

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 272 154**

21 Número de solicitud: 200500876

51 Int. Cl.:

C07H 15/14 (2006.01)

C07H 11/00 (2006.01)

C07H 11/04 (2006.01)

C07F 9/28 (2006.01)

B01J 27/02 (2006.01)

B01J 27/16 (2006.01)

B01J 27/20 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **13.04.2005**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2007**

Fecha de la concesión: **26.02.2008**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.2008**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

73 Titular/es:

**Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad de Sevilla**

72 Inventor/es: **Khlar El Wahabi, Nouredine;**

**Suárez Jiménez, Belén y
Fernández Fernández, Inmaculada**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Fosfinitos tioglicósidos, procedimiento de preparación y utilización como nuevos ligandos en catálisis asimétrica.**

57 Resumen:

Fosfinitos tioglicósidos, procedimiento de preparación y utilización como nuevos ligandos en catálisis asimétrica.

Se describe un nuevo proceso sintético para la preparación de ligandos bidentados azufre/fósforo (S/P) a partir de carbohidratos. Los nuevos compuestos obtenidos son derivados de tioglicósidos, con un átomo de azufre en posición anomérica y por lo tanto son de tipo tioacetálico y no de tipo tioéter. Se describen igualmente procesos catalíticos y composición de catalizadores para alquilación y aminación alílicas, así como para la hidrogenación asimétrica. En todos los procesos catalíticos desarrollados se puede obtener selectivamente un isómero u otro utilizando en todos los casos azúcares de la serie D. Los procesos utilizan catalizadores en cuya composición hay un átomo de paladio o de rodio y un fosfinito tioglicósido, donde la estructura del carbohidrato determina si la configuración del nuevo centro quiral creado será S o R.

ES 2 272 154 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Fosfinitos tioglicósidos, procedimiento de preparación y utilización como nuevos ligandos en catálisis asimétrica.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención describe un nuevo proceso sintético para la preparación de ligandos bidentados azufre/fósforo (S/P) a partir de carbohidratos. La nueva aproximación es altamente modular, permitiendo la fácil modificación de los sustituyentes en los átomos de azufre y fósforo así como de la plataforma de azúcar. Los nuevos compuestos son derivados de tioglicósidos, con un átomo de azufre en posición anomérica y por lo tanto son de tipo tioacetálico y no de tipo tioéter. Adicionalmente, en la presente invención se describen procesos catalíticos y composición de catalizadores para alquilación y aminación alílicas, así como para la hidrogenación asimétrica. En todos los procesos catalíticos desarrollados en esta invención se puede obtener selectivamente un isómero u otro utilizando en todos los casos azúcares de la serie D. Los procesos utilizan catalizadores en cuya composición hay un átomo de paladio o de rodio y un fosfinito tioglicósido, donde la estructura del carbohidrato determina si la configuración del nuevo centro quiral creado será S ó R.

Antecedentes y estado de la técnica

La quiralidad puede considerarse una característica intrínsecamente vinculada al desarrollo y a la evolución de los seres vivos. Tanto las proteínas como los oligosacáridos y los ácidos nucleicos son quirales en virtud de los aminoácidos y carbohidratos que contienen. La naturaleza ha alcanzado un grado de especialización tan elevado que las biomoléculas están constituidas exclusivamente por aminoácidos de la serie L y carbohidratos de la serie D. Como resultado, los procesos fisiológicos esenciales son homocirales, es decir transcurren con una total estereoselectividad, implicando tan sólo un único isómero de todos los estereoisómeros posibles de una molécula biológicamente activa. Las respuestas fisiológicas que se desencadenan al introducirse un compuesto exógeno en nuestro organismo muestran una alta discriminación quiral, pudiendo producir los distintos estereoisómeros efectos muy diferentes como consecuencia de sus interacciones selectivas con macromoléculas quirales tales como los receptores, los enzimas y los canales iónicos. No es de extrañar, por lo tanto, que los dos enantiómeros de un fármaco presenten la misma actividad terapéutica pero en distinto grado, o que la actividad resida únicamente en uno de ellos. Se ha evidenciado que la utilización de compuestos estereoquímicamente puros presenta numerosas ventajas frente al uso de racematos, como consecuencia de: (i) reducir la dosis administrada, (ii) simplificar la relación dosis-efecto, (iii) eliminar el origen de variabilidad ínter sujeto y, (iv) eliminar la posible toxicidad debida al enantiómero inactivo. El consenso de toda la comunidad científica sobre la importancia de la estereoquímica en el desarrollo de los medicamentos ha promovido la necesidad de reflejar este hecho en las reglamentaciones que rigen el registro de fármacos por parte de los organismos con competencia en el tema. Así, las mayores agencias médicas mundiales tales como la FDA (Food and Drug Administration) americana y la CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) en la Unión Europea han desarrollado normativas estrictas en este sentido. Por todo ello, no es de extrañar que gran parte de la investigación básica en química orgánica durante las tres últimas décadas se haya dedicado al desarrollo de nuevos métodos de síntesis asimétrica. Los enormes esfuerzos invertidos en este área de la ciencia han permitido obtener resultados de gran importancia tanto para la industria farmacéutica como en la agroquímica, la alimentaria y la de los aromas, en química sintética y en la síntesis de productos naturales.

En general existen cuatro aproximaciones para acceder a un compuesto en forma ópticamente pura: a) Mediante resolución de un racémico. b) Mediante transformaciones de compuestos quirales de origen natural fácilmente accesibles (Chiral Pool). c) Mediante un proceso de síntesis asimétrica, utilizando un inductor quiral en cantidades estequiométricas. d) Mediante un proceso de catálisis asimétrica, utilizando catalizadores quirales orgánicos, organometálicos o biológicos en cantidades catalíticas.

De todas las aproximaciones antes expuestas la catálisis asimétrica homogénea es la más eficiente para la síntesis de productos enantioméricamente puros. Esto se debe al hecho de que una sola molécula del catalizador es capaz de generar millones de moléculas del producto quiral deseado, de forma análoga al modo de actuación de las enzimas. El gran desarrollo que ha experimentado la catálisis asimétrica se justifica en parte por la gran ventaja tanto económica como medioambiental que representa sobre la síntesis asimétrica estequiométrica para la producción de compuestos ópticamente puros a escala industrial.

Sin embargo, a pesar de los enormes esfuerzos vertidos en esta área de la ciencia, encontrar un catalizador que combine al mismo tiempo una alta capacidad catalítica y una alta enantioselectividad para una amplia gama de procesos químicos sigue representando un importante reto sintético. Un catalizador esta constituido en general por un centro de reacción metálico rodeado por un ligando orgánico quiral. El ligando utilizado tiene normalmente una alta pureza enantiomérica, y es el responsable de la asimetría en el producto final. Estos ligandos son por lo general difíciles de sintetizar y por lo tanto económicamente caros.

La mayoría de los ligandos utilizados en catálisis asimétrica son ligandos bidentados con dos heteroátomos donadores, con simetría C_2 o carente de ella. En este último caso la mayoría están basados sobre el efecto trans y son de tipo P/N. Sin embargo, ligandos mixtos que tienen en su estructura un átomo de azufre son escasos, debido probablemente a la baja barrera de inversión piramidal del átomo de azufre al coordinarse al metal.

De los pocos ligandos mixtos de tipo P/S cabe destacar los trabajos pioneros de Pregosin (Albinati, A.; Pregosin, P.; Wick, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 2419-2421, y Albinati, A.; Eckert, J. Pregosin, P.; Ruegger, H.; Salzmann, R.; Stossel, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 579-590). En estos trabajos se usan tioglicósidos en los cuales el átomo de fósforo es de tipo fosfina y está enlazado a un anillo aromático alejado del anillo de azúcar. Estos ligandos han sido tan sólo utilizados en reacciones de sustitución alílica catalizada por paladio 0 con excesos enantioméricos moderados. Hauptman (Hauptman, E.; Fagan, P.; Marshall, W. *Organometallics* **1999**, *18*, 2061-2073) ha utilizado ligandos mixtos S/P derivados de episulfuros quirales. Los correspondientes complejos de rodio han sido utilizados en reacciones de hidrogenación para la síntesis de aminoácidos con enantioselectividades bajas. Recientemente, Evans (Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905-7920, y Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534-3543) ha desarrollado una aproximación para la síntesis de ligandos mixtos S/P a partir de hidroxitióeteres diastereoméricamente puros. Los ligandos son de tipo tioéter fosfinitos, y los correspondientes complejos de paladio y de rodio han sido utilizados en reacciones de sustituciones alílicas y de hidrogenación asimétrica con buenos excesos enantioméricos.

En la actualidad sigue habiendo una gran necesidad de nuevos ligandos quirales, estables, de acceso fácil y barato, eficientes en varios procesos de catálisis asimétrica homogénea y, a ser posible, capaces de generar ambos enantiómeros de productos de interés.

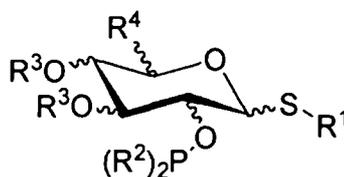
Explicación de la invención

Constituyen un primer objeto de la presente invención los compuestos del tipo fosfinitos tioglicósidos y fosfitos tioglicósidos, preferentemente fosfinitos tioglicósidos, representados por la fórmula general:



en la cual R es un C₄ a C₄₀ didesoxicarbohidrato, R¹ está seleccionado de una cadena de C₁-C₂₀, lineal sustituida o no sustituida, de una cadena de C₁-C₂₀ ramificada sustituida o no sustituida, de una cadena de C₃-C₈ cíclica sustituida o sin sustituir, o de una cadena de C₆-C₂₀ carbocíclica aromática, y R² es arilo, alquilo, alcoxi o ariloxi, preferentemente arilo o alquilo.

