



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 130 917**

② Número de solicitud: 009600573

⑤ Int. Cl.⁶: C07F 9/50

C07F 9/53

C07F 9/32

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **05.03.1996**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.1999**

Fecha de concesión: **14.01.2000**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.2000**

⑮ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.03.2000

⑰ Titular/es: **UNIVERSIDAD DE SEVILLA,
Valparaíso, 5, - 2ª Planta
41013 Sevilla, ES**

⑱ Inventor/es: **Alcudia Cruz, Ana;
Benabra, Abdelhak;
Khar El Wahabi, Noureddine;
Fernández Fernández, Inmaculada y
Alcudia González, Felipe**

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Procedimiento para la preparación de fosfinas y óxidos de fosfinas quirales a partir de fosfinatos de di-*O*-aquiliden y di-*O*-ariliden- α -D-glucofuranosilo.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para la preparación de fosfinas y óxidos de fosfinas quirales a partir de fosfinatos de di-*O*-aquiliden y di-*O*-ariliden- α -D-glucofuranosilo. El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fósforo quirales, fundamentalmente fosfinas y óxidos de fosfinas, según un procedimiento de síntesis asimétrica de fosfinatos, obtenidos por reacción de alcoholes derivados de 1,2;5,6-di-*O*-aquiliden (y di-*O*-ariliden)- α -D-glucofuranosa con cloruros de dialquil-(diaril y alquilaril) fosfinilo y catalizando con aminas terciarias. Por primera vez, se obtienen, con alta pureza óptica, cada uno de los fosfinatos con configuración opuesta en el fósforo.

El procedimiento podrá aplicarse para la obtención de compuestos de fósforo ópticamente activos (o.a.) de utilidad en quimioterapia, síntesis asimétrica y catálisis asimétrica.

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

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 130 917 B1

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de fosfinas y óxidos de fosfinas quirales a partir de fosfinatos de di-*O*-aquiliden y di-*O*-ariliden- α -D-glucofuranosilo.

5 **Objeto de la invención**

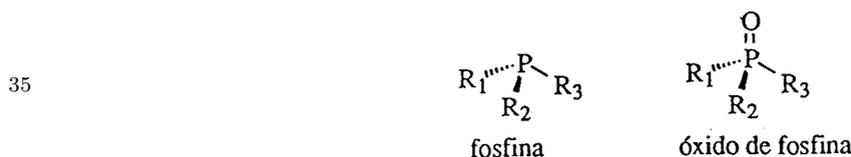
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fósforo quirales, fundamentalmente fosfinas y óxidos de fosfinas, según un método de síntesis asimétrica partiendo de los fosfinatos de los alcoholes derivados de 1,2;5,6-di-*O*-alquiliden (y di-*O*-ariliden)- α -D-glucofuranosa obtenidos con elevada pureza óptica mediante la reacción de cloruros de dialquil-(diaril y alquilaril) fosfinilo, con los correspondientes alcoholes derivados de glucosa y catalizando con aminas terciarias.

Por primera vez, se obtienen por síntesis asimétrica cada uno de los dos fosfinatos de configuraciones opuestas en el fósforo a partir de un mismo alcohol. Finalmente, los fosfinatos obtenidos se transforman en óxidos de fosfinas o.a. por reacción con organometálicos.

15 **Estado de la técnica**

El primer caso que conocemos de compuestos orgánicos de fósforo, con sustituyentes diferentes entre sí, se consiguió separar en sus enantiómeros a primeros de siglo por Meisenheimer y Lichtenstad (Meisenheimer, J.; Lichtenstad, L. *Chem. Ber*, 1911, 44, 456). Desde ese momento se ha pretendido la obtención de compuestos de fósforo ópticamente activos (o.a.); en un principio por mero interés teórico, y en los últimos tiempos por su utilidad en áreas que han recibido gran atención y están experimentando un gran desarrollo en la actualidad, como la quimioterapia (Stec, W. J. *Organophosphorus Chem.* 1982, 13, 145), la síntesis asimétrica (Morrison, J.D. Ed. *Asymmetric Synthesis*; Academic Press, Inc.; Orlando-USA; Vol. I-V) y la catálisis asimétrica (Kagan, H. B. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Gordon, F.; Stone, A. Eds. Pergamon Press, New York, 1982, vol 8, pag 464).

