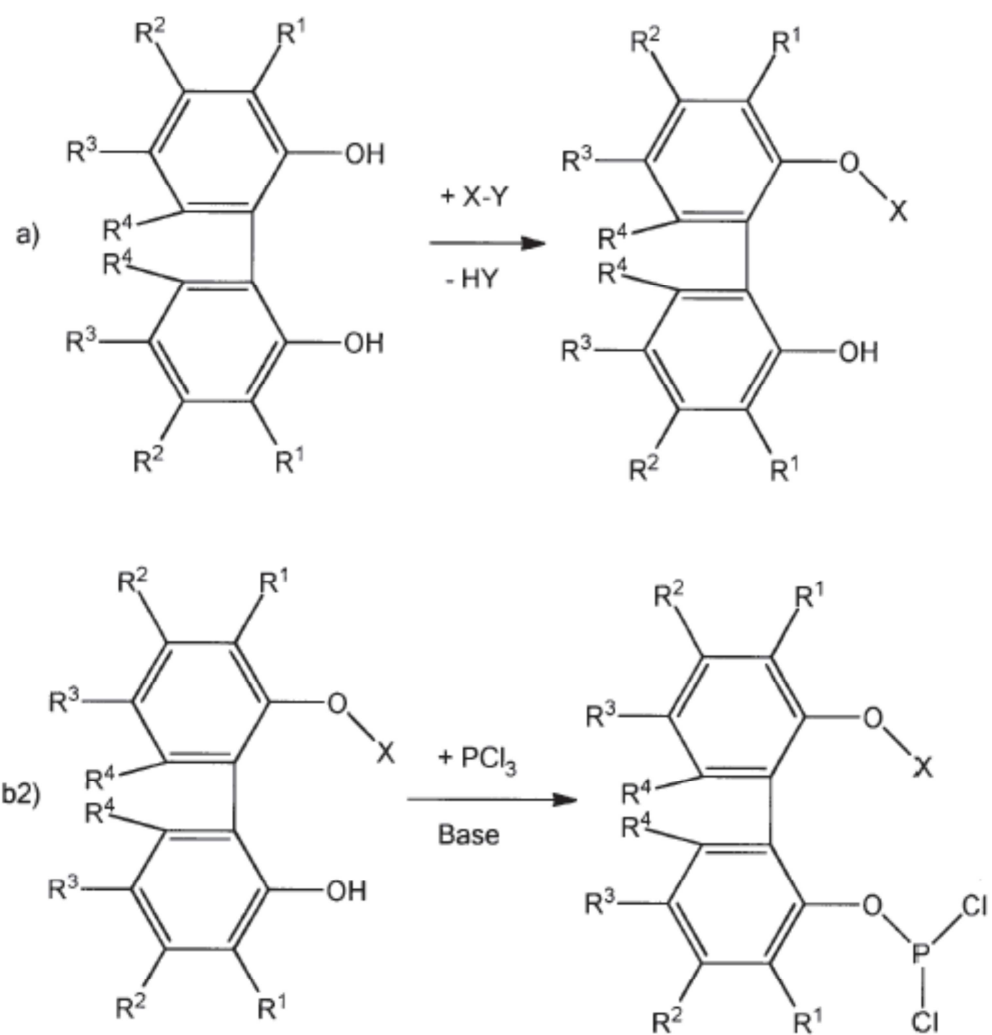


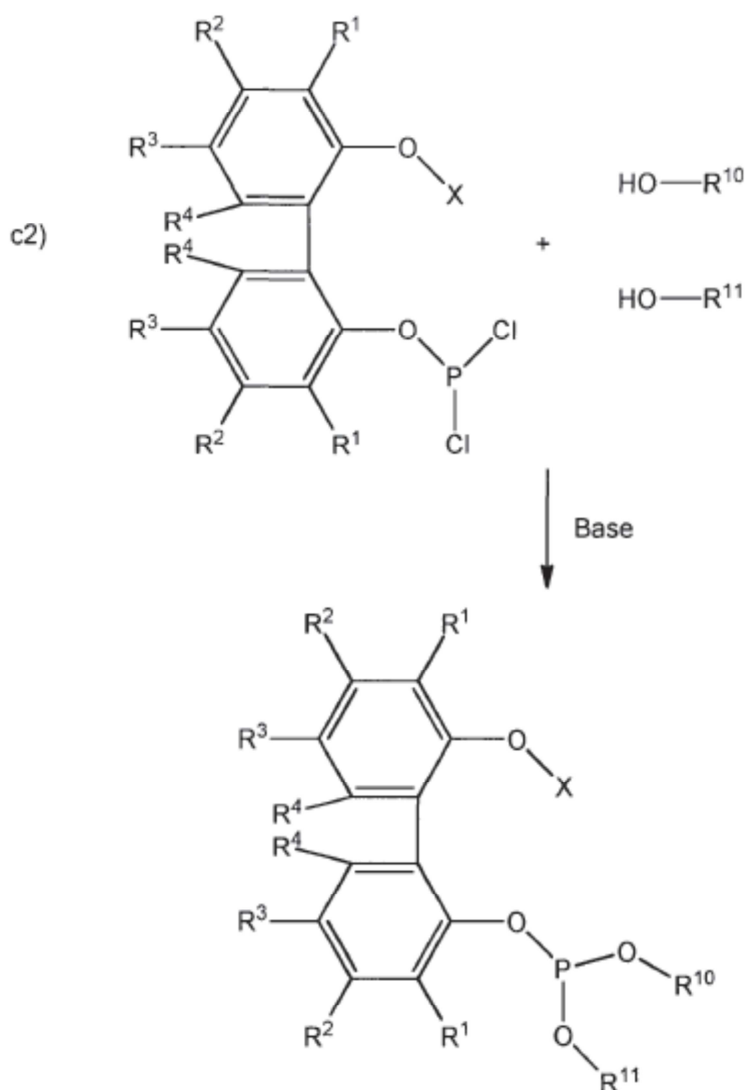


seleccionándose

5 R^6, R^7, R^8, R^9 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: $-H$, $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $CON[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$, $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CO-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$; $-SO_3Na$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$; $-N[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$.