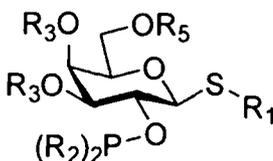
Preferentemente R es un mono-, di- o polisacárido de fórmula general II, más preferentemente un monosacárido:



II

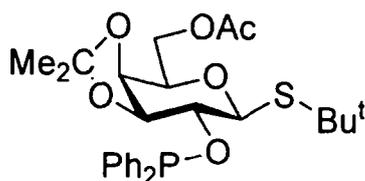
y particularmente R se selecciona entre 1,2-didesoxiglucosa, 1,2-didesoxigalactosa, 1,2-didesoxiarabinosa, 1,2-didesoxixilosa, 1,2-didesoximaltosa, 1,2-didesoxilactosa, preferentemente 1,2-didesoxigalactosa ó 1,2-didesoxiarabinosa. En la fórmula general II, R³ puede ser un H, C₁ a C₂₀ hidrocarbilo, o acilo y R⁴ puede ser un H, ariloxi, alquilo, alcoxi, ariloxi, ariloxialquilo o alcoxiarilo.

Como un primer caso particularmente preferido R es una 1,2-didesoxigalactosa de fórmula general III,

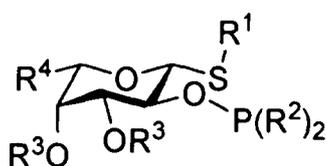


III

en la cual R₅ es un grupo aciloxi anclado a una resina polimérica, siendo especialmente preferido cuando R es una 1,2-didesoxigalactosa de fórmula

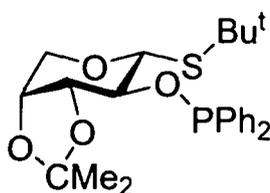


Como un segundo caso particularmente preferido R es una 1,2-didesoxiarabinosa de fórmula general IV:



IV

siendo especialmente preferido cuando R es una 1,2-didesoxiarabinosa de fórmula:



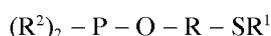
Constituye un segundo objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de fosfinitos tioglicósidos que comprende las siguientes etapas:

(1) Reacción de un carbohidrato peracetilado con fórmula AcO-R-OAc con un tiol que tiene una fórmula R^1SH para obtener un tioglicósido que tiene la fórmula AcO-R-SR^1 .

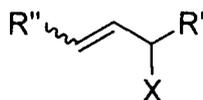
(2) Reacción del tioglicósido peracetilado obtenido en la etapa anterior con una base o un ácido en un disolvente orgánico para dar un polialcohol de fórmula HO-R-SR^1 .

(3) Reacción del polialcohol con reactivos de protección de alcoholes en una o varias etapas para llegar a un tioglicósido en el cual únicamente el hidroxilo en posición 2 del carbohidrato está desprotegido.

(4) Reacción del compuesto obtenido en la etapa anterior con clorofosfinas para obtener tioglicósidos fosfinitos con fórmula general I



Constituye asimismo otro objeto de la presente invención la utilización de fosfinitos tioglicósidos en reacciones de sustitución alílica de compuestos con fórmula general V



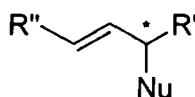
V

en la cual R'' y R' están escogidos independientemente entre hidrógeno, una cadena alquílica sustituida o sin sustituir, ramificada o lineal, de C_1 hasta C_{20} , una cadena carbocíclica aromática, una cadena heteroaromática sustituida o no, de C_4 a C_{20} , en la cual el heteroátomo se selecciona entre azufre o nitrógeno y X se selecciona entre cloro, bromo, yodo, sulfonatos con fórmula OSO_2R^1 , ésteres con fórmula $-\text{OCOR}^1$, y carbonatos con fórmula $-\text{OCOOR}^1$, en los cuales R^1 , se selecciona de entre hidrógeno, una cadena alquílica, sustituida o sin sustituir, ramificada o lineal, de C_1 hasta C_{20} , cicloalcanos de C_3 a C_8 sustituidos o sin sustituir, carbociclos aromáticos de C_4 a C_{20} sustituidos o sin sustituir, carbociclos aromáticos de C_6 a C_{20} sustituidos o sin sustituir, una cadena heteroaromática sustituida o no, de C_4 a C_{20} , en la cual el heteroátomo se selecciona entre azufre, nitrógeno u oxígeno; los cuales reaccionan con nucleófilos blandos (Nu-H), preferentemente malonatos, 3-cetoésteres, 2-cianoésteres, alcoholes con cadenas C_1 - C_{20} , sustituidos

ES 2 272 154 B1

o sin sustituir, fenoles, así como aminas C₁-C₂₀ sustituidas o sin sustituir, todo ello en presencia de un catalizador compuesto por un metal seleccionado entre platino, paladio o molibdeno, preferentemente paladio, y un fosfinito tioglicósido quiral según lo indicando anteriormente, dando lugar a una mezcla quiral no-racémica con fórmula VI:

5



10

VI

Como primer caso particular, cuando el grupo R'' en la fórmula general V es 1,2-didesoxiglucosa o 1,2-didesoxigalactosa y el nucleófilo es dimetilmalonato, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración *S*.

15

Como segundo caso particular, cuando el grupo R'' en la fórmula general V es 1,2-didesoxiglucosa ó 1,2-didesoxigalactosa, y el nucleófilo es bencilamina, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración *R*.

20

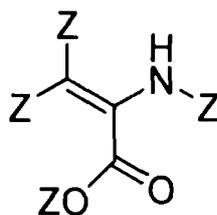
Como tercer caso particular, cuando el grupo R'' en la fórmula general V es 1,2-didesoxiarabinosa y el nucleófilo es dimetilmalonato, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración *R*.

25

Como cuarto caso particular, cuando el grupo R'' en la fórmula general V es 1,2-didesoxiarabinosa y el nucleófilo es bencilamina, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración *S*.

Constituye un último objeto de la presente invención la utilización de fosfinitos tioglicósidos en reacciones de hidrogenación asimétrica de compuestos con fórmula general VII,

30



35

VII

40

en la cual cada grupo Z es independientemente H, C₁ a C₂₀ alcoxicarbonil, C₁ a C₄₀ hidrocarbilo aromático o no aromático, o un radical heterocíclico con C₁ a C₄₀; pudiendo cada uno de ellos estar sustituido con uno o más halógenos, alcoxi, alcoxicarbonil, nitro, haloalcano, hidroxil, amido, ceto, o bien grupos que contengan azufre. Preferentemente uno de los grupos Z en ZZC es H.

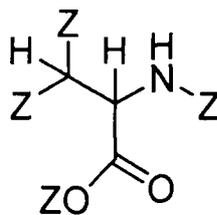
45

Ejemplos de Z incluyen pero no están limitados a fenilo, fenilo sustituido, poliaromáticos (ej: naftilo, antrilo), poliaromáticos sustituidos, heteroaromáticos, acetoxi, alquilo o alquilo sustituidos. Ejemplos representativos incluyen pero no se limitan al ácido α -acetamidocinnámico y su éster metílico.

50

La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador compuesto por un metal seleccionado entre iridio o rodio, preferentemente rodio, y un fosfinito tioglicósido quiral según lo indicado anteriormente, obteniéndose una mezcla quiral no-racémica con fórmula VIII:

55



60

VIII

65

Como primer caso particular, cuando el grupo R es 1,2-didesoxiglucosa ó 1,2-didesoxigalactosa, los compuestos con fórmula VIII obtenidos presentan la configuración *S*.

Como segundo caso particular, cuando el grupo R es 1,2-didesoxiarabinosa, los compuestos con fórmula VIII obtenidos presentan la configuración R.

Descripción detallada de la invención

5

La presente invención describe una nueva síntesis de ligandos mixtos con dos heteroátomos, un átomo de azufre y un átomo de fósforo y la aplicación de los mismos en procesos catalíticos. Los dos heteroátomos se acoplan a una plataforma de carbohidratos.

10

Mediante el término carbohidratos se hace referencia en la presente invención a una clase de compuestos orgánicos de fórmula general $(CH_2O)_n$, en la cual n es igual o superior a cuatro. Los carbohidratos utilizados en la invención son derivados de C_4 a C_{40} carbohidratos, incluyendo monosacáridos, disacáridos y polisacáridos, preferentemente monosacáridos.

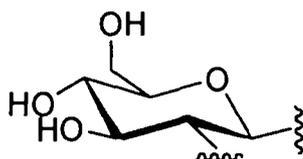
15

Con el término cadena hidrocarbonada se incluyen todos los alquil, aril, arilalquil o alquilaril sustituyentes, lineales, cíclicos o ramificados.

20

En la descripción del grupo carbohidrato de fórmula $(R^2)_2-P-O-R-SR^1$ el grupo R está nombrado mediante el uso del prefijo didesoxi asociado con el nombre del diol de partida con fórmula HO-R-OH. El sufijo piranosa en combinación con el nombre del carbohidrato debe incluir aquellos compuestos en los cuales el azúcar existe en forma acetálica de un ciclo de seis eslabones. El grupo OH puede estar o no protegido como éster o como éter. A modo de ejemplo el nombre 1,2-didesoxi-glucopiranosa se refiere al grupo:

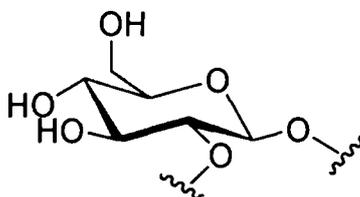
25



30

Asimismo el correspondiente carbohidrato O-R-O es:

35



40

45

Con el término “quiral” se hace referencia a la “existencia como par de enantiómeros”. Estos enantiómeros, en los cuales el centro quiral es designado R y S, son imagen especular el uno del otro y por lo tanto no superponibles. Un material quiral puede tener la misma proporción del isómero R y del isómero S, y es denominado racémico, o bien tener proporciones diferentes del isómero R y del isómero S y es denominado ópticamente activo o no racémico. Refiriéndose a los aminoácidos objeto de la invención se utiliza también la designación “D” y “L” para indicar los isómeros.

50

Con el término exceso enantiomérico (“ee”) se hace referencia a la diferencia absoluta entre el porcentaje del isómero R y el porcentaje del isómero S del producto ópticamente activo.

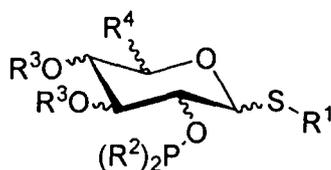
55

Uno de los objetos de esta invención es una síntesis sencilla y modular de fosfinitos tioglicósidos con la fórmula $(R^2)_2-P-O-R-SR^1$, en la cual el grupo R es un C_4 a C_{40} didesoxicarbohidrato, opcionalmente sustituido con una o más cadenas hidrocarbonadas o grupos halo, alcoxi, carboalcoxi, hidroxilo, amido y ceto, de tal manera que el fragmento $(R^2)_2-P-O-R-SR^1$ sea quiral. Con esta definición se indica que la quiralidad del ligando mixto S/P viene dada por la quiralidad del carbohidrato de partida.

60

Específicamente, el proceso se refiere a la síntesis y utilización en catálisis de fosfinitos tioglicósidos quirales; incluyendo particularmente monosacáridos, disacáridos y polisacáridos fosforilados como ligandos. Ejemplos están representados por la fórmula:

65



ES 2 272 154 B1

en la cual R^1 está seleccionado entre una cadena de C_1 - C_{20} , lineal sustituida o no sustituida, una cadena de C_1 - C_{20} ramificada sustituida o no sustituida, una cadena de C_3 - C_8 cíclica sustituida o sin sustituir, una cadena de C_6 - C_{20} carbocíclica aromática o un desoxicarbohidrato.

5 R^2 puede ser arilo o alquilo,

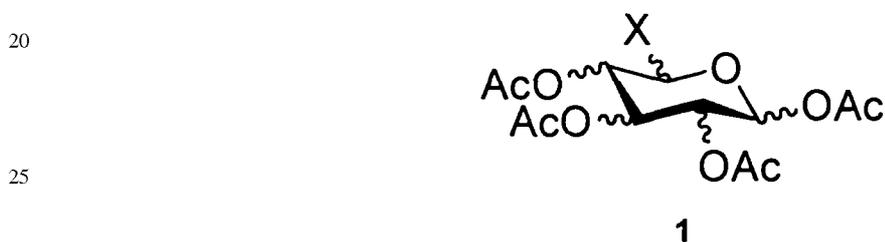
R^3 puede ser un H, C_1 a C_{20} hidrocarbilo o acilo.

10 R^4 puede ser un H, arilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilialquilo o alcoxiarilo.

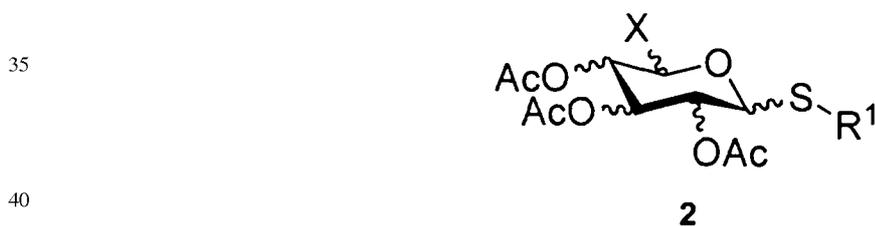
Ejemplos de R incluye, pero no están limitados, a 1,2-didesoxiglucosa, 1,2-didesoxigalactosa, 1,2-didesoxiarabinosa, 1,2-didesoxixilosa, 1,2-didesoximaltosa y 1,2-didesoxilactosa.

15 La preparación de los ligandos con fórmula I consta de las etapas siguientes:

(1) Hacer reaccionar un carbohidrato 1 peracetilado con fórmula:



30 en la cual X es un H ó CH_2OAc , con un tiol que tiene una fórmula R^1SH para obtener un tioglicósido que tiene la fórmula 2



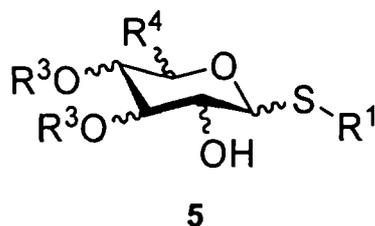
45 (2) Reaccionando el tioglicósido peracetilado con metilato sódico en metanol (reacción de Zemplén) proporciona el polialcohol 3



60 (3) Reaccionando el polialcohol 3 con reactivos selectivos de protección de vecinales proporciona el producto con fórmula 4

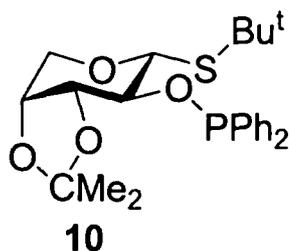
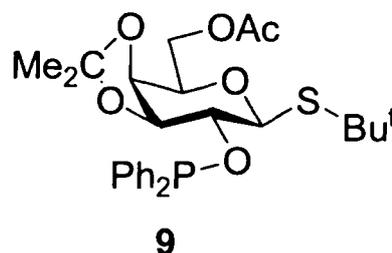
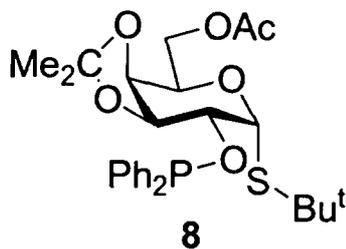
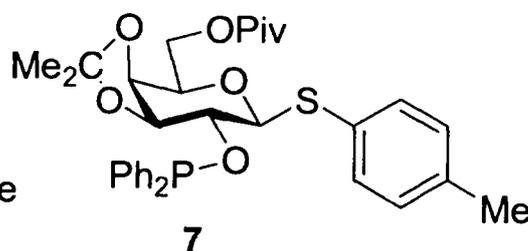
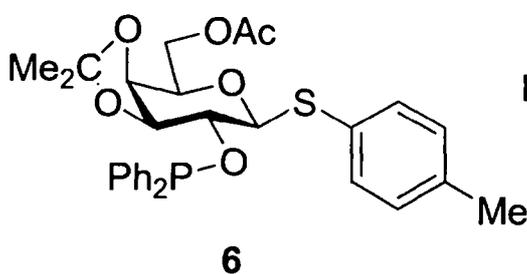


(4) En el caso de compuestos en los cuales X es un grupo hidroximetilo, la etapa siguiente es la protección selectiva de un grupo hidroxilo primario frente al grupo en posición 2, para dar el producto con fórmula 5



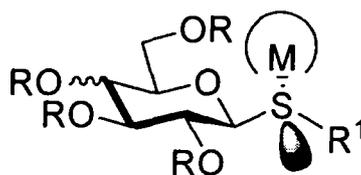
(5) La reacción del compuesto 5 con clorofosfinas proporciona los tioglicósidos fosfinitos con estructura general $(R^2)_2\text{-P-O-R-SR}^1$.

Ejemplos de ligandos preparados son:



Utilizando estos ligandos, los catalizadores son descritos como 9 $\text{Rh}(\text{COD})\text{SbF}_6$, que se refiere al catalizador preparado a partir del ligando 9 y $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{SbF}_6$; 10 PdCl_2 , que se refiere al catalizador preparado a partir del ligando 10 y $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, etc.

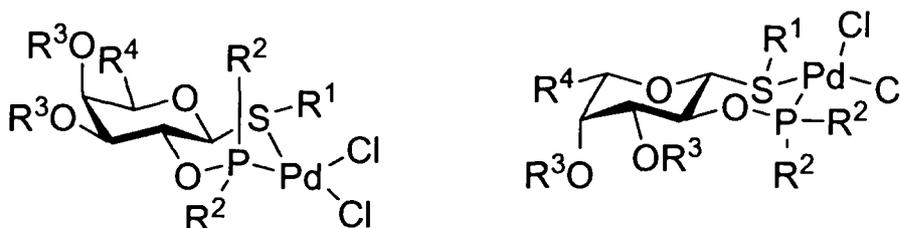
Una característica importante de los ligandos que tienen un átomo de azufre de tipo tioéter o tioglicósido en su estructura es que al quelarse al metal, el azufre se transforma en un nuevo centro estereogénico y, por lo tanto, la enantioselectividad de la reacción puede verse comprometida por la baja barrera de inversión del nuevo estereocentro S-Met que es de 15-20 kcal/mol [(a) Abel, E., Bhargava, S. K., Orrell, K. G. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, 32, 1. (b) Abel, E., Dormer, J., Ellis, D., Orrell, K. G., Sik, V., Hursthouse, M. B., Mazid, M. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 1073]. En la presente invención se ha incorporado el átomo de azufre en la posición anomérica de un azúcar. Al ser el azufre un azufre tioacetálico el control de la estereoquímica del nuevo centro estereogénico se consigue mediante la operatividad de efectos estéricos o estereoelectrónicos tipo efecto exo-anomérico (Khiar, N.; Araujo, C. S.; Suárez, B.; Alvarez, E.; Fernández, I. *Chem. Commun.* **2004**, 714-715).



5

Para probar la eficacia del estereocontrol del azufre estereogénico se han preparado varios complejos de paladio (II) y se ha estudiado su estructura por Resonancia Magnética Nuclear (RMN). A modo de ejemplo a continuación se muestran los tipos de complejos preparados.

10



15

20

Se ha comprobado que la enantioselectividad inducida por los fosfinitos tioglicósidos está íntimamente relacionada con el grado de control de la estereoquímica del azufre en los complejos de Pd(II). Una de las características de esta invención es la capacidad de los fosfinitos tioglicósidos con una disposición trans diecuatorial de ambos heteroátomos de generar un único complejo de Pd(II), indicativo de un alto control de la estereoquímica del azufre estereogénico y por consiguiente de una buena enantioselectividad en los procesos catalíticos.

25

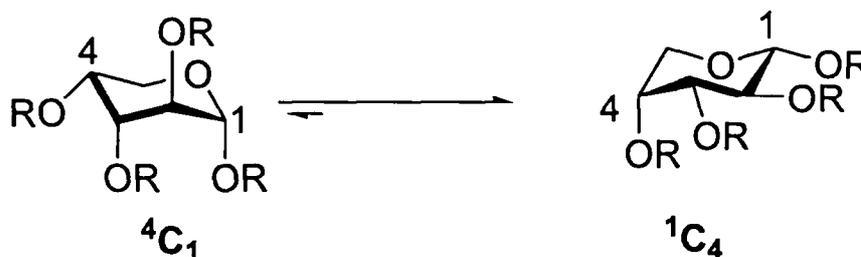
Una de las grandes desventajas que se puede atribuir al uso de carbohidratos como ligandos en catálisis asimétrica reside en la dificultad de generar, para un determinado proceso, ambos enantiómeros a voluntad, ya que ello implicaría la utilización de azúcares de la serie L, que son extremadamente caros. A modo de ejemplo cabe destacar que siendo la D-glucosa uno de los productos quirales más baratos del mercado, el precio de su enantiómero, la L-glucosa es de 8.690 € por mol. Esta característica explica por sí sola que, siendo su potencial enorme, los carbohidratos hayan sido tan poco utilizados en síntesis asimétrica en general y en catálisis enantioselectiva en particular.