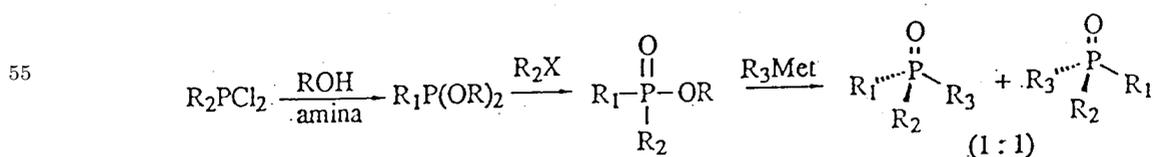
Entre los compuestos de fósforo quirales destacan las fosfinas y óxidos de fosfina.



40 Dado que no existen en la naturaleza materias primas de fósforo quirales, la preparación de sus derivados o.a. ha de llevarse a cabo por uno de los dos procedimientos siguientes:

- 1) por síntesis de mezclas racémicas y separación de las mismas, y
- 2) por síntesis asimétrica partiendo de sustratos ópticamente inactivos.

En relación al primer procedimiento, los óxidos de fosfina quirales, como mezclas racémicas, se obtienen por conversión de los alquilfosfonitos de dialquilo por reacción de Michaelis- Arbusov y posterior tratamiento con un organometálico (Nudelman, A.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 3869, y Korpium, O.; Mislow, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 4784), según el siguiente esquema:

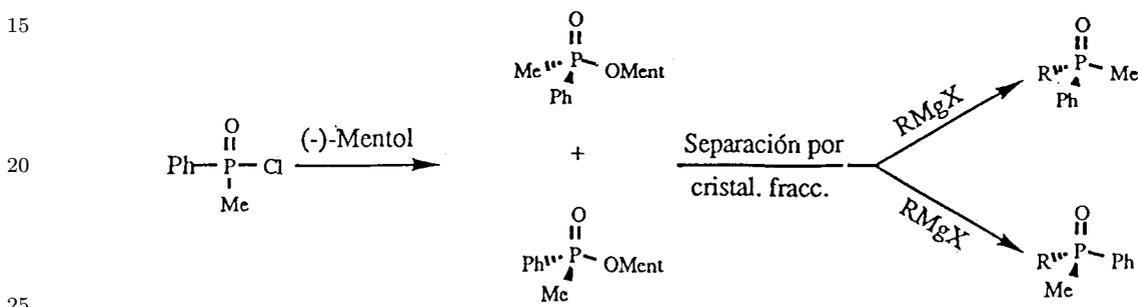


60 La resolución de los óxidos se efectúa por formación de sales diastereoisoméricas con ácido (+)-bromocanforsulfónico y su posterior separación por cristalización fraccionada. También se han utilizado otros ácidos, como el (-)-dibenzoiltartárico, y en algunos casos se han formado complejos diastereoméricos

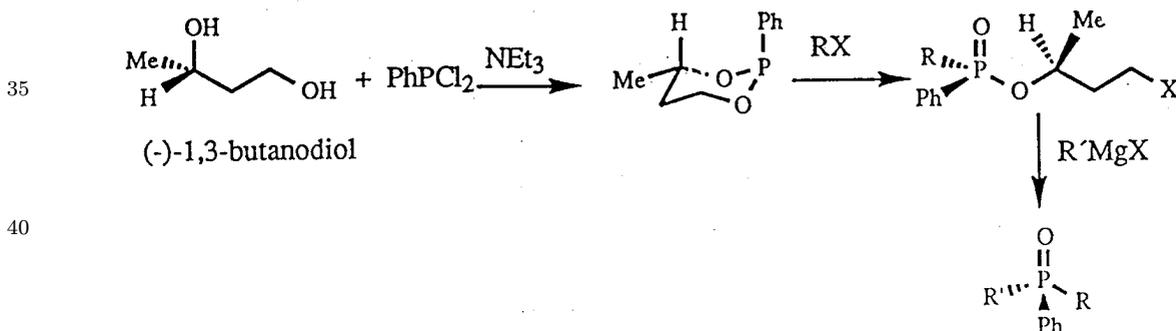
cristalinos, por reacción con 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo (Toda, F.; Mori, K.; Stein, Z.; Goldberg, I.; *J. Org. Chem.* 1988, 53, 308).

Las fosfinas se pueden obtener o.a. por reducción estereoselectiva de sus óxidos homoquirales, o por resolución de sus mezclas racémicas. Otsuka desarrolló un procedimiento de separación por formación de complejos de paladio derivados de 1-ariletilaminas (Tani, K.; Brown, L.D.; Admed, J.; Ibers, J.A.; Yokota, M.; Nakamura, A. Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 7876).