3.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:





seleccionándose

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂;

seleccionándose R^{10} y R^{11} , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₁-C₁₂)-alquil-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -(C₄-C₂₀)-heteroarilo, -(C₄-C₂₀)-heteroaril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₅-C₈)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CO-(C₆-C₂₀)-arilo,

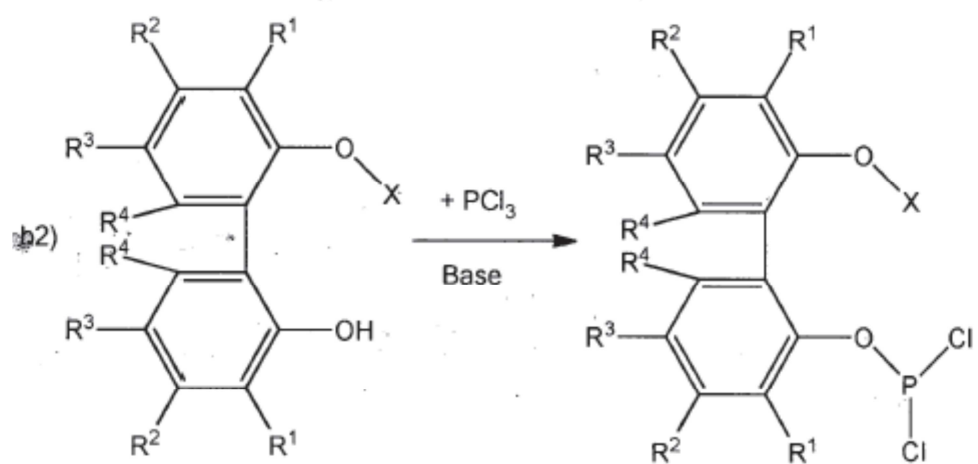
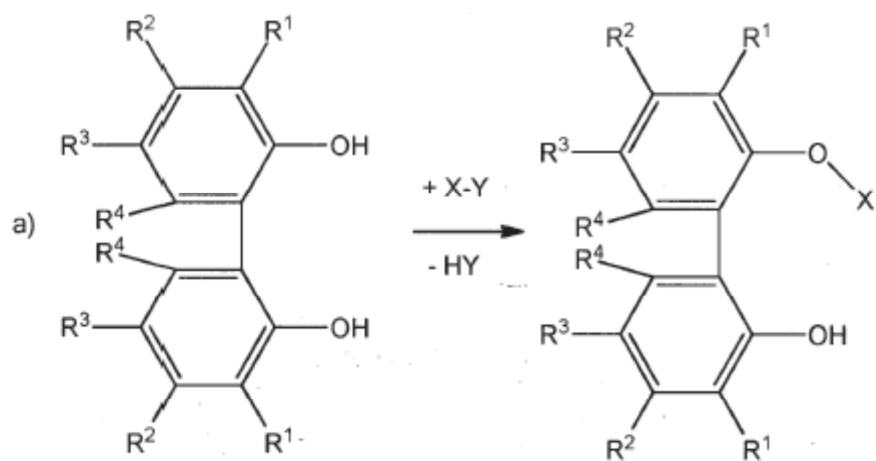
representando X -COO-terc-butilo;