30

Una de las características importantes de esta invención es el uso de azúcares de serie D para la síntesis selectiva de ambos enantiómeros a voluntad. Para ello se ha utilizado el concepto de similitud conformacional, presente en determinados azúcares de la serie D con azúcares de serie L. En este caso cabe destacar que, en forma piranosa, la α -D-arabinosa, una pentosa de la serie D, se encuentra mayoritariamente en la conformación 1C_4 y no 4C_1 , debido a la posición axial de 3 de sus 4 sustituyentes.

35

40

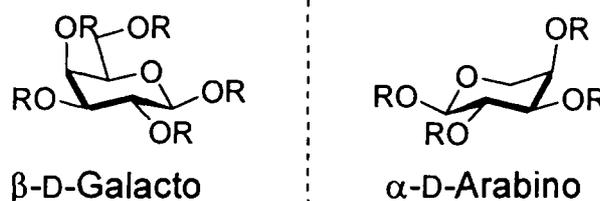


45

50

En esta conformación, aunque de serie D-, la α -D-arabinosa se parece al enantiómero de la β -D-galactosa, es decir, a la L- β -galactosa.

55



60

65

ES 2 272 154 B1

En la presente invención se describe que ligandos fosfinitos tioglicósidos derivados de la galactosa (o glucosa) se comportan como enantiómeros de ligandos derivados de arabinosa.

La ventaja de la actual invención incluye el empleo de los ligandos S/P obtenidos en asociación con metales de transición, preferentemente con paladio y rodio.

Modo de realización de la invención

Ejemplo 1

Método general de preparación de tioglicósidos (2)

A una disolución de un azúcar *per*-acetilado (25.62 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL), bajo atmósfera de argón y con agitación, se le añade, gota a gota, BF_3OEt_2 (13 mL, 14.6 g, 102.59 mmol). Tras enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se añade una disolución del tiol (51.20 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL). La reacción se lleva a cabo a 0°C cuando el producto deseado es el cinético (configuración beta en el carbono anomérico), o a temperatura ambiente y durante 24 horas cuando se desea el anómero que es el producto termodinámico. Una vez terminada la reacción, se neutraliza con una disolución acuosa de NaHCO_3 (20 mL), se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución acuosa de NaCl (15 mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. Los tioglicósidos 2 se purifican en general mediante recristalización de una mezcla de acetato de etilo y hexano o mediante columna cromatográfica.

-) *p*-Tolil-2, 3, 4, 6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -*D*-galactopiranosido (2a)

Sólido blanco. $R_f = 0.20$ (AcOEt/hexano 1:3); $[\alpha]_D = + 8.7^\circ$ (C.1.05, CHCl_3); p.f. = 113-114°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.40 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, H-arom), 7.11 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, H-arom), 5.39 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H-4), 5.20 (t, 1 H, $J = 10$ Hz, H-2), 5.03 (dd, 1 H, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz, H-3), 4.63 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-1), 4.17 (dd, 1 H, $J = 11.3$ Hz, 6.9 Hz, C-6), 4.10 (dd, 1 H, $J = 11.3$ Hz, 6.4 Hz, C-6'), 3.90 (t, 1 H, $J = 6.7$ Hz, H-5), 2.33 (s, 3 H, CH_3 -tol), 2.10 (s, 3 H, OAc), 2.03 (s, 3 H, OAc), 1.96 (s, 3 H, OAc).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 170.4, 170.2, 170.1, 169.4, 138.5, 133.2, 129.6, 128.6, 87.0, 74.4, 72.1, 67.33, 67.25, 61.6, 21.2, 20.9, 20.7, 20.66, 20.58.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}$: C, 55.50%, H, 5.77%.

Encontrado: C, 55.69%, H, 5.61%.

-) *tert*-Butil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -*D*-galactopiranosido (2b)

Sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 5.40 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz, H-4), 5.14 (t, 1 H, $J = 9.9$ Hz, H-2), 5.05 (dd, 1 H, $J = 2.9$ Hz, 9.9 Hz, H-3), 4.60 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz, H-1), 4.12 (dd, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 10.8 Hz, H-6), 4.06 (dd, 1 H, $J = 5.8$ Hz, 11.3 Hz, H-6'), 3.91 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-5), 2.12 (s, 3 H, OAc), 2.01 (s, 3 H, OAc), 1.99 (s, 3 H, OAc), 1.95 (s, 3 H, OAc), 1.34 (s, 9H, t-Bu).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 170.4, 170.3, 170.1, 169.5, 82.7, 74.3, 72.0, 67.4, 67.3, 61.9, 44.2, 31.4, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5.

-) *tert*-Butil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -*D*-galactopiranosido (2c)

Sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 5.92 (d, 1 H, $J = 5.8$ Hz, H-1), 5.41 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz, H-4), 5.20 (dd, 1 H, $J = 5.8$ Hz, 11.1 Hz, H-2), 5.10 (dd, 1 H, $J = 3.3$ Hz, 11.1 Hz, H-3), 4.63 (t, 1 H, $J = 6.0$ Hz, H-5), 4.08 (d, 2 H, $J = 6.5$ Hz, H-6, H-6'), 2.12 (s, 3 H, OAc), 2.05 (s, 3 H, OAc), 2.00 (s, 3 H, OAc), 1.97 (s, 3 H, OAc), 1.33 (s, 9H, t-Bu).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 170.4, 170.2, 170.1, 169.8, 80.8, 68.3, 68.1, 66.6, 61.7, 44.2, 31.4, 20.9, 20.6.

tert-Butil 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tio- α -*D*-arabinopiranosido (2d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 5.28-5.27 (m, 1 H), 5.15 (t, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 5.10 (dd, 1 H, $J = 3.3$ Hz, 8.6 Hz), 4.67 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 4.09 (dd, 1 H, $J = 3.9$ Hz, 12.8 Hz), 3.64 (dd, 1 H, $J = 1.7$ Hz, 12.8 Hz), 2.11 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 170.4, 170.1, 169.5, 82.3, 70.8, 68.7, 67.8, 65.4, 44.1, 31.4, 20.9, 20.9, 20.7.

ES 2 272 154 B1

Ejemplo 2

Método general de la desacetilación zemplen para la síntesis de los polialcoholes 3

5 A una suspensión del tioglicósido *per*-acetilado 2 (2.98 mmol) en metanol (60 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se le añade una disolución de NaOMe en metanol (6 mL, 6 mmol). Tras agitar durante una hora, se neutraliza con amberlita (Ir-120 (plus) resina de intercambio iónico), se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El tri- o tetraalcohol obtenido se utiliza generalmente en la siguiente etapa sin purificar o, se purifica mediante columna cromatográfica con fines analíticos.

10 *p*-Tolil-1-tio- β -D-galactopiranosido (3a) se obtiene como un sólido blanco mediante purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1). R_f = 0.11 (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1); [α]_D = -41.7° (C.1.05, etanol); p.f. = 137-138°C. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 7.44 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H-arom), 7.10 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, H-arom), 4.50 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, H-1), 3.88 (d, 1 H, *J* = 3.2 Hz, H-4), 3.74 (dd, 1 H, *J* = 11.5 Hz, 6.8 Hz, H-6), 3.69 (dd, 1 H, *J* = 11.5 Hz, 5.4 Hz, H-6'), 3.57 (t, 1 H, *J* = 9.5 Hz, H-2), 3.53 (t, 1 H, *J* = 6.1 Hz, H-5), 3.48 (dd, 1 H, *J* = 3.3 Hz, 9.2 Hz, H-3), 2.29 (s, 3 H, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz, MeOD): δ [ppm] 137.0, 131.5, 130.7, 129.1, 89.3, 79.2, 75.0, 69.6, 69.0, 61.2, 19.7.

20 EM Alta Resolución calculado para C₁₃H₁₈O₅S: 286.0875 (-1 ppm).

Encontrado: 286.0878. Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₈O₅S: C, 54.53%, H, 6.34%. Encontrado: C, 54.55%, H, 6.20%.

Ejemplo 3

Método general de preparación de los 3,4-*O*-isopropilidén-acetales (4)

30 A una suspensión del polialcohol 3 (6.64 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (60 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se le añade ácido 10-camforsulfónico (53 mg, 0.23 mmol) y se agita durante 48 horas. A continuación se adiciona trietilamina, se filtra para eliminar la sal de amonio formada y se evapora el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disuelve en tolueno y se evapora, repitiéndose este proceso dos veces, obteniéndose el acetal mixto junto con una pequeña cantidad del diol deseado. El crudo obtenido se disuelve en metanol (110 mL), se trata con una cantidad catalítica de ácido 10-camforsulfónico y se agita a temperatura ambiente. Transcurridos 5 minutos la reacción ha terminado. Se adiciona a continuación trietilamina, se filtra la sal de amonio formada y se concentra la disolución a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en tolueno y se evapora, repitiéndose este proceso dos veces, para obtener el isopropilidenacetal deseado.

-) *p*-Tolil-3,4-isopropilidén-1-tio- β -D-galactopiranosido (4a)

40 Sólido blanco. R_f = 0.10 (AcOEt/hexano 1:1); [α]_D = + 5.1 (C.1, CDCl₃); p.f. = 41-45°C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.41 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H-arom), 7.10 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, H-arom), 4.40 (d, 1 H, *J* = 10.2 Hz, H-1), 4.15 (dd, 1 H, *J* = 2.1 Hz, 5.5 Hz, H-4), 4.08 (dd, 1 H, *J* = 6.7 Hz, 5.7 Hz, H-3), 3.95 (dd, 1 H, *J* = 11.6 Hz, 4.3 Hz, H-6), 3.84-3.81 (m, 1 H, H-5), 3.78 (dd, 1 H, *J* = 11.6 Hz, 4.0 Hz, H-6'), 3.53 (dd, 1 H, *J* = 10.1 Hz, 7.0 Hz, H-2), 2.81 (s, 1 H, OH), 2.43 (s, 1 H, OH), 2.31 (s, 3 H, CH₃-arom), 1.40 (s, 3 H, CH₃), 1.31 (s, 3 H, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 138.4, 133.0, 129.9, 128.1, 110.5, 88.0, 79.3, 73.9, 71.5, 62.6, 28.0, 26.4, 21.1.

-) *terc*-Butil 3,4-*O*-isopropilidén-1-tio- β -D-galactopiranosido (4b)

55 Sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4,37 (d, 1 H, *J* = 10,3 Hz, H-1), 4,18 (dd, 1 H, *J* = 5,5 Hz, 1,8 Hz, H-4), 4,09 (t, 1 H, *J* = 6,2 Hz, H-3), 3,93 (dd, 1 H, *J* = 11,6 Hz, 7,7 Hz, H-6), 3,87-3,84 (m, 1 H, H-5), 3,76 (dd, 1 H, *J* = 11,7 Hz, 3,7 Hz, H-6'), 3,47 (dd, 1 H, *J* = 10,3 Hz, 7,0 Hz, H-2), 1,50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,39 (s, 9H, *t*Bu), 1,33 (s, 3 H, C(CH₃)₂).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 110,5, 83,9, 79,0, 77,0, 73,8, 71,9, 62,5, 44, 5, 31, 7, 28,1, 26, 3.

-) *terc*-butil 3,4-*O*-isopropilidén-1-tio- α -D-galactopiranosido (4c)

60 Sólido blanco, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5,48 (d, 1 H, *J* = 4,2 Hz, H-1), 4,46-4,45 (m, 1 H, H-4), 4,20-4,19 (m, 1 H, H-5), 3,98-3,92 (m, 3 H, H-2, H-3, H-6), 3,81 (dd, 1 H, *J* = 11,8 Hz, 4,1 Hz, H-6'), 2,19 (s ancho, 2 H, OH), 1,52 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1,39 (s, 9H, *t*Bu), 1,33 (s, 3 H, C(CH₃)₂).

65 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 109,9, 82,8, 77,2, 74,4, 70,3, 68,7, 62,8, 44,6, 31,5, 28,1, 26,2.

ES 2 272 154 B1

terc-Butil 3,4-O-isopropilidén-1-tio- α -D-arabinopiranosido (4d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 4.38 (d, 1 H, $J = 9.7$ Hz), 4.27-4.24 (m, 2 H), 4.08 (t, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.76 (dd, 1 H, $J = 2.9$ Hz, 13.3 Hz), 3.55-3.51 (m, 1 H), 2.41 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 1.53 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.37 (s, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 110.1, 84.0, 78.1, 73.2, 72.1, 65.7, 44.3, 31.7, 28.0, 26.2.

Ejemplo 4

10 *Método general de acilación selectiva del hidróxilo primario*

A una disolución del diol 4 (3,42 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL), a -78°C y con agitación, se le añade colidina (904 μL , 6,84 mmol) y cloruro de acilo (3,76 mmol). Tras agitar durante tres horas se diluye la mezcla de reacción con diclorometano, se neutraliza con disolución acuosa de HCl (10%, 15 mL) y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 mL), disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtra. Tras evaporar el disolvente a vacío el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna para dar los tioglicósidos 5, generalmente como un sólido blanco.

20 *p-Tolil-3,4-isopropilidén-6-O-pivaloil-1-tio- β -D-galacto-piranosido (5a)*

Sólido blanco. $R_f = 0.38$ (AcOEt/hexano 3:7); $[\alpha]_D = -6.3$ (C.1, CHCl_3); punto de decomposición = $203-205^\circ\text{C}$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.44 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, H-arom), 7.1 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, H-arom), 4.39 (d, 1 H, $J = 10.2$ Hz, H-1), 4.37-4.29 (m, 2 H, H-6, H-6'), 4.16 (brd, 1 H, H-4), 4.08 (t, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-3), 3.97 (brt, 1 H, H-5), 3.56 (t, 1 H, $J = 8.5$ Hz, H-2), 2.52 (s, 1 H, OH), 2.33 (s, 3 H, CH_3 -arom), 1.44 (s, 3 H, CH_3 -dmp), 1.32 (s, 3 H, CH_3 -dmp), 1.20 (s, 9 H, 3 * CH_3 -piv). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.2, 138.4, 133.0, 129.8, 128.5, 110.5, 88.7, 85.9, 79.0, 74.4, 73.5, 71.6, 63.5, 38.8, 28.0, 27.1, 26.3, 21.2. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$: C, 61.44%, H, 7.37%.

30 Encontrado: C, 61.00, H, 7.23%.

-) *terc-Butil-3,4-isopropilidén-6-O-acetil-1-tio-R-D-galacto-piranosido (5b)*

35 Sólido Blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 4.42-4.26 (m, 3H, H-3, H-4, H-1), 4.16 (dd, 1H, $J = 2.0, 5.5$ Hz, H-6), 4.09-4.06 (m, 1H, H-6'), 3.98-3.95 (m, 1H, H-5), 3.48 (dd, 1H, $J = 7.0, 10.1$ Hz, H-2), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 1.48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 9H, CMe_3), 1.32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 170,8, 110,6, 83,7, 79,0, 74,2, 73,4, 71,8, 63,8, 44,5, 31,6, 28,0, 26,3, 20,8.

40 -) *terc-Butil-3,4-isopropilidén-6-O-acetil-1-tio- α -D-galacto-piranosido (5c)*

45 Sólido blanco; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5,48 (d, 1 H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 4,62-4,61 (m, 1 H, H-5), 4,34 (dd, 1 H, $J = 11,7, 4,0$ Hz, H-6), 4,30 (dd, 1 H, $J = 11,7, 8,0$ Hz, H-6'), 4,15 (s ancho, 1 H, H-4), 3,97 (m, 2 H, H-2, H-3), 2,14 (s ancho, 1H, OH), 2,03 (s, 3H, OCOCH_3), 1,51 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,39 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1,32 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 170,7, 109,9, 82,5, 76,9, 73,3, 70,3, 66,9, 63,5, 44,5, 31,4, 28,1, 26,1, 20,8.

Ejemplo 5

50 *Método general de síntesis de fosfinitos tioglicósidos (6-10)*

55 A una disolución del monoalcohol 5 (1,4 mmol) en THF/Et₃N [(1:1, v:v) 7 mL, previamente secado y desoxigenado, se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, cloruro de difenilfosfina (276 μL , 1,54 mmol) y dimetilaminopiridina (30 mg). Tras agitar durante media hora se evapora el disolvente en la línea. El residuo obtenido se disuelve en el disolvente de la columna (AcOEt/hexano (1:9, v:v), 9 mL, previamente desoxigenado) y se purifica por cromatografía en columna (alúmina) para dar los fosfinitos tioglicósidos (6-10) como un sólido blanco.

60 -) *p-Tolil-3,4-isopropilidén-6-O-pivaloil-2-difenilfosfinito-1-tio- β -D-galactopiranosido (6)*

65 Sólido blanco. $R_f = 0.18$ (AcOEt/hexano 1:9). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.58 (t, 3 H, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (dd, 5 H, $J = 9.4$ Hz, 11.7 Hz), 7.21 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 4.58 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-1), 4.35 (dd, 1 H, $J = 4.5$ Hz, 11.7 Hz, H-6), 4.29 (dd, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 11.7 Hz, H-6'), 4.23 (t, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-3), 4.13 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-4), 4.02-3.93 (m, 2 H, H-5, H-2), 2.3 (s, 3 H, CH_3), 1.43 (s, 3 H, CH_3), 1.29 (s, 3 H, CH_3 -dmp), 1.19 (s, 9 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.3, 137.7, 132.4, 131.1, 130.9, 130.8, 130.6, 130.4, 129.5, 129.2, 128.1, 128.05, 110.5, 88.5, 88.4, 80.4, 80.1, 79.1, 74.0, 73.7, 63.7, 38.7, 27.8, 27.1, 26.4, 21.2.

ES 2 272 154 B1

³¹P RMN (121.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 119.5.

Análisis Calculado para C₂₄H₃₁O₄PS: C, 64.55%, H, 7.00%. Encontrado C, 64.07%, H, 6.67%.

5 -) *p*-Tolil 3,4-isopropilidén-6-O-pivaloil-2-O-difenilfosfinito-1-tio-β-D-galacto piranósido (7)

Sólido blanco. Rf = 0.18 (AcOEt/hexano 1:9). 7.6-7.5 (m, 4 H), 7.38-7.31 (m, 6 H), 7.21 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 7.02 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 4.58 (d, 1 H, *J* = 10 Hz), 4.35 (dd, 1 H, *J* = 4.5 Hz, *J* = 11.7 Hz), 4.29 (dd, 1 H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 11.7 Hz), 4.23 (t, 1 H, *J* = 5.9 Hz), 4.13 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 4.02-3.93 (m, 2 H), 2.30(s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.19 (s, 9 H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 178.3, 137.7, 132.4, 131.1(d, *J*_{PC} = 11.8 Hz), 130.7 (d, *J*_{PC} = 11.8 Hz), 129.3 (d, *J*_{PC} = 26.0 Hz), 128.1 (d, *J*_{PC} = 6.8 Hz), 110.5, 88.4 (d, *J*_{PC} = 4.1 Hz), 80.4 (d, *J*_{PC} = 28.4 Hz), 79.1, 74.0, 73.7, 63.7, 38.7, 27.8, 27.1, 26.4, 21.2.

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 119.5.

15 -) *tert*-Butil 6-O-acetil-3,4-O-isopropilidén-1-tio-2-O-difenilfosfinito-α-D-galactopiranósido (8)

Sólido Blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.57-7.50 (m, 4 H, P(C₆H₅)₂), 7.35-7.32 (m, 6 H, P(C₆H₅)₂), 5.56 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, H-1), 4.70-4.67 (m, 1 H, H-5), 4.34-4.11 (m, 5 H, H6, H-6', H-2, H-3, H-4), 2.02 (s, 3 H, CH₃CO), 1.41 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.30 (s, 12 H, C(CH₃)₂, *St*Bu).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.74, 137.7, 132.4, 131.1, 130.9, 130.8, 130.6, 130.4, 129.5, 129.2, 128.1, 128.05, 110.5, 88.5, 88.4, 80.4, 80.1, 79.1, 74.0, 73.7, 63.7, 38.7, 27.8, 27.1, 26.4, 21.2.

25 ³¹P RMN (121.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 117.5

-) *tert*-Butil 6-O-acetil-3,4-O-isopropilidén-1-tio-2-O-difenilfosfinito-α-D-galactopiranósido (9)

30 Sólido Blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.56-7.47 (m, 4 H, PPh₂), 7.34-7.29 (m, 6 H, PPh₂), 4.51 (d, 1 H, *J* = 9.5 Hz, H-1), 4.33-4.26 (m, 3 H, H-3, H-4, H-6), 4.15 (dd, 1 H, *J* = 1.8 Hz, 5.6 Hz, H-6'), 3.96-3.88 (m, 2 H, H-2, H-5), 2.03 (s, 3 H, OAc), 1.42 (s, 3 H, O₂CMe₂), 1.29 (s, 3 H, O₂CMe₂), 1.22 (s, 9 H, SCMe₃).

35 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.8, 142.9 (d, *J*_{PC} = 18.4 Hz), 142.1 (d, *J*_{PC} = 15.2 Hz), 131.3 (d, *J*_{PC} = 22.1 Hz), 130.5 (d, *J*_{PC} = 21.3 Hz), 129.0 (d, *J*_{PC} = 32.5 Hz), 128.0 (d, *J*_{PC} = 6.4 Hz), 127.9 (d, *J*_{PC} = 7.2 Hz), 110.5, 83.1 (d, *J*_{PC} = 3.3 Hz), 80.6 (d, *J*_{PC} = 18.7 Hz), 79.3 (d, *J*_{PC} = 2.7 Hz), 73.6 (2C), 63.9, 44.1, 31.3, 27.7, 26.4, 20.8.

³¹P RMN (121.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 119.8

40 -) *tert*-Butil 3,4-O-isopropilidén-2-O-difenilfosfinito-1-tio-α-D-arabino piranósido (10)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.54-7.46 (m, 4 H, PPh₂), 7.33-7.29 (m, 6 H, PPh₂), 4.76 (d, 1 H, *J* = 6.9 Hz), 4.28-4.26 (m, 1 H), 4.22 (t, 1 H, *J* = 5.7 Hz), 4.10-4.01 (m, 1 H), 3.70 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 12.7 Hz), 1.47 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.19 (s, 9 H).

45 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 131.2 (d, *J*_{PC} = 22.1 Hz), 130.5 (d, *J*_{PC} = 21.4 Hz), 129.1 (d, *J*_{PC} = 31.7 Hz), 128.1 (d, *J*_{PC} = 5.9 Hz), 128.0 (d, *J*_{PC} = 6.7 Hz), 110.1, 84.5, 82.6 (d, *J*_{PC} = 4.2 Hz), 80.3 (d, *J*_{PC} = 19.2 Hz), 72.2, 63.2, 44.0, 31.3, 27.8, 26.3.

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 118.6.

50 Ejemplo 6

Método general de síntesis de complejos de Pd(II) fosfinitos tioglicósidos

55 A una suspensión de PdCl₂(CH₃CN)₂ (1 equiv.) en 1 mL de diclorometano anhidro y desoxigenado se añade bajo argón y vía cánula una disolución del ligando en 1 mL de diclorometano. Se agita durante una hora, se evapora parte del disolvente sin llegar a sequedad, y se añade éter desoxigenado para precipitar el complejo. Tras filtración se obtiene el complejo puro como un sólido amarillo generalmente con buen rendimiento (>90%).

60 9 PdCl₂. Sólido amarillo. ³¹P RMN (121.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 119.8 (1 isómero).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₅Cl₂O₆PPdS: C, 46.60%, H, 5.07%.

Encontrado: C, 46.28%, H, 4.76%.

65 10 PdCl₂. Sólido amarillo, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.13-7.96 (m, 4 H, PPh₂), 7.57-7.42 (m, 6 H, PPh₂), 4.49 (d, 1 H, *J* = 9.9 Hz, H-1), 4.34-4.33 (m, 1 H, H-3), 4.27 (s, 1 H, H-4), 4.21 (d, 1 H, *J* = 13.4 Hz, H-5), 4.01 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz, H-5'), 3.81-3.80 (m, 1 H, H-2), 1.59 (s, 9 H, *St*Bu), 1.17 (s, 3 H, OAc), 0.86 (s, 3 H, OAc).

^{31}P RMN (121.4 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 112.2 (1 isómero).

Utilización de los fosfinitos tioglicósidos en catálisis

5 La utilización de los ligandos 6-10 en catálisis requiere su previa complejación con un metal catalíticamente activo. La naturaleza de un cierto metal en particular depende de la reacción deseada. Cabe destacar que hay un gran número de reacciones posibles así como una variedad grande de sustratos que pueden utilizar catalizadores basados en los ligandos 9 y 10. Estas reacciones incluyen, pero no están limitadas, a hidrogenación asimétrica, reducciones asimétricas, hidroboraciones asimétricas, isomerizaciones asimétricas de olefinas, alilaciones asimétricas, adición asimétrica de organometálicos y cicloadiciones asimétricas. La utilidad de los ligandos 9 y 10 ha sido demostrada en reacciones de hidrogenación asimétrica y alilaciones asimétricas que catalizan a través de sus complejos con metales de transición, que forman parte también de la presente invención.

15 I- *Substituciones asimétricas alílicas catalizadas por paladio*

En la presente invención se incluye una alilación asimétrica de un sustrato alílico conveniente que consiste en la reacción de un electrófilo alílico con un nucleófilo en presencia de un complejo formado por los ligandos 9 y 10 y el paladio.

20 Los reactivos electrofílicos alílicos preferidos tienen la fórmula general II:



25 en la cual R'' y R' están escogidos independientemente a partir de hidrógeno, una cadena alquílica, sustituida y sin sustituir, ramificada y lineal de C_1 hasta C_{20} , carbocíclica aromática, y una cadena heteroaromática de C_4 a C_{20} en la cual el heteroátomo se selecciona de un azufre, nitrógeno u oxígeno.

30 X se escoge de cloro, bromo, yodo, sulfonatos con fórmula OSO_2R , ésteres con fórmula $-\text{OCOR}$, y carbonatos con fórmula $-\text{OCOOR}$, en los cuales R , se escoge de hidrógeno, una cadena alquílica, sustituida o sin sustituir, ramificada o lineal de C_1 hasta C_{20} , cicloalcanos de C_3 a C_8 sustituidos o sin sustituir, carbociclos aromáticos de C_4 a C_{20} sustituidos o sin sustituir, y una cadena heteroaromática de C_4 a C_{20} en la cual el heteroátomo se selecciona de un azufre, nitrógeno u oxígeno.

35 Los nucleófilos mencionados anteriormente (que reaccionan con los electrófilos alílicos) se designan con la forma Nu-H . Estos nucleófilos incluyen especies tales como nucleófilos blandos como malonatos, 3-cetoésteres, 2-cianoésteres, y como alcoholes con C_1 - C_{20} , sustituidos o sin sustituir, fenoles, así como aminas con C_1 - C_{20} sustituidas o sin sustituir, preferentemente dimetil malonato y bencilamina.

40 Los productos de la reacción de alilación de los electrófilos alílicos con fórmula II con catalizadores basados en ligandos con fórmula 6-10 dan productos con fórmula:



45 donde R'' y R' han sido descritos anteriormente. Estos compuestos están producidos con enantioselectividades variadas, en muchos casos superiores al 90% ee. La obtención de un enantiomero u otro depende de si el ligando usado es 9 ó 10.

50 Para las reacciones de alilación asimétrica el metal del complejo puede ser paladio, platino o molibdeno, y es preferentemente paladio. El complejo ligando metal puede prepararse y aislarse, pero es preferible preparar el complejo *in situ* a partir de ligando 6-10 y un precursor metálico tales como el dímero del cloruro de alilpaladio, por la simple mezcla de ambos componentes en el disolvente deseado. La relación molar del ligando: metal puede oscilar entre 0.5:1 a 5:1, preferentemente 1:1 hasta 1.5:1. La cantidad del complejo puede variar desde 0.00005 hasta 0.1 equivalentes basado en la cantidad de los reactivos. La atmósfera de la reacción es generalmente inerte y la reacción de alilación se lleva a cabo a temperatura ambiente o a baja temperatura (hasta -20°C), y generalmente a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo en presencia de disolventes escogidos de entre hidrocarburos alifáticos como hexano y heptano, o aromáticos como el tolueno, xilenos, así como éteres cíclicos o acíclicos como el tert-butilmetiléter, diisopropiléter y tetrahidrofurano, o halogenados como diclorometano, cloroformo, o polares como la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido, y preferentemente en diclorometano. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un aceptor de hidrógeno tales como una sal alcalina de un ácido carboxílico, un carbonato o una amina. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en presencia de un captador de ácido, tal como la N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida.

Estas reacciones están ejemplificadas a continuación mediante la alilación asimétrica del electrófilo alílico 1,3-difenilacetato 11, con dimetilmalonato y bencilamina. Los productos obtenidos a partir de los catalizadores de paladio formados *in situ* a partir de los ligandos S/P 6-10 están en general obtenidos con excesos enantioméricos altos (hasta 96% ee).

5

A- Método general de alquilaciones alílicas

A una disolución del ligando (4.8 mol%) en diclorometano (0.5 mL) previamente desoxigenado, se le añade bajo atmósfera de argón el cloruro de alilpaladio dímero (2.2 mol%) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se añade una cantidad cat. de KOAc (0.5 mg), BSA (3 equiv.) y una disolución de 1,3-difenil-2-propenil-acetato 11 (1 equiv.) en diclorometano (0.7 mL), se ajusta a la temperatura (ver tabla 1), y se añade el malonato de dimetilo (3 equiv.). Cuando la reacción haya terminado se evapora el disolvente en la línea. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:6) para dar el correspondiente producto de sustitución, 12*S* y 12*R*, en diferentes proporciones. El exceso enantiomérico se determina mediante HPLC utilizando una columna Chiralpack AD (iPrOH : Hexano, 5:95, a un flujo de 1 mL/minuto).

15

Tiempos de retención: isómero *R*: 14.2 minutos; isómero *S*: 19.5 minutos.

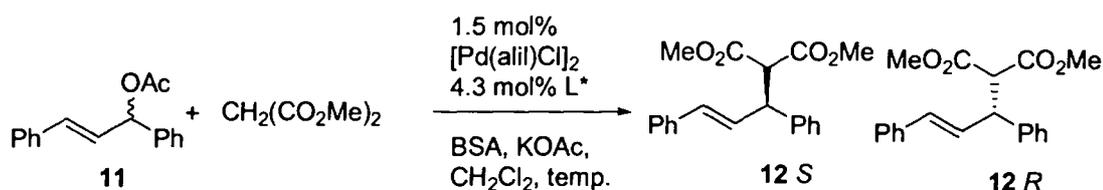
La configuración del producto final se determina por comparación de su poder rotatorio con el publicado en la bibliografía.

20

TABLA 1

Alquilación alílica enantioselectiva del 1,3-difenil-propenilacetato con dimetilmalonato catalizada por Pd(0)

25



30

35

Entrada	Ligando	Temp (°C)	Rdto. (%)	Producto	ee (%)
1	6	t. amb.	73	12 S	65
2	7	t. amb.	78	12 S	61
3	8	t. amb.	82	12 S	14
4	9	t. amb.	76	12 S	82
5	9	t. amb.	93	12 S	92
6	9	0	72	12 S	94
7	9	-20	62	12 S	96

8	10	-20	72	12 R	84

60

B- Método general de aminación alílica enantioselectiva

A una disolución del ligando (4.8 mol%) en diclorometano (0.5 mL) previamente desoxigenado, se le añade, bajo atmósfera de argón, el cloruro de alilpaladio dímero (2.2 mol%) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se añade el 1,3-difenil-2-propenil-acetato (1 equiv.) en diclorometano (0.7 mL), se ajusta la temperatura a la deseada, y se añade la bencilamina (3 equiv.). Cuando la reacción ha terminado se

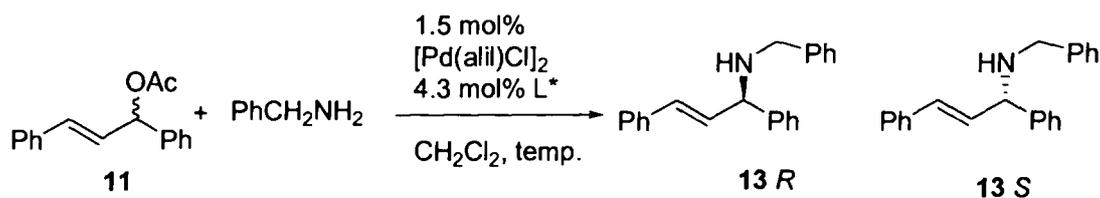
65

evapora el disolvente en la línea. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:9) para dar el correspondiente producto de sustitución, 13R y 13S, en diferentes proporciones (Tabla 2). El exceso enantiomérico se determina mediante HPLC utilizando una columna Chiracel OJ (iPrOH : Hexano, 2: 98, a un flujo de 1 mL/minuto). Tiempos de retención: isómero S: 10.9 minutos; isómero R: 14.7 minutos.

La configuración del producto final se determina por comparación de su poder rotatorio con el publicado en la bibliografía.

TABLA 2

Aminación alílica enantioselectiva del 1.3-difenil-propenilacetato con bencilamina catalizada por Pd(0)

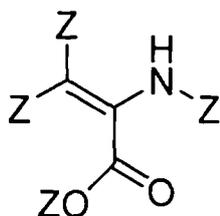


Entrada	Ligando	Temp (°C)	Rdto. (%)	Producto	ee (%)
1	8	t. amb.	71	13 R	32
2	9	t. amb.	76	13 R	86
3	9	0	93	13 R	90
4	9	-20	29	13 R	96

5	10	0	67	13 S	78
6	10	-20	29	13 S	88

II- Hidrogenación asimétrica catalizada por rodio: síntesis de aminoácidos

Además de las reacciones de la sustitución alílica asimétrica, la presente invención incluye una hidrogenación asimétrica de dehidroaminoácidos. Estos sustratos están descritos por la fórmula:



en la cual cada grupo Z es independientemente H, ó C₁ a C₂₀ alcocarbonil, C₁ a C₄₀ hidrocarbilo aromático o no aromático o un radical heterocíclico con C₁ a C₄₀; cada uno de ellos puede estar sustituido con uno o más halógenos, alcoxi, alcocarbonil, nitro, haloalcano, hidroxil, amido, ceto o bien grupos que contengan azufre. Preferentemente uno de los grupos Z en ZZC es H, Ejemplos de Z incluyen pero no se limitan a fenilo, fenilo sustituido, poliaromáticos (ej: naftilo, antrilo), poliaromáticos sustituidos, heteroaromáticos, acetoxil, alquilo y alquilo sustituidos. Ejemplos representativos incluyen pero no están limitados al ácido α -acetamidocinnámico y su éster metílico.

ES 2 272 154 B1

Para todas las aplicaciones de la invención, los catalizadores metálicos quirales pueden prepararse mediante la mezcla de un precursor metálico y el ligando quiral no racémico S/P, preferentemente en un disolvente orgánico bajo atmósfera de argón entre 0°C a 120°C, preferentemente a temperatura ambiente. El compuesto metálico puede usarse en esta disolución o puede aislarse puro mediante la eliminación del disolvente.

5

La relación molar del ligando y el metal puede variar entre 1:1 y 2:1, preferentemente 1.4:1.

La relación molar del complejo en relación con el derivado vinílico puede variar entre 0.00005:1 y 1:1, preferentemente entre 0.0001:1 y 0.01:1.

10

El derivado de dehidroaminoácido, representado por la fórmula $ZZC=C(CO_2Z)(NHZ)$ puede disolverse en cualquier disolvente orgánico, tal como el tetrahidrofurano, el metanol, el etanol, el dimetoxietano, el tolueno o el hexano, sin estar limitado sólo a ellos. El THF es el disolvente preferido.

15

El origen del hidrógeno proviene del contacto de la mezcla de reacción con el hidrógeno gas.

La reacción de hidrogenación se lleva a cabo a temperaturas preferentemente entre -25 y 100°C, más preferentemente a temperatura ambiente. Las presiones adecuadas se sitúan entre 1 a 18 atm, preferentemente 1 atm.

20

Las reacciones de hidrogenación enantioselectiva se completan típicamente entre 3 y 24 horas.

A continuación se describe la formación de complejos catiónicos de rodio con el SbF_6 como contraión y su utilización para la síntesis enantioselectiva de (R)- y (S)-N-acetilfenilalanina:

25

Método general de formación de complejos catiónicos de rodio: $LRh(COD)SbF_6$

30

En un matraz seco y bajo argón se disuelve el ligando 9 ó 10 (0.038 mmol) en diclorometano seco y desoxigenado (1 mL), y se añade vía cánula una disolución de $[Rh(COD)_2]SbF_6$ (0.038 mmol) en diclorometano seco y desoxigenado (1 mL). La disolución pasa de color rojo a naranja, lo cual indica que la formación del complejo es inmediata. Tras una hora de agitación se evapora el disolvente sin llevar totalmente a sequedad, se añade 1 mL de THF y 8 mL de hexano para precipitar el complejo. Tras filtración se obtiene el complejo como un sólido amarillo con rendimientos altos (> 90%).

35

9 $Rh(COD)SbF_6$: ^{31}P RMN (72.99 MHz, $CDCl_3$): 125.7 ppm (d, J_{P-Rh} : 94.9 Hz)

10 $Rh(COD)SbF_6$: ^{31}P RMN (121.4 MHz, $CDCl_3$): 125.7 ppm (d, J_{P-Rh} : 94.2 Hz)

Análisis elemental calculado para $C_{32}H_{43}O_4PSRhSbF_6$: C, 43.02%, H, 4.82%.

40

Encontrado: C, 43.37%; H, 4.9%.

Método general de hidrogenación del metilacetamidocinnamato

45

En un Fisher-Porter seco se disuelve el complejo 9 $Rh(COD)SbF_6$ ó 10 $Rh(COD)SbF_6$ (0.0025 mmol, 1 mol%) y el metilacetamidocinnamato (55 mg, 0.25 mmol) en 1 mL de disolvente. Seguidamente se realizan varios ciclos de vacío e hidrógeno (1 bar) y se deja agitar entre 8 y 24 horas bajo una presión del bar de hidrógeno. Tras observar por RMN la total conversión del producto de partida, se filtra la reacción sobre celita y se evapora el disolvente. El exceso enantiomérico se determina mediante HPLC utilizando una columna Chiracel OJ (iPrOH : Hexano, 3:97, a un flujo de 1 mL/minuto). Tiempos de retención: isómero R: 17.04 minutos; isómero S: 25.3 minutos. La configuración del producto final se determina por comparación de su poder rotatorio con el publicado en la bibliografía.

55

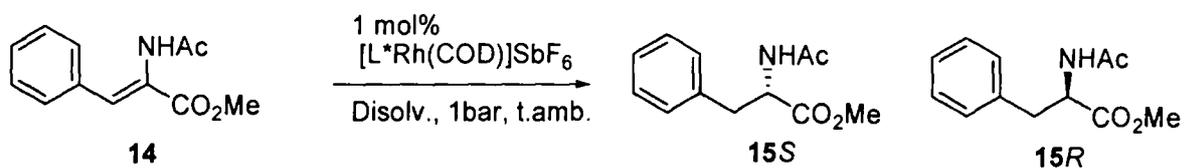
(Tabla pasa a página siguiente)

60

65

TABLA 3

Hydrogenación asimétrica del acetilcinnamato de metilo: Síntesis enantioselectiva de D (configuración R) y L (configuración S) de N-acetil-metil-fenilalanina



15

Entrada	Complejo	Disolv.	Rdto. (%)	Producto	ee (%)
1	[9Rh(COD)]SbF ₆	THF	98	15 S	92
2	[9Rh(COD)]SbF ₆	CH ₂ Cl ₂	97	15 S	94

3	[9Rh(COD)]SbF ₆	THF	97	15 R	92
4	[9Rh(COD)]SbF ₆	CH ₂ Cl ₂	98	15 R	94

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

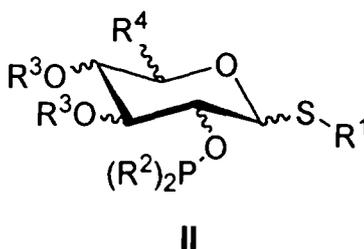
REIVINDICACIONES

1. Fosfinitos tioglicósidos y fosfitos tioglicósidos de fórmula general:



en la cual R es un C₄ a C₄₀ didesoxicarbohidrato; R¹ está seleccionado de una cadena de C₁-C₂₀ lineal, sustituida o no sustituida, de una cadena de C₁-C₂₀ ramificada, sustituida o no sustituida, de una cadena de C₃-C₈ cíclica sustituida o sin sustituir, o de una cadena de C₆-C₂₀ carbocíclica aromática; y R² es arilo o alquilo, en el caso de los fosfinitos tioglicósidos, y alcoxi o ariloxi, en el caso de los fosfitos tioglicósidos.

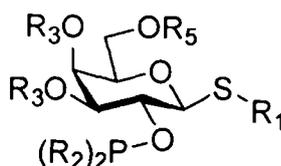
2. Fosfinitos tioglicósidos, según la reivindicación 1, de fórmula general II, **caracterizados** porque R es un mono-, di- o polisacárido, preferentemente un monosacárido.



donde R³ puede ser H, C₁ a C₂₀ hidrocarbilo o acilo; y R⁴ puede ser H, ariloxi, alquilo, alcoxi, ariloxi, ariloxialquilo, o alcoxiarilo.

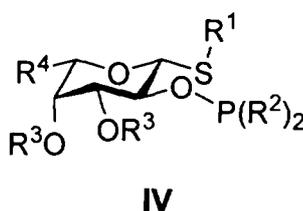
3. Fosfinitos tioglicósidos, según la reivindicación 2, **caracterizados** porque R se selecciona de entre 1,2-didesoxiglucosa, 1,2-didesoxigalactosa, 1,2-didesoxiarabinosa, 1,2-didesoxixilosa, 1,2-didesoximaltosa, 1,2-didesoxilactosa preferentemente 1,2-didesoxigalactosa ó 1,2-didesoxiarabinosa.

4. Fosfinitos tioglicósidos, según la reivindicación 3, de fórmula general III **caracterizados** porque R es una 1,2-didesoxigalactosa.

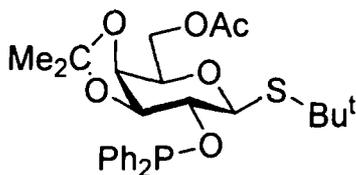


en la cual R₅ es un grupo aciloxi anclado a una resina polimérica.

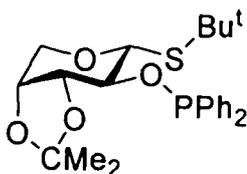
5. Fosfinitos tioglicósidos, según la reivindicación 3, de fórmula general IV **caracterizados** porque R es una 1,2-didesoxi-arabinosa:



6. Fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 4 **caracterizados** porque R es una 1,2-didesoxi-galactosa, de fórmula:



7. Fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 5 **caracterizados** porque R es una 1,2-didesoxiarabinosa, de fórmula:



8. Procedimiento de preparación de fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 1 **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

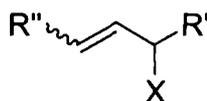
(1) Reacción de un carbohidrato peracetilado con fórmula AcO-R-OAc con un tiol que tiene una fórmula R^1SH para obtener un tioglicósido que tiene la fórmula AcO-R-SR^1 .

(2) Reacción del tioglicósido peracetilado obtenido en la etapa anterior con una base o un ácido en un disolvente orgánico para dar un polialcohol de fórmula HO-R-SR^1 .

(3) Reacción del polialcohol con reactivos de protección de alcoholes en una o varias etapas para llegar a un tioglicósido en el cual únicamente el hidroxilo en posición 2 del carbohidrato está desprotegido.

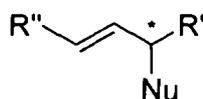
(4) Reacción del compuesto obtenido en la etapa anterior con clorofosfinas para obtener tioglicósidos fosfinitos con fórmula general I $(\text{R}^2)_2\text{-P-O-R-SR}^1$.

9. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según reivindicación 2 en reacciones de sustitución alílica de compuestos con fórmula general V,



V

en la cual R'' y R' están escogidos independientemente entre hidrógeno, una cadena alquílica, sustituida o sin sustituir, ramificada o lineal, de C_1 hasta C_{20} , carbocíclica aromática, y una cadena heteroaromática, sustituida o no, de C_4 a C_{20} , en la cual el heteroátomo se selecciona de entre azufre o nitrógeno y X se selecciona entre cloro, bromo, yodo, sulfonatos con fórmula OSO_2R^1 , ésteres con fórmula $-\text{OCOR}^1$ y carbonatos con fórmula $-\text{OCOOR}^1$, en los cuales R^1 , se selecciona de entre hidrógeno, una cadena alquílica, sustituida o sin sustituir, ramificada o lineal, de C_1 hasta C_{20} , cicloalcanos de C_3 a C_8 , sustituidos o sin sustituir, carbociclos aromáticos de C_4 a C_{20} sustituidos o sin sustituir, y una cadena heteroaromática, sustituida o no, de C_4 a C_{20} , en la cual el heteroátomo se selecciona de un azufre, nitrógeno u oxígeno; que reaccionan con nucleófilos blandos (Nu-H), preferentemente malonatos, 3-cetoésteres, 2-cianoésteres, alcoholes con C_1 - C_{20} , sustituidos o sin sustituir, fenoles, así como aminas C_1 - C_{20} sustituidas o sin sustituir, todo ello en presencia de un catalizador compuesto por un metal seleccionado entre platino, paladio o molibdeno, y preferentemente paladio, y un fosfinito tioglicósido quiral según las reivindicaciones 2-7, obteniéndose una mezcla quiral no-racémica con fórmula VI



VI

ES 2 272 154 B1

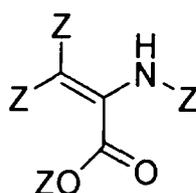
10. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 9 en la cual si el grupo R es 1,2-didesoxiglucosa ó 1,2-didesoxigalactosa y el nucleófilo es dimetilmalonato, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración S.

5 11. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 9 en la cual si el grupo R es 1,2-didesoxiglucosa ó 1,2-didesoxigalactosa y el nucleófilo es bencilamina, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración R.

12. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 9 en la cual si el grupo R es 1,2-didesoxiarabinosa y el nucleófilo es dimetilmalonato, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración R.

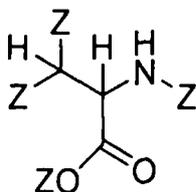
13. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según reivindicación 9 en el cual si el grupo R es 1,2-didesoxiarabinosa y el nucleófilo es bencilamina los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración S.

15 14. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según reivindicación 2 en reacciones de hidrogenación asimétrica de compuestos con fórmula general VII



VII

30 en la cual cada grupo Z es independientemente H, ó C₁ a C₂₀ alcoxicarbonil, C₁ a C₄₀ hidrocarbilo aromático o no aromático, o un radical heterocíclico con C₁ a C₄₀; cada uno de ellos puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, alcoxi, alcoxicarbonil, nitro, haloalcano, hidroxilo, amido, ceto, o bien grupos que contengan azufre; preferentemente, uno de los grupos Z en ZZC es H; preferentemente, Z es un fenilo, un fenilo sustituido, poliaromáticos (ej: naftilo, antrilo), poliaromáticos sustituidos, heteroaromáticos, acetoxi, alquilo, alquilo sustituido; más preferentemente el ácido α-acetamidocinnámico y su éster metílico; en presencia de un catalizador compuesto por un metal seleccionado entre iridio o rodio, preferentemente rodio, y un fosfinito tioglicósido quiral según las reivindicaciones 1-7, obteniéndose una mezcla quiral no-racémica con fórmula VIII



VIII

50 15. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 14 en la cual si el grupo R es 1,2-didesoxiglucosa ó 1,2-didesoxigalactosa, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración S.

16. Utilización de fosfinitos tioglicósidos según la reivindicación 14 en la cual si el grupo R es 1,2-didesoxiarabinosa, los compuestos con fórmula VI obtenidos presentan la configuración R.

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 272 154

② Nº de solicitud: 200500876

③ Fecha de presentación de la solicitud: 13.04.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GUIMET, E. et al. "Furanoside thioether-phosphinite ligands for Pd-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions". Tetrahedron: Asymmetry, 2005, Volumen 16, páginas 959-963. [Disponible en línea el 16.02.2005]. Todo el documento.	1,9
Y		2-7,10-13
X	DIÉGUEZ, M. et al. "Carbohydrate derivative ligands in asymmetric catalysis". Coordination Chemistry Reviews, 2004, Volumen 248, páginas 2165-2192. Ver especialmente páginas 2183 y 2184.	1,9,14
Y		2-7,10-13, 15,16
X	RAJANBABU, T. V. & CASALNUOVO, A. L. "Electronic effects in asymmetric catalysis: enantioselective carbon-carbon bond forming processes". Pure & Applied Chemistry, 1994, Volumen 66, Número 7, páginas 1535-1542. Ver especialmente figuras 2 y 3.	8
Y		2-7,10-13, 15,16
A	WO 1995018787 A1 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 13.07.1995, todo el documento.	1-16
A	US 6756489 B1 (SCHMIDT, W. et al.) 29.06.2004, todo el documento.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 16.03.2007	Examinador G. Esteban García	Página 1/2
--	---------------------------------	---------------

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07H 15/14 (2006.01)

C07H 11/00 (2006.01)

C07H 11/04 (2006.01)

C07F 9/28 (2006.01)

B01J 27/02 (2006.01)

B01J 27/16 (2006.01)

B01J 27/20 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)