De otra forma, conceptualmente relacionada con los procedimientos indicados, la obtención de fosfinas o sus óxidos quirales se basa en que la secuencia de síntesis pasa por un intermediario diastereomérico, formado por los dos posibles estereoisómeros de configuración diferente en el fósforo, que se separa y se prosigue la síntesis para cada diastereoisómero por separado.



En cuanto a los procedimientos de síntesis asimétrica de fosfinatos sólo existen métodos indirectos que implican el pasó por fosfonitos (Segi, M.; Nakamura, Y.; Nakayima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.*, 1983, 913) según el siguiente esquema:



Este procedimiento transcurre con altos excesos enantioméricos (ee), pero bajos rendimientos químicos (10-57%). El compuesto quiral que utiliza es el $(-)\text{-1,3-butanodiol}$, que es un producto no natural y, en consecuencia, muy caro.

Otros fosfonitos de dioles quirales con eje de simetría C_2 presentan las mismas limitaciones y conducen a compuestos con medios o bajos ee.

Descripción de la patente

Hasta ahora los fosfinatos de alcoholes quirales conocidos, como los de mentol y colesterol, preparados por reacción directa de los correspondientes cloroderivados se obtienen como mezclas diastereoméricas, con la misma proporción de los epimeros de configuración opuesta en el fósforo.

La presente invención tiene como objeto presentar de forma novedosa la utilización de fosfinatos de di-*O*-alquiliden y di-*O*-ariliden- α -D-glucofuranosilo en el procedimiento para la obtención de fosfinas y óxidos de fosfinas quirales. La presente invención aprovecha por primera vez el poder inductor quiral que

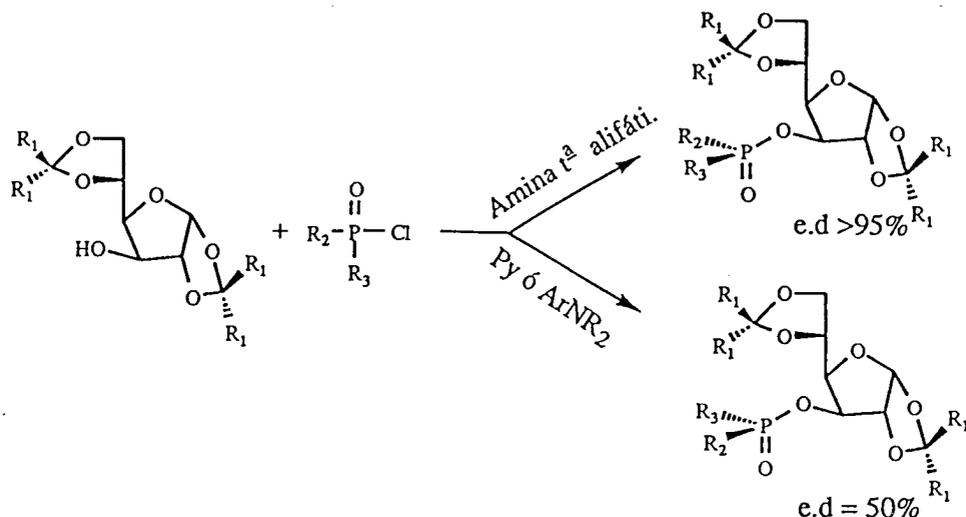
manifiestan los alcoholes derivados de 1,2;5,6-di-*O*-alquiliden (y di-*O*-ariliden)- α -D-glucofuranosa en la reacción con cloruros de dialquil-(diaril y alquilaril) fosfinilo catalizando con aminas terciarias, según el esquema siguiente:

5

10

15

20



25

A partir del mismo alcohol se obtienen por síntesis asimétrica con buenos rendimientos químicos, eligiendo adecuadamente la base, los dos fosfinatos, con excesos enantioméricos que van de medios a excelentes.

30

Finalmente, estos fosfinatos de glucosilo se transforman en óxidos de fosfina o.a. por reacción con organometálicos.

Las ventajas de la presente invención, respecto a los métodos anteriores, son:

35

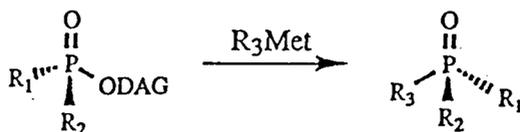
- 1) Es la primera vez que se describe la utilización de los dialquiliden y diariliden derivados de glucosa para formar sus correspondientes fosfinatos.
- 2) Se utiliza como inductor quiral en la síntesis asimétrica derivados de la D-glucosa, que es un producto natural, abundante y de muy bajo coste.
- 3) Con un simple cambio de base podemos obtener por separado cada uno de los diastereómeros.
- 4) La reacción transcurre con altos rendimientos químicos.
- 5) El procedimiento es bastante general y permite la síntesis de óxidos de fosfinas quirales de alta pureza enantiomérica.
- 6) El procedimiento de síntesis asimétrica de los fosfinatos de glucosilo, objeto de esta patente, es mejor que el método del (-)-1,3-butanodiol, referido en los antecedentes, por las siguientes razones: i) es un método más directo, ii) un único alcohol conduce a los dos diastereómeros, iii) transcurre la reacción con altos rendimientos químicos y iv) es un procedimiento mucho más económico, porque parte de productos considerablemente más baratos.