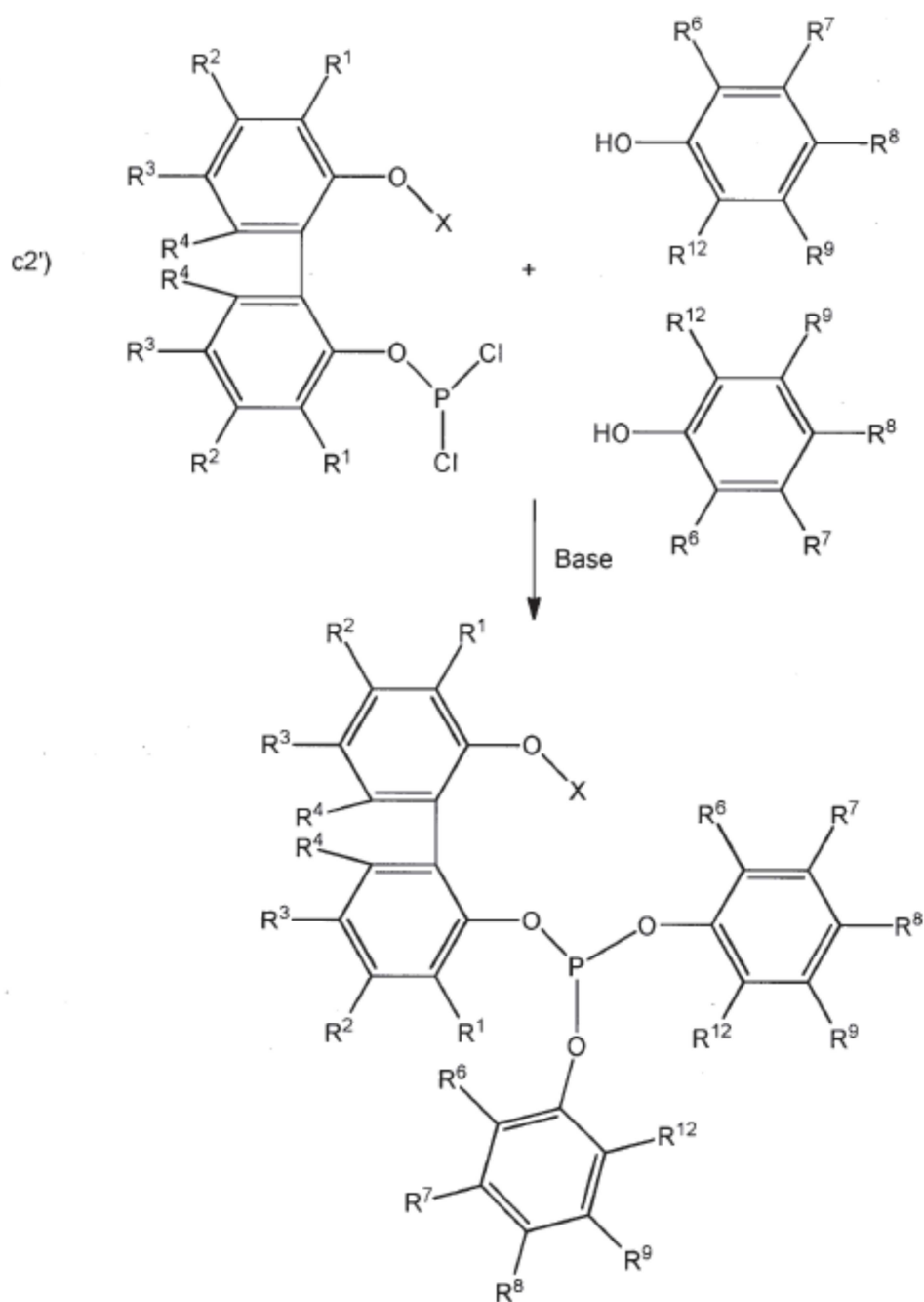
y representando Y un correspondiente contraíón para X;

empleándose solo un equivalente de X-Y respecto al bifenol.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3,

que comprende los pasos de procedimiento:



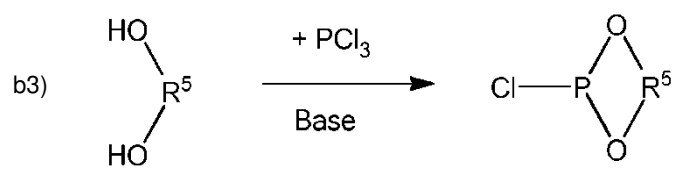
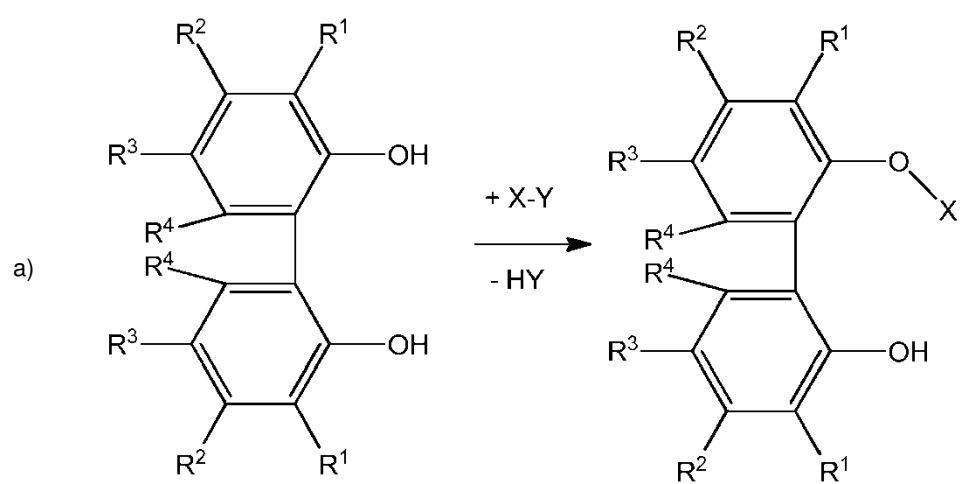


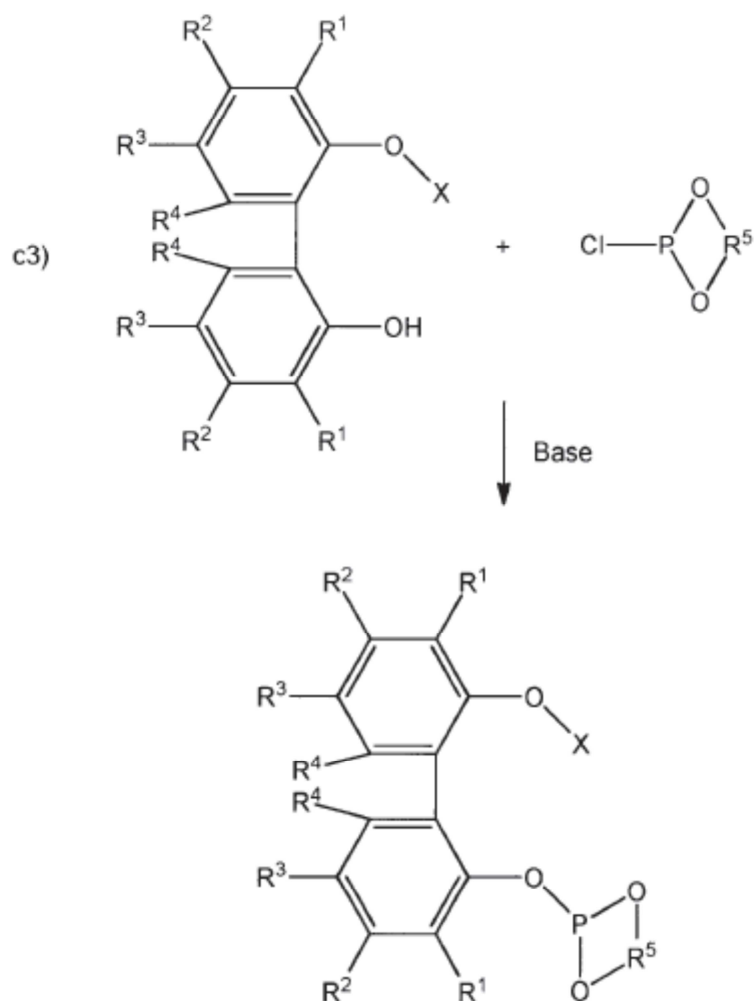
seleccionándose

5 R^1, R^2, R^3, R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno (como Cl, F, Br, I), COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂;

seleccionándose $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12}$, independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, -SO₃H; -SO₃Na, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

5.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:





seleccionándose

5 R^1, R^2, R^3, R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: $-H$, $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, halógeno, $COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $CON[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$, $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CO-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$, $-SO_3Na$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-N[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$;

seleccionándose R^5 a partir de: $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- (C_1-C_{12}) -alquilo, $-(C_1-C_{12})$ -alquil- (C_6-C_{20}) -arilo, $-(C_4-C_{20})$ -heteroarilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $CO-(C_6-C_{20})$ -arilo;

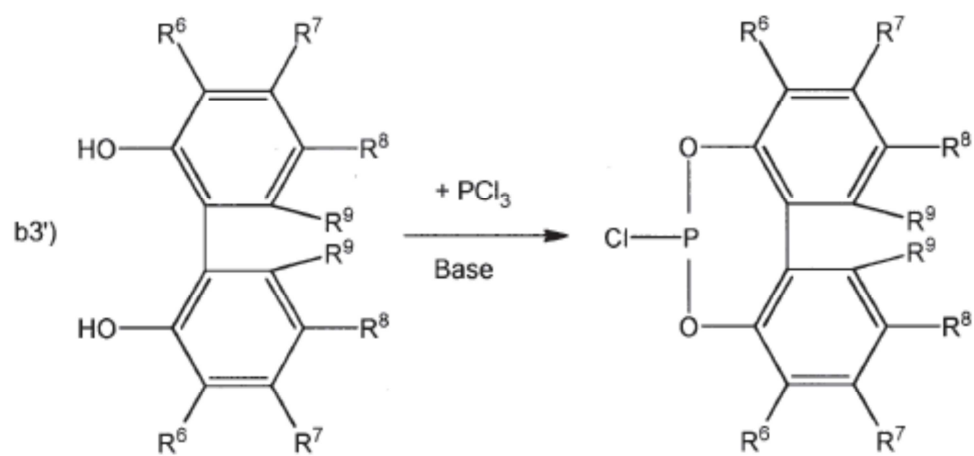
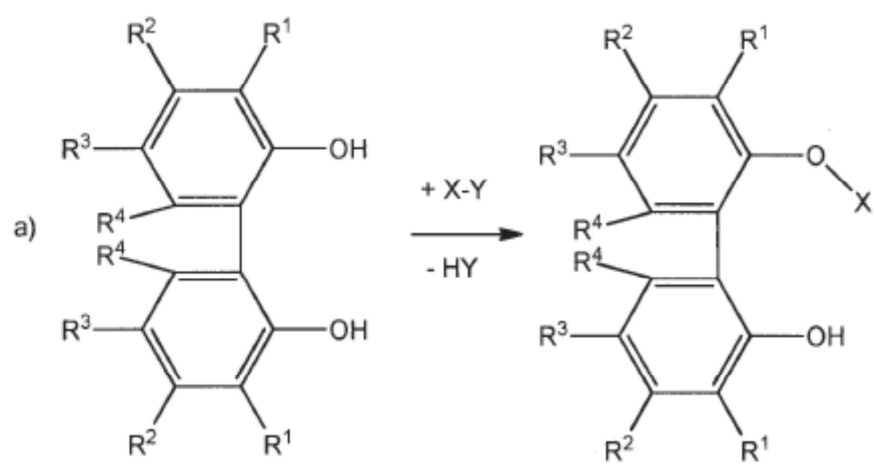
10 representando X $-COO$ -terc-butilo;