50

Modo de realización de la invención

El nuevo procedimiento para la elaboración de fosfinas y óxidos de fosfinas quirales, aquí propuesto, sigue un proceso análogo a los descritos en la bibliografía, transcurriendo la reacción por inversión de la configuración del fósforo:

55



60

ES 2 130 917 B1

La novedad del procedimiento es la utilización de una síntesis de fosfinatos de di-*O*-alquiliden y di-*O*-ariliden- α -D-glucosilano.

A continuación presentamos varios ejemplos de síntesis de fosfinatos, simplemente a título ilustrativo que, en modo alguno, pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de (-)-(*S*)-fenilmetilfosfinato de diacetón-D-glucosilo

A una disolución de diacetón-D-glucosa (1,0 g, 3,85 mmoles) y trietilamina (3,22 mL, 23,09 mmoles) en tolueno (30 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C, se añade gota a gota cloruro de fenilmetilfosfinilo (2,47 mL, 11,54 mmoles) y se continúa la agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua (15 mL) y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno (4 x 200 mL). Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (1 x 100mL), disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 100mL) y disolución saturada de NaCl (1 x 100mL), se secan sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporan. El residuo obtenido se filtra a través de una columna pequeña de sílica gel, utilizando hexano-acetato de etilo (4 : 6) como eluyente, obteniéndose el (-)-(*S*)-fenilmetilfosfinato de diacetón-D-glucosilo con un exceso diastereomérico del 96% y un rendimiento químico del 80%. Mediante una simple recristalización en hexano frío se obtiene el producto como un único diastereoisómero, p.f. 102-104°C. $[\alpha]_D = -54,5$ (c. 0,8, acetona). ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) δ : 7,90-7,79 (m, 2H, arom.), 7,53-7,37 (m, 3H, arom), 5,90 (d, 1H, J=3,6 Hz, *H*-1), 5,01 (d, 1H, J=3,6 Hz, *H*-2), 4,35 (dd, 1H, J=0,4 y 2,7 Hz, *H*-4), 4,32-3,89 (m, 4H, *H*-3, *H*-5, *H*-6 y *H*-6'), 1,66 (d, 3H, J=14,6Hz, P(O)-CH₃), 1,36 (s, 3H, Me₂C), 1,28 (s, 3H, Me₂C), 1,22 (s, 6H, Me₂C). ¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 132,61, 132,22, 132,01, 130,59, 128,52, 128,26, 112,06, 109,07, 105,10, 83,64, 80,63, 80,46, 77,85, 77,72, 71,90, 67,43, 26,71, 26,56, 26,14, 25,34, 17,19, 15,11. IR(KBr) ν : 1221 (P = O), 1076 (P-O-C). HRMS calculado para C₁₈H₂₄O₇P (M⁺-CH₃): 383,1252; Encontrado: 383,1264 (1,1 ppm). Anal. elem. calculado para C₁₉H₂₇O₇P: C, 57,26, H, 6,83; Encontrado: C, 57,20, H, 6,76.

Ejemplo 2

Preparación de (+)-(*R*)-fenilmetilfosfinato de diacetón-D-glucosilo

A una disolución de diacetón-D-glucosa (1,26g, 4,84 mmoles) y piridina (8,0 mL, 10,64 mmoles) en tetrahidrofurano (35 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C, se añade gota a gota cloruro de fenilmetilfosfinilo (3,10 mL, 1,35 mmoles) y se continúa la agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua (20 mL) y se sigue un tratamiento idéntico al indicado en el caso anterior. De esta forma se obtiene mayoritariamente el (+)-(*R*)-fenilmetilfosfinato de diacetón-D-glucosilo (73% de la mezcla de ambos diastereoisómeros), con un rendimiento químico del 85%. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,60 (m, 2H, arom.), 7,50-7,20 (m, 3H, arom.), 5,82 (d, 1H, J=3,5Hz, *H*-1), 4,88 (dd, 1H, J=2,4 y 9,1 Hz, *H*-4), 4,65 (d, 1H, J=3,5 Hz, *H*-2), 4,25-3,85 (m, 4H, *H*-3, *H*-5, *H*-6 y *H*-6'), 1,75 (d, 3H, J=14,1 Hz, P(O)-CH₃), 1,47 (s, 3H, Me₂C), 1,43 (s, 3H, Me₂C), 1,36 (s, 3H, Me₂C), 1,22 (s, 3H, Me₂C).

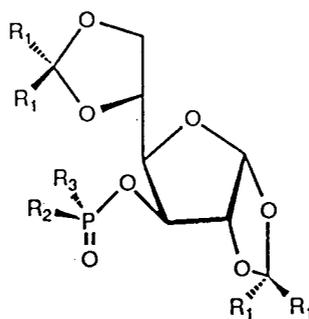
El procedimiento para la obtención de óxidos de fosfinas ópticamente puras se sigue mediante la reacción de los fosfinatos de glucosilo, con organometálicos. Presentaremos un ejemplo para la preparación de (+)-(*R*)-óxido de fenilmetil-*n*-propilfosfina a partir de (-)-(*S*)-fenilmetilfosfinato de diacetón-D-glucosilo:

A una disolución de (-)-(*S*)-fenilmetilfosfinato de diacetón-D-glucosilo (164 mg, 0,33 mmoles) en tolueno (10 mL), bajo atmósfera de argón, se añade una disolución de bromuro de *n*-propilmagnesio (1,32 mL de disolución 2 M en éter). Tras destilar el éter, se agita durante 18 horas calentando a 80°C. La mezcla de reacción se hidroliza con agua (10 mL) y se extrae con cloruro de metileno (3 x 40 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora a sequedad y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:1). Se obtiene así el (+)-(*R*)-óxido de fenilmetil-*n*-propilfosfina ópticamente puro, $[\alpha]_D = +16,6$ (c. 0,9, acetona).

REIVINDICACIONES

1. El procedimiento para la preparación de fosfinas y óxidos de fosfinas quirales **caracterizado** por la utilización de cada uno de los dos fosfinatos de 1,2;5,6-di-*O*-alquiliden (y di-*O*-ariliden)- α -*D*-glucofuranosilodiastereoisómeros.

2. Síntesis de cada uno de los diastereoisómeros de fosfinatos de 1,2;5,6-di-*O*-alquiliden (y di-*O*-ariliden)- α -*D*-glucofuranosilo, utilizadas en el procedimiento según reivindicación 1, **caracterizadas** por su estructura



Donde $R_1 = \text{Me, Ph, } -(\text{CH}_2)_5-$; R_2 y R_3 (en cada caso diferentes entre sí) = $n\text{-C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n=1-8$), *i*-Pr, *i*-Bu, *t*-Bu, PhCH₂, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₅H₉, Ph, α -(*m*- y *p*-) X-C₆H₄- (X= Me, Et, *t*-Bu, CH₃O, EtO, PrO, NH₂, MeNH, Me₂N, EtNH, Et₂N, *n*-PrNH, *i*-PrNH), α -(γ β)Naftilo.

3. Síntesis de cada uno de los diastereoisómeros de fósfinatos de 1,2;5,6-di-*O*-alquiliden (y di-*O*-ariliden)- α -*D*-glucofuranosilo, según reivindicación 2, **caracterizados** porque en su preparación se pueden utilizar como catalizadores aminas alifáticas terciarias ($R_1R_2R_3N$, siendo R_1, R_2 y $R_3 = \text{Me, Et, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr}$) o aminas aromáticas (dimetilanilina, dietilanilina, dimetiltoluidina, piridina, 2-, 3- y 4-metilpiridina).

4. Síntesis de cada uno de los diastereoisómeros de fosfinatos de 1,2;5,6-di-*O*-alquiliden (y di-*O*-ariliden)- α -*D*-glucofuranosilo, según reivindicaciones 2 y 3, **caracterizadas** porque se pueden utilizar en la preparación de otros fosfinatos quirales.



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁶: C07F 9/50, 9/53, 9/32

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Tetrahedron, Vol. 46, n° 13-14, páginas 4877-4886, 1990. J.M. BROWN et al. "The nucleophilic displacement route to Homochiral Arylphosphine Oxides".	1
A	Chemistry Letters, 1983, páginas 913-916. The Chemical Society of Japan. M. SEGI et al. "Preparation of optically active phosphine oxides by regioselective cleavage of cyclic phenylphosphonite with alkyl halides".	2

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 n°:

Fecha de realización del informe

26.04.99

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1