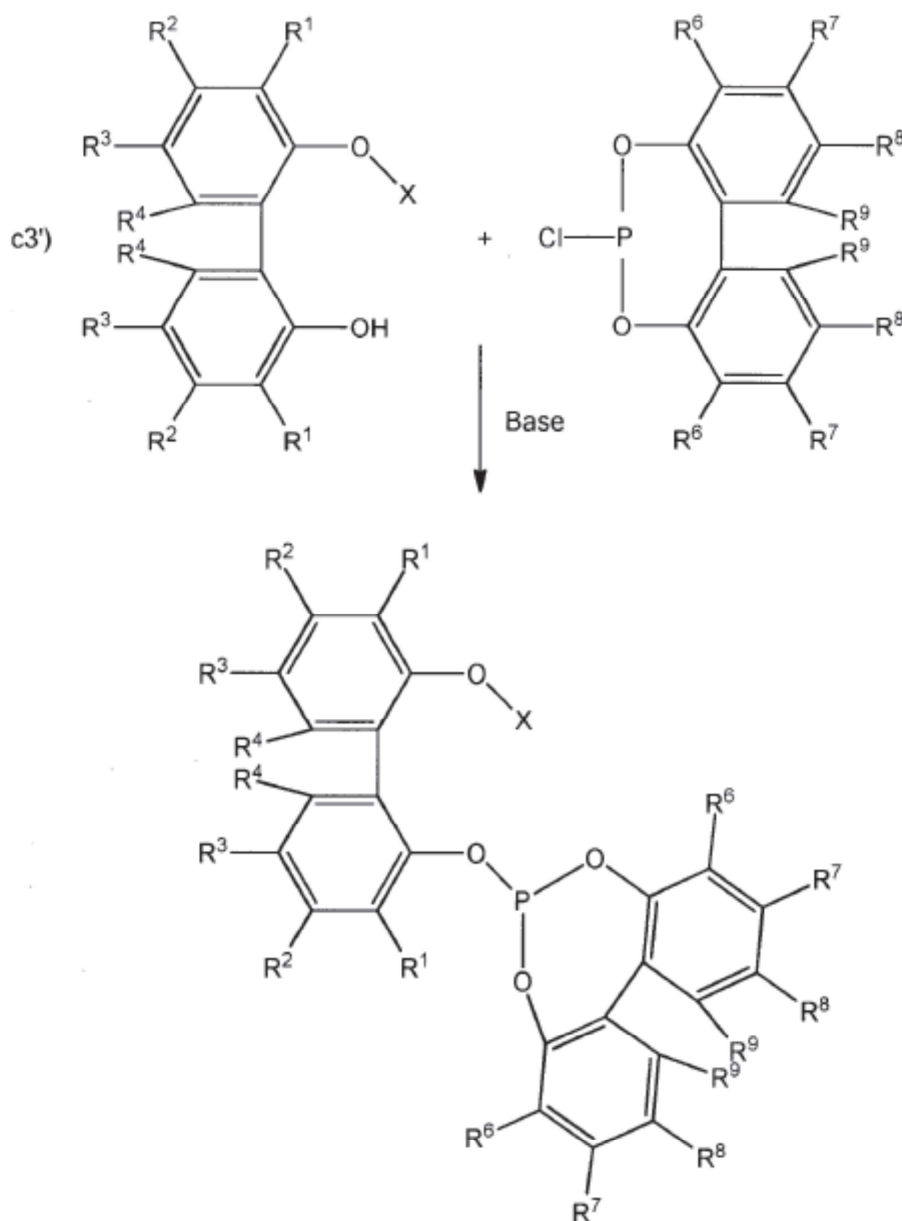
y representando Y un correspondiente contraión para X;

empleándose solo un equivalente de X-Y, referido al bifenol.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5,

que comprende los pasos de procedimiento:





seleccionándose

- 5 R^6, R^7, R^8, R^9 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, halógeno, COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -SO₃H; -SO₃Na, -NO₂, -CN, -NH₂; -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

- 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionándose la base a partir de: trietilamina, dibutilamina, dimetilaminobutano, piridina, dimetilaminopiridina, N-metil-2-pirrolidona, terc-butilato potásico, metilato sódico, n-butilitio.

- 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7,

seleccionándose R^1, R^2, R^3, R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -NH₂, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionándose R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 5,

5 seleccionándose R^5 a partir de: -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₁-C₁₂)-alquil-(C₆-C₂₀)-arilo.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 o 4,

10 seleccionándose R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-CON[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₆-C₂₀)-arilo, -COOH, -OH, -NH₂, -N[(C₁-C₁₂)-alquilo]₂.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 o 4,

seleccionándose R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , independientemente entre sí en cada caso, a partir de: -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo.