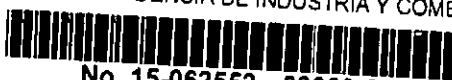




SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-062552-00000-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-029369-00010-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 147

Delegatura de Pro
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 13.029.369

54. TITULO: FOSFINA CICLICA PARA REACCIONES CATALITICAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: ABBVIE BAHAMAS LTD.

DOMICILIO: Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, THE BAHAMAS

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 18 MAR. 2015



No. 15-062552-00000-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-029369-00010-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 147

**DIRECCION DE NUEVAS
CONVERSION, DIVISION Y FUS**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ABBVIE BAHAMAS LTD.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
THE BAHAMAS	Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue	New Providence, Nassau
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente

13.029.369

No. de Divisional

UNO (1)

FUSION

Expediente

De:

A:

5. Comprobante de Pago No.

15-

Fecha

Febrero 6 de 2015

6. Anexos

☒

Comprobante de pago de las tasas

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☐

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

☐

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☒

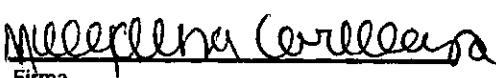
Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

☐

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Nombre y Apellidos



Firma

39.779.654 de Bogotá

C.C.

70.819 C.S.J.

T.P.

18 MAR. 2015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0031214

Bogotá D.C., Marzo 17 de 2015 - 15:43:52

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686142995	17/03/2015	478.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-062552- -00000-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-029369- -00010-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 147

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 17 de 2015 - 15:43:52

PODER

El (los)
AbbVie Bahamas Ltd.

Domiciliados en

Sassoon House
Shirley Street & Victoria Avenue
Nueva Providencia, Nassau, las Bahamas.
Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en
la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial e
intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados
para que nos representen ante cualesquiera autoridades o
personas de los órdenes administrativo, contencioso -
administrativo y judicial en todo lo relacionado con los
siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio
de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el
registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Para la obtención de registros de derechos de autor.
- Acciones de oposición, observación, cancelación,
nulidad, medidas cautelares y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso -
administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir,
recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar
apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y
solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren
realizado los apoderados en relación con las facultades
anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del
presente poder

Dado y firmado hoy 14 Febrero 2013

en

por AbbVie Bahamas Ltd.
(firma ilegible)
Perry Siatis
secretaria asistente

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned
AbbVie Bahamas Ltd.

Of Sassoon House
Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, The Bahamas

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS
a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-
Colombia,
obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for

which purpose we authorize the said attorneys to represent
us before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration
of trademarks, service, collective and defensive marks,
and of designations of origin; the deposit of trade names
and ensigns; its renewal, extension, recordal of
assignments, change of name or domicile, voluntary
cancellation, and the registration of licenses of use of the
above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- For the obtainment of copyright registrations
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil, criminal
and administrative suits related to those rights; actions
and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of
attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel,
receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint
attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts
and applications made by the representatives in the name of
the signatory of this power of attorney, with regard to the
faculties above given, before the execution of the present
power of attorney.

Given and signed this 14 February 2013

in

by AbbVie Bahamas Ltd.
Perry Siatis
Assistant Secretary

LIGANDOS FOSFINA PARA REACCIONES CATALÍTICAS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud invoca la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 61/365293, presentada el 16 de julio de 2010, la totalidad de cuyo contenido se incorpora en la presente a modo de referencia.

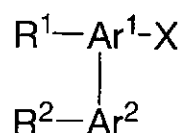
ANTECEDENTES

[002] Los complejos catalizadores de metales de transición cumplen roles importantes en las síntesis orgánicas. Estos complejos contienen un metal de transición central como por ejemplo paladio así como también ligandos que se asocian con el metal. Los catalizadores se usan en diversas reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.

[003] Se considera que las propiedades de los catalizadores sufren la influencia de la naturaleza del metal central y también de la estructura de los ligandos. Se cree que la estructura de los ligandos tiene efecto sobre las constantes de velocidad y la regioselectividad de las reacciones, por ejemplo. Los ligandos fosfina, incluyendo fósforo trivalente se usan con metales de transición como por ejemplo paladio. Sin embargo, los ligandos conocidos aún requieren una carga de catalizador significativa y no son óptimos en lo que respecta a conclusión o velocidad de reacción. Por lo tanto existe la necesidad de nuevos ligandos fosfina más efectivos.

RESUMEN

[004] Los fosfaciclos adecuados para su uso como ligandos para sistemas catalizadores con metales de transición incluyen los representados por la fórmula general I,



(I)

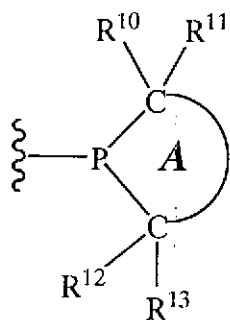
o una sal de los mismos, donde,

[005] Ar^1 y Ar^2 son en forma independiente entre sí arilo o heteroarilo, y donde Ar^1 y Ar^2 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R^1 y R^2 , respectivamente;

[006] R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halo; alquilo; alqueno; alquino; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; arilo; heteroarilo; arilamino; heteroarilamino; alquilamino; dialquilamino; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno,

alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquiloxi opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; hidroxialcoxi; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; $L^1-C(O)-OR^1$, $L^1-P(O)-(OR^1)_2$, o $L^1-S(O)_2-OR^1$, donde L^1 es una unión o alquileno, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L^2-O-C(O)-R^2$, donde L^2 es una unión o alquileno, y R^2 es alquilo o hidroxialquilo; $L^3-C(O)-NR^3R^4$, donde L^3 es una unión o alquileno, y R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; $L^4-NR^5-C(O)-R^6$, donde L^4 es una unión o alquileno, R^5 es hidrógeno o alquilo, y R^6 es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; sulfato; alquiltio; tioalquilo; y un anillo que contiene un alquileno o $-O-(CH_2)_m-O-$ formado al unir dos cualesquiera de R^1 o dos cualesquiera de R^2 o un R^1 y un R^2 , donde m es 1, 2, 3 o 4;

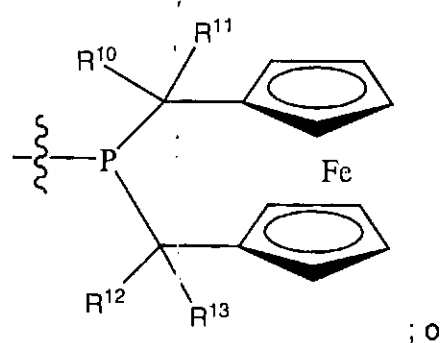
[007] X es una fosfina de fórmula (Ia):



(Ia)

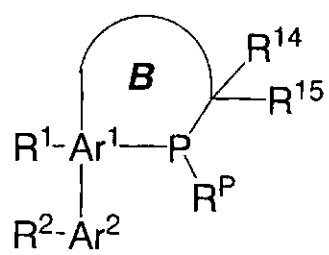
donde el anillo **A** es un anillo heterocíclico monocíclico, anillo heterocíclico bicíclico, o anillo heterocíclico tricíclico, y donde el anillo **A** incluye 0 a 9 átomos del anillo además del fósforo y 2 átomos de carbono del anillo de fórmula (Ia), donde dichos átomos del anillo se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre; o

X es una fosfina de fórmula (Ib):



(Ib)

X es una fosfina fusionada a Ar¹ para dar un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

donde el anillo **B** es un anillo heterocíclico con fósforo con 0 a 5 átomos del anillo además del fósforo y átomos de carbono del anillo de fórmula (Ic), donde dichos átomos del anillo se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre, y

donde los átomos del anillo del anillo **A** y el anillo **B** están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno; alcoxi; alcoxialquilo; alquilo; alquilamino; alquiltio; alquinilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; arilalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; dialquilamino; halo; haloalquilo; fluoroalquilo; C₅₋₆ heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; oxo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; L¹-C(O)-OR¹, L¹-P(O)-(OR¹)₂, o L¹-S(O)₂-OR¹, donde L¹ es una unión o alquileno, y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; L²-O-C(O)-R², donde L² es una unión o alquileno, y R² es alquilo o

hidroxialquilo; $L^3-C(O)-NR^3R^4$, donde L^3 es una unión o alquileno, y R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; $L^4-NR^5-C(O)-R^6$, donde L^4 es una unión o alquileno, R^5 es hidrógeno o alquilo, y R^6 es alquilo o hidroxialquilo; y $L^7-NR^8-S(O)_2-R^9$, donde L^7 es una unión o alquileno, R^8 es hidrógeno o alquilo, y R^9 es alquilo o hidroxialquilo;

R^P se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo, donde R^P está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi, o R^P es un grupo puente entre el fósforo y otro átomo del anillo **B**, donde R^P se selecciona entre el grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, y $-(CR^{41}R^{42}-O)_q-$, donde R^{41} y R^{42} son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo, y donde q es 1 o 2, y donde R^P está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

con respecto a R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} en las fórmulas (Ia) y (Ib),

R^{10} o R^{11} junto con R^{12} o R^{13} forman un anillo; o

R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico y/o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico; o

uno o más de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} forman un anillo junto con un sustituyente del anillo del anillo **A**; donde, si alguno de los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} no forma un anillo, dichos sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; $L^{13}-C(O)-OR^{14}$, $L^{13}-P(O)-(OR^{14})_2$, o $L^{13}-S(O)_2-OR^{14}$, donde L^{13} es una unión o alquileno, y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L^{15}-O-C(O)-R^{16}$, donde L^{15} es alquileno y R^{16} es alquilo o hidroxialquilo; $L^{17}-C(O)-NR^{18}R^{19}$, donde L^{17} es una unión o alquileno, y R^{18} y R^{19} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; y $L^{20}-NR^{21}-C(O)-R^{22}$, donde L^{20} es alquileno, R^{21} es hidrógeno o alquilo, y R^{22} es alquilo o hidroxialquilo; y

con respecto a R^{14} y R^{15} ,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico; ó

uno o más de R^{14} y R^{15} forman un anillo junto con un átomo del anillo o sustituyente del anillo del anillo **B**, donde

si alguno de los sustituyentes R^{14} y R^{15} no forma un anillo, dichos sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; $L^{13}-C(O)-OR^{14}$, $L^{13}-P(O)-(OR^{14})_2$, o $L^{13}-S(O)_2-OR^{14}$ donde L^{13} es una unión o alquileo, y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L^{15}-O-C(O)-R^{16}$ donde L^{15} es alquileo, y R^{16} es alquilo o hidroxialquilo; $L^{17}-C(O)-NR^{18}R^{19}$, donde L^{17} es una unión o alquileo y R^{18} y R^{19} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; y $L^{20}-NR^{21}-C(O)-R^{22}$, donde L^{20} es alquileo, R^{21} es hidrógeno o alquilo, y R^{22} es alquilo o hidroxialquilo.

[008] La divulgación hace referencia a composiciones catalizadoras que comprenden un ligando de fórmula (I) y uno o más compuestos de metales de transición.

[009] La divulgación hace referencia a composiciones catalizadoras que comprenden un ligando de fórmula (I) unido de manera covalente a un soporte sólido, catalizador.

[010] La divulgación hace referencia a métodos para realizar una reacción de formación de enlace que comprenden catalizar dicha reacción con un ligando de fórmula (I), donde la reacción de formación de enlace se selecciona entre el grupo que consiste en carbono-nitrógeno, carbono-oxígeno, carbono-carbono, carbono-azufre, carbono-fósforo, carbono-boro, carbono-flúor y carbono-hidrógeno.

[011] La divulgación hace referencia a métodos para formar una unión en una reacción química que comprende catalizar dicha reacción con un ligando de fórmula (I), donde el enlace se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace carbono-nitrógeno, un enlace carbono-oxígeno, un enlace carbono-carbono, un enlace carbono-azufre, un enlace carbono-fósforo, un enlace carbono-boro, un enlace carbono-flúor y un enlace carbono-hidrógeno.

[012] La divulgación también hace referencia a métodos para sintetizar fosfaciclos como por ejemplo un método que comprende la metilación de un halogenuro de biarilo para formar una especie de biarillitio; la reacción de un clorofosfato con dicha especie de biarillitio para formar un fosfonato de biarilo; la reducción del segundo producto para formar una fosfina primaria; y la reacción de la fosfina primaria con una divinilcetona.

[013] Otros beneficios de esta divulgación serán evidentes para los especialistas en la materia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[014] Esta descripción detallada tiene como objetivo solamente familiarizar a otros especialistas en la materia con esta divulgación, sus principios y su aplicación práctica, de manera que otros especialistas en la materia pueden adaptar y aplicar la divulgación en sus diversas formas, según sea más adecuado a los requisitos de un uso en particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos tienen fines ilustrativos solamente. Esta divulgación, por lo tanto, no está limitada a las formas de realización descritas en esta solicitud de patente, y pueden modificarse de diversas maneras

Definiciones

[015] "Alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada de fórmula $-(C_nH_{2n+1})$. En una forma de realización, n es 1 a 12, de manera tal que alquilo tiene entre 1 y 12 átomos de carbono y se menciona como C_1 - C_{12} alquilo. De manera similar, en algunas formas de realización, alquilo es un grupo C_1 - C_{10} alquilo, un grupo C_1 - C_6 alquilo, o un grupo C_1 - C_4 alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares.

[016] "Alquilenilo" es un grupo hidrocarbilo que contiene dos puntos de unión sobre diferentes carbonos. Un ejemplo es etileno representado por $-(CH_2CH_2)-$. "Alquilideno" es un grupo hidrocarbilo que contiene dos puntos de unión sobre el mismo carbono. Un ejemplo es etilideno representado por $-CH(CH_3)-$.

[017] "Alquenilo" hace referencia a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo un enlace doble carbono-carbono, sp^2 . La fórmula general es $-(C_nH_{2n-1})$. En una forma de realización, alquenilo tiene entre 2 y 12 átomos de carbono, representado como C_2 - C_{12} alquenilo. En algunas formas de realización, alquenilo es un grupo C_2 - C_{10} alquenilo o un grupo C_2 - C_6 alquenilo. Los ejemplos de grupo alquenilo incluyen etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

[018] "Alquenileno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de

cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. "C₂-C₆ alquenileno" significa un grupo alquenileno que contiene 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquenileno incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

[019] "Oxoalquilo" es un grupo alquilo sustituido donde al menos uno de los átomos de carbono de un grupo alquilo está sustituido con un grupo oxo, es decir una unión doble a un oxígeno, también conocido como carbonilo. Un grupo oxoalquilo entonces tiene funcionalidad cetona o aldehído. Si la sustitución oxo se realiza en el primer átomo unido al anillo respectivo, el grupo puede llamarse "alcanoilo" o "acilo," es decir el grupo RC(O)- donde R es un grupo alquilo como se define en la presente. En varias formas de realización, "oxoalquilo" es un grupo C₁-C₁₀ oxoalquilo, un grupo C₁-C₆ oxoalquilo, o un grupo C₁-C₃ oxoalquilo.

[020] "Alcoxi" es RO- donde R es alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen un grupo C₁-C₁₀ alcoxi, un grupo C₁-C₆ alcoxi, o un grupo C₁-C₃ alcoxi, metoxi, etoxi y propoxi.

[021] "Alcoxialquilo" hace referencia a una unidad alquilo sustituida con un grupo alcoxi. Las formas de realización pueden nombrarse combinando las designaciones de alcoxi y alquilo. Así, por ejemplo, puede existir (C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₁₀)alquilo y similares. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, y similares.

[022] "Alcoxycarbonilo" es ROC(O)-, donde R es un grupo alquilo como se define en la presente. En varias formas de realización, R es un grupo C₁-C₁₀ alquilo o un grupo C₁-C₆ alquilo.

[023] "Alquilamino" es RNH- y "dialquilamino" es R₂N-, donde los grupos R son alquilo como se define en la presente y son iguales o diferentes. En varias formas de realización, R es un grupo C₁-C₁₀ alquilo o un grupo C₁-C₆ alquilo. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino, y butilamino. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, y metilpropilamino.

[024] "Alquinilo" hace referencia a un grupo carbonado de cadena lineal o ramificada con al menos un enlace triple carbono-carbono, *sp*. En una forma de realización, alquinilo tiene entre 2 y 12 átomos de carbono. En algunas formas de realización, alquinilo es un grupo C₂-C₁₀ alquinilo o un grupo C₂-C₆ alquinilo. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen acetileno (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

[025] "Alquinileno" hace referencia a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple. Los

ejemplos representativos de alquínileno incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, $-C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-CH(CH_3)CH_2C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, y $-C\equiv CCH(CH_3)CH_2-$.

[026] "Alquiltio" es $-SR$ y "alquilseleno" es $-SeR$, donde R es alquilo como se define en la presente.

[027] "Alquilsulfato" y "arilsulfato" son $-O-S(O_2)-O$ donde R es alquilo o arilo, respectivamente.

[028] "Alquilsulfonato" y "arilsulfonato" son $-S(O_2)-O$ donde R es alquilo o arilo, respectivamente.

[029] "Alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" son $-S(O_2)-R$, donde R es alquilo o arilo, respectivamente.

[030] "Alquilsulfonamido" es $-N(R')-S(O)_2-R$, donde R es alquilo y donde R' es H o alquilo. "Arilsulfonamido" es $-N(R')-S(O)_2-R$, donde R es arilo y donde R' es H o alquilo.

[031] "Amino" (solo o en combinación con otros términos) significa $-NH_2$.

[032] "Aminoalquilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo amino $-NH_2$. "N-alquilaminoalquilo" significa aminoalquilo en donde un grupo alquilo sustituye a uno de los hidrógenos del grupo amino. "Dialquilaminoalquilo" o "N,N-dialquilaminoalquilo" significa aminoalquilo en donde un grupo alquilo sustituye ambos hidrógenos del grupo amino. Los dos grupos alquilo sustituido pueden ser iguales o diferentes. "Trialquilamonoalquilo" o "N,N,N-trialquilamonoalquilo" significa aminoalquilo en donde existen tres grupos sustituyentes alquilo sobre el nitrógeno del grupo amino para dar una carga neta positiva. Los tres grupos sustituyentes alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos alquilaminoalquilo incluyen metilaminometilo y etilaminometilo. Los ejemplos de grupos N,N-dialquilaminoalquilo incluyen dimetilaminometilo y dietilaminometilo. Los ejemplos de N,N,N-trialquilamonoalquilo incluyen trimetilamonimetilo y dietilmetilamonimetilo.

[033] "Arilo" hace referencia a cualquier anillo carbonado monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Arilo comprende un sistema de anillos de hasta 14 átomos de carbono que incluye un grupo carbocíclico aromático fusionado con un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y indanilo.

[034] "Arilalquilo" hace referencia a un grupo arilo, como se define en la presente, unido a la porción molecular principal a través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Por ejemplo, "aril- C_1-C_6 alquilo" o "aril- C_1-C_8 alquilo" contiene una unidad arilo unida a una cadena alquilo de entre uno y seis, o entre uno y ocho átomos de carbono,

respectivamente. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

[035] "Arlamino" es RNH- , donde R es arilo.

[036] "Arlloxi" es RO- , donde R es arilo. "Arltio" es RS- , donde R es arilo.

[037] "Carbamoilo" es el grupo $\text{NH}_2\text{-C(O)-}$; el nitrógeno puede estar sustituido con grupos alquilo. *N*-(alquil)carbamoilo es RNH-C(O)- y *N,N*-(alquil)₂ carbamoilo es $\text{R}_2\text{N-C(O)-}$, donde los grupos R son alquilo como se define en la presente y son iguales o diferentes. En varias formas de realización, R es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo.

[038] "Ciano" como se lo utiliza en la presente, significa un grupo -CN .

[039] "Cicloalquilo" es un grupo hidrocarbilo que contiene al menos una estructura de anillo saturado o insaturado que no es un anillo aromático, y que está unido a través de un carbono del anillo. En varias formas de realización, hace referencia a una unidad $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclica saturada o insaturada pero no aromática, cuyos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[040] "Cicloalquiloxi" es RO- , donde R es cicloalquilo.

[041] "Cicloalquilalquilo" hace referencia a una unidad alquilo sustituida con un grupo cicloalquilo, donde cicloalquilo es como se define en la presente. Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo y ciclohexilmetilo.

[042] "Fluoroalquilo" hace referencia a una unidad alquilo sustituida con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen -CF_3 y -CHF_2 .

[043] "Halo" hace referencia a cloro (-Cl), bromo (-Br), fluoro (-F) o iodo (-I).

[044] "Haloalcóxi" hace referencia a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, -OCF_3 , -OCHF_2 y $\text{-OCH}_2\text{F}$.

[045] "Haloalcoxialquilo" hace referencia a una unidad alquilo sustituida con un grupo haloalcoxi, donde haloalcoxi es como se define en la presente. Los ejemplos de grupos haloalcoxialquilo incluyen trifluorometoximetilo, trifluoroetoximetilo y trifluorometoxietilo.

[046] "Haloalquilo" hace referencia a una unidad alquilo sustituida con uno o más grupos halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CCl_3 y -CHBr_2 .

[047] "Heterociclilo" incluye los heteroarilos que se definen a continuación y hace referencia a un grupo de anillos insaturado, saturado, o parcialmente insaturado de un

anillo, dos anillos fusionados, o tres anillos fusionados de entre 2 y 14 átomos de carbono del anillo. Además de átomos de carbono del anillo, al menos un anillo tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre P, N, O y S. En varias formas de realización el grupo heterocíclico se une a otra unidad a través de carbono o a través de un heteroátomo, y está opcionalmente sustituido sobre carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azetidínilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolínilo, cinnolínilo, furanilo, imidazolilo, indolínilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridínilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolína, isoxazolína, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazínilo, piridopiridínilo, piridazínilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidínilo, piridin-2-onilo, pirrolidínilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridínilo, dihidropirimidínilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos.

[048] "Heterociclilalquilo" es un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo.

[049] "Heterocicliloxi" es RO-, donde R es heterociclilo. "Heterociclilitio" es RS-, donde R es heterociclilo.

[050] "Heteroarilo" es un heterociclilo donde al menos un anillo es aromático. En varias formas de realización, hace referencia a un único anillo, un sistema de dos anillos fusionados, o un sistema de tres anillos fusionados con hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático y contiene entre 1 y 4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Un heteroarilo de 5 miembros es un anillo heteroarilo con 5 átomos del anillo. Un heteroarilo de 6 miembros es un anillo heteroarilo con 6 átomos del anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, piranilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridazínilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purínilo, thianftenilo y pirazinilo. La unión de heteroarilo puede realizarse a través de un anillo aromático, o, si el heteroarilo es bicíclico o tricíclico y uno de los anillos no es aromático o no contiene

heteroátomos, a través de un anillo no aromático o un anillo que no contiene heteroátomos. "Heteroarilo" es también incluye los derivados N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

[051] "Heteroarilamino" es RNH- , donde R es heteroarilo.

[052] "Heteroariloxi" es RO- , donde R es heteroarilo.

[053] "Heterocicloalquilo" es un heterociclilo donde ningún anillo es aromático.

[054] "Hidroxilo" o "hidroxi" como se lo utiliza en la presente, significa un grupo -OH.

[055] "Hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se define en la presente sustituido con al menos un grupo hidroxi. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y hidroxibutilo.

[056] "Hidroxialcoxi" hace referencia a un grupo alcoxi sustituido con un grupo hidroxi (-OH), donde alcoxi es como se define en la presente. Un ejemplo de hidroxialcoxi es hidroxietoxi.

[057] "Oxo" como se lo utiliza en la presente, significa un grupo $=\text{O}$ o carbonilo.

[058] "Selenoalquilo" es un grupo alquilo como se define en la presente sustituido con un grupo seleno $-\text{SeH}$. "Tioalquilo" es un grupo alquilo como se define en la presente sustituido con un grupo tio $-\text{SH}$.

[059] "Sililo" es $-\text{SiR}_3$ donde cada R es alquilo, y los tres grupos R son iguales o diferentes. "Sililoxi" es $-\text{OSiR}_3$ donde cada R es alquilo, y los tres grupos R son iguales o diferentes.

[060] "Sulfato" es $-\text{O-S(O)}_2-\text{OH}$ o su forma de sal.

[061] "Sulfamoilo" es $-\text{S(O)}_2-\text{NH}_2$. "N-(alquil)sulfamoilo" es RNH-S(O)_2- ; y "N,N-(alquil)₂sulfamoilo" o "N,N-(dialquil)sulfamoilo" es $\text{R}_2\text{N-S(O)}_2-$, donde los grupos R son alquilo como se define en la presente y son iguales o diferentes. En varias formas de realización, R es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo.

[062] "Sulfonamida" como se lo utiliza en la presente, significa un grupo $\text{Z}^1\text{S(O)}_2\text{NZ}^2-$, como se define en la presente, donde Z^1 es un alquilo, arilo, haloalquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en la presente, y Z^2 es hidrógeno o alquilo. Los ejemplos representativos de sulfonamida incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metansulfonamida, trifluorometansulfonamida, y bencensulfonamida.

[063] "Ácido sulfónico" es $-\text{S(O)}_2-\text{OH}$. "Sulfonato" es su forma de sal.

[064] Cuando cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, fenilo, y similares están "sustituidos", significa que existe uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno sobre el

anillo respectivo. Los sustituyentes se seleccionan entre los definidos en la presente para los grupos R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} . Los anillos "no sustituidos" no tienen sustituyentes distintos de hidrógeno.

[065] En algunas instancias, se indica la cantidad de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, o cicloalquilo) con el prefijo " C_x-C_y ", donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, " C_1-C_6 -alquilo" hace referencia a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Como ilustración adicional, C_3-C_6 -cicloalquilo significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono del anillo.

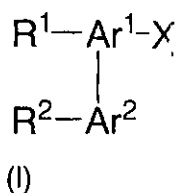
[066] Cuando los ligandos descritos en la presente tienen centros quirales, la divulgación incluye la mezcla racémica así como también los isómeros ópticos aislados, incluyendo enantiómeros y diastereómeros.

[067] Los grupos R se nombran de manera equivalente con y sin subíndices o superíndices. De este modo, R_1 es lo mismo que R_1 y R^1 , R_{10} es lo mismo que R_{10} y R^{10} , Q_1 es lo mismo que Q_1 y Q^{10} , y similares. La designación " R " se usa en diversos lugares de diversas formas. Salvo que el contexto lo requiera, no existe la intención de que todos los grupos R sean iguales.

Ligandos

Fórmula (I) –Fosfaciclos biarilo

[068] En una forma de realización, los ligandos para sistemas catalizadores con metales de transición se seleccionan entre los de fórmula general (I),



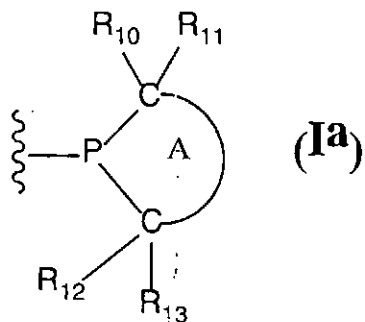
donde X es un anillo heterocíclico que contiene fósforo.

[069] Ar^1 y Ar^2 son en forma independiente entre sí arilo o heteroarilo, y Ar^1 y Ar^2 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R^1 y R^2 , respectivamente. Ar^1 y Ar^2 en forma independiente están sustituidos con R^1 y R^2 , respectivamente, cualquier cantidad de veces dependiendo, por ejemplo, de la estabilidad y las reglas de valencia.

[070] R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halo; alquilo; alquenoilo; alquinoilo; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroariloxi; arilamino; heteroarilamino;

alquilamino; dialquilamino; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; hidroxialcoxi; alcoxiálquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamoniálquilo; $L^1-C(O)-OR^1$, $L^1-P(O)-(OR^1)_2$, o $L^1-S(O)_2-OR^1$, donde L^1 es una unión o alquileno, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L^2-O-C(O)-R^2$, donde L^2 es una unión o alquileno, y R^2 es alquilo o hidroxialquilo; $L^3-C(O)-NR^3R^4$, donde L^3 es una unión o alquileno, y R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; $L^4-NR^5-C(O)-R^6$, donde L^4 es una unión o alquileno, R^5 es hidrógeno o alquilo, y R^6 es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; sulfato; alquiltio; y tioalquilo; o un R^1 y un R^2 se unen para formar un alquileno o $-O-(CH_2)_m-O-$, donde m es 1, 2, 3 o 4. R^1 y R^2 pueden ser sustituyentes opcionales que no interfieren con la acción catalítica de los ligandos cuando se utilizan en una composición catalizadora en combinación con compuestos de metales de transición.

[071] En algunas formas de realización, X es un anillo heterocíclico que contiene fósforo de Fórmula (Ia).



[072] En los ligandos donde X es un anillo heterocíclico que contiene fósforo de fórmula (Ia), un heterociclo con fósforo marcado como anillo **A** (un "fosfaciclo") está unido a través de un átomo de fósforo a un anillo aromático sustituido que a su vez está sustituido con otro anillo aromático en un átomo de carbono adyacente o en posición orto con respecto al fosfaciclo. El fosfaciclo contiene tres o más átomos del anillo incluyendo un átomo de fósforo y dos carbonos del anillo unidos directamente al átomo de fósforo. El Anillo A es un anillo heterocíclico con fósforo monocíclico, un anillo heterocíclico bicíclico, o un anillo heterocíclico tricíclico, y donde el anillo **A** incluye 0 a 9 átomos del anillo

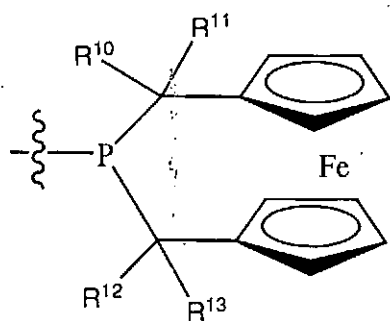
seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre además del fósforo y 2 átomos de carbono del anillo de fórmula (Ia). Los dos carbonos del anillo unidos al átomo de fósforo a su vez se unen a los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} a través de un átomo de carbono. Es decir, los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} están unidos al fosfaciclo a través de un átomo de carbono de los sustituyentes respectivos. El fosfaciclo también contiene opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno; alcoxi; alcoxialquilo; alquilo; alquilamino; alquiltio; alquinilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; arilalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; dialquilamino; halo; haloalquilo; fluoroalquilo; C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxi; hidroxialquilo; oxo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; $L^1-C(O)-OR^{1'}$, $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$, o $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$, donde L^1 es una unión o alqueno, y $R^{1'}$ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; $L^2-O-C(O)-R^{2'}$, donde L^2 es una unión o alqueno, y $R^{2'}$ es alquilo o hidroxialquilo; $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$, donde L^3 es una unión o alqueno, y $R^{3'}$ y $R^{4'}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$, donde L^4 es una unión o alqueno, $R^{5'}$ es hidrógeno o alquilo, y $R^{6'}$ es alquilo o hidroxialquilo; y $L^7-NR^{8'}-S(O)_2-R^{9'}$, donde L^7 es una unión o alqueno, $R^{8'}$ es hidrógeno o alquilo, y $R^{9'}$ es alquilo o hidroxialquilo.

[073] En varias formas de realización, el anillo (el "fosfaciclo") es un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que no contiene heteroátomos en el anillo excepto el átomo de P mostrado en la Fórmula (Ia). El fosfaciclo puede ser un único anillo que no contiene átomos en puente, o puede ser un anillo policíclico como por ejemplo un anillo bicíclico o tricíclico que contiene átomos en puente.

[074] Con respecto a R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} en las fórmulas (Ia) y (Ib), R^{10} o R^{11} junto con R^{12} o R^{13} forman un anillo; o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico y/o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico; o uno o más de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} forman un anillo junto con un sustituyente del anillo del anillo A.

[075] Si alguno de los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} no forma un anillo, dichos sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; $L^{13}-C(O)-OR^{14}$, $L^{13}-P(O)-(OR^{14})_2$, o $L^{13}-S(O)_2-OR^{14}$, donde L^{13} es una unión o alquileo, y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L^{15}-O-C(O)-R^{16}$, donde L^{15} es alquileo y R^{16} es alquilo o hidroxialquilo; $L^{17}-C(O)-NR^{18}R^{19}$, donde L^{17} es una unión o alquileo, y R^{18} y R^{19} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; y $L^{20}-NR^{21}-C(O)-R^{22}$, donde L^{20} es alquileo, R^{21} es hidrógeno o alquilo, y R^{22} es alquilo o hidroxialquilo.

[076] En otra forma de realización, X es un anillo heterocíclico que contiene fósforo de Fórmula (Ib).

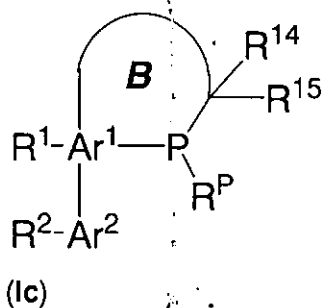


(Ib)

[077] En estos ligandos, el fosfaciclo está unido a través de un átomo de fósforo a un anillo aromático sustituido que a su vez está sustituido con otro anillo aromático en un átomo de carbono adyacente o en posición orto con respecto al fosfaciclo. El fosfaciclo contiene una unidad ferrocenilo además de un átomo de fósforo y dos carbonos del anillo unidos directamente al átomo de fósforo. Los dos carbonos del anillo unidos al átomo de fósforo a su vez se unen a los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} a través de un átomo de carbono. Es decir, los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} están unidos al fosfaciclo a través de un átomo de carbono de los sustituyentes respectivos. R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} son como se describe precedentemente.

[078] En una forma de realización adicional, X está fusionado a Ar^1 para dar un

compuesto de fórmula (Ic):



donde el anillo **B** es un anillo heterocíclico con fósforo (fosfaciclo) con 0 a 5 átomos del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre además del fósforo y átomo de carbono del anillo de fórmula (Ic). El fosfaciclo también contiene opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno; alcoxi; alcoxialquilo; alquilo; alquilamino; alquiltio; alquinilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; arilalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; dialquilamino; halo; haloalquilo; fluoroalquilo; C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; oxo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; $L^1-C(O)-OR^1$, $L^1-P(O)-(OR^1)_2$, o $L^1-S(O)_2-OR^1$, donde L^1 es una unión o alqueno, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; $L^2-O-C(O)-R^2$, donde L^2 es una unión o alqueno, y R^2 es alquilo o hidroxialquilo; $L^3-C(O)-NR^3R^4$, donde L^3 es una unión o alqueno, y R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; $L^4-NR^5-C(O)-R^6$, donde L^4 es una unión o alqueno, R^5 es hidrógeno o alquilo, y R^6 es alquilo o hidroxialquilo; y $L^7-NR^8-S(O)_2-R^9$, donde L^7 es una unión o alqueno, R^8 es hidrógeno o alquilo, y R^9 es alquilo o hidroxialquilo.

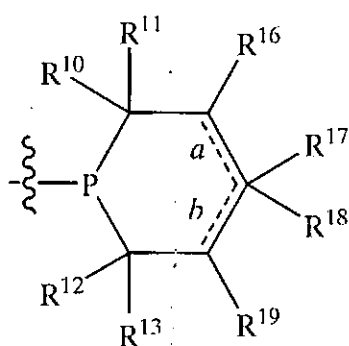
[079] Y con respecto a R^{14} y R^{15} , R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico; o uno o más de R^{14} y R^{15} forman un anillo junto con un sustituyente del anillo del anillo **B**.

[080] Si alguno de los sustituyentes R^{14} y R^{15} no forma un anillo, dichos

sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C₅₋₆ heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; L¹³-C(O)-OR¹⁴, L¹³-P(O)-(OR¹⁴)₂, o L¹³-S(O)₂-OR¹⁴ donde L¹³ es una unión o alquileo, y R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; L¹⁵-O-C(O)-R¹⁶ donde L¹⁵ es alquileo, y R¹⁶ es alquilo o hidroxialquilo; L¹⁷-C(O)-NR¹⁸R¹⁹, donde L¹⁷ es una unión o alquileo y R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; y L²⁰-NR²¹-C(O)-R²², donde L²⁰ es alquileo, R²¹ es hidrógeno o alquilo, y R²² es alquilo o hidroxialquilo.

[081] R^P es un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; de no ser así, R^P se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo, alquenileo, alquinileo, o -(CR⁴¹R⁴²-O)_q- donde un extremo se une al átomo de fósforo del fosfaciclo y el otro extremose une a un átomo del anillo **B**, donde R⁴¹ y R⁴² son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo, y donde q es 1 o 2. Es decir, cuando R^P es alquileo, alquenileo, alquinileo, o -(CR⁴¹R⁴²-O)_q-, R^P es un grupo puente entre el átomo de fósforo del fosfaciclo y otro átomo del anillo del anillo **B**.

[082] En otras formas de realización, el fosfaciclo X está representado por la fórmula (Id):



(Id)

donde los grupos R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ son como se describe precedentemente para la fórmula (Ia). En este caso el fosfaciclo es un anillo de seis miembros donde los enlaces *a* y *b* son enlaces simples o dobles donde *a* y *b* no son simultáneamente enlaces dobles.

== representa una unión que es una unión simple o doble.

[083] En los fosfaciclos de fórmula (Id), uno o más de los sustituyentes R^{16} , R^{17} , R^{18} , y R^{19} opcionalmente puede formar un anillo con sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} , o R^{13} . Si el sustituyente respectivo no forma dicho anillo, se aplica lo siguiente en formas de realización ilustrativas: R^{16} y R^{19} se seleccionan en forma independiente entre H, halo, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, alquenilo, y alcoxi; y R^{17} y R^{18} juntos forman un carbonilo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; o un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos.

[084] Además, el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo con el cual está sustituido el enlace doble exocíclico, así como también el anillo espiro exocíclico opcionalmente formado por R^{17} y R^{18} juntos a su vez puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes que no interfieran de forma inaceptable con la acción catalítica del ligando respectivo cuando se lo utiliza en combinación con compuestos de metales de transición. En varias formas de realización, estos sustituyentes opcionales se seleccionan entre los usados para los grupos R^1 y R^2 en las formas de realización no limitantes.

[085] Cuando R^{17} y R^{18} no son un carbonilo o enlace doble exocíclico o anillo espiro como se describe precedentemente, en otras formas de realización no limitantes se seleccionan en forma independiente entre unidades que no interfieran de forma inaceptable con la acción catalítica del ligando respectivo cuando se lo utiliza en combinación con compuestos de metales de transición. En formas de realización particulares, R^{17} y R^{18} se seleccionan en forma independiente entre:

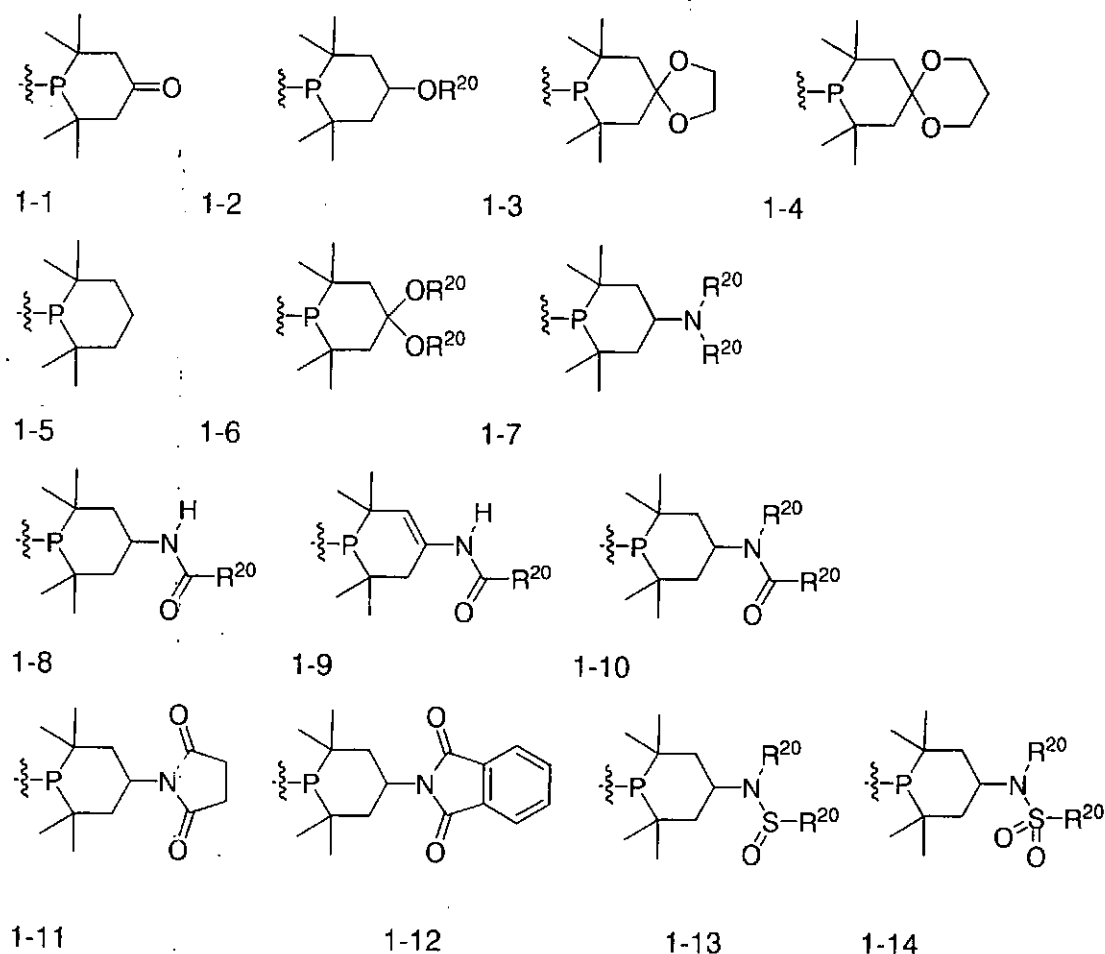
hidrógeno; halo; fluoro; alquilo; alquenilo; alquinilo; haloalquilo; fluoroalquilo; alquilo; *N*-alquilamino; *N,N*-dialquilamino; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C_{5-6} heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; arilalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; $L^1-C(O)-OR^1$, $L^1-P(O)-(OR^1)_2$, o $L^1-S(O)_2-OR^1$, donde L^1 es una unión o alquileo, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

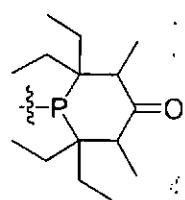
hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo $L^2-O-C(O)-R^2$, donde L^2 es una unión o alquileo, y R^2 es alquilo o hidroxialquilo; $L^3-C(O)-NR^3R^4$, donde L^3 es una unión o alquileo, R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; $L^4-NR^5-C(O)-R^6$, donde L^4 es una unión o alquileo, y R^5 es hidrógeno o alquilo, R^6 es alquilo o hidroxialquilo; y alquiltio;

[086] En varias formas de realización, incluyendo las que se han descrito, R^{16} y R^{19} son hidrógeno.

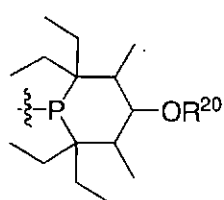
[087] Los fosfaciclos de fórmula (Id) ilustrativos se muestran en la Tabla 1. Algunos tienen enlaces dobles exocíclicos sustituidos o no sustituidos, algunos tienen anillos espiro, y algunos ilustran sustituciones para R^{17} y R^{18} . También se ilustran anillos policíclicos con átomos en puente. Los sustituyentes de fosfaciclo de la Tabla 1 están basados en anillos fosfaciclo de 6 miembros. Algunos tienen centros quirales; estos incluyen, por ejemplo, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-36, 1-42, 1-43, y 1-44.

Tabla 1. Anillos fosfaciclo de 6 miembros

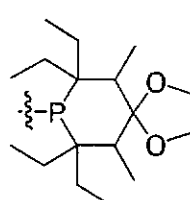




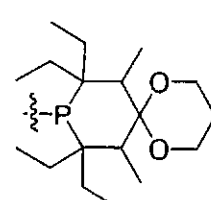
1-15



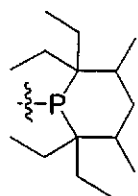
1-16



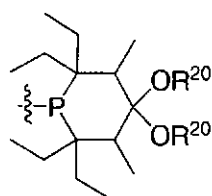
1-17



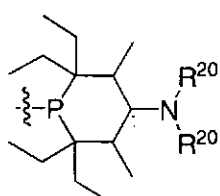
1-18



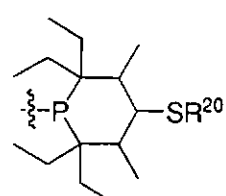
1-19



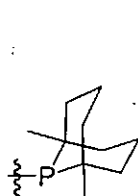
1-20



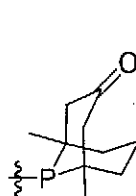
1-21



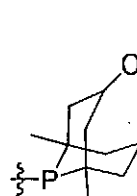
1-22



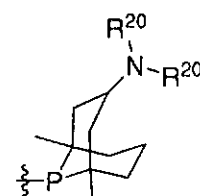
1-23



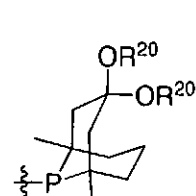
1-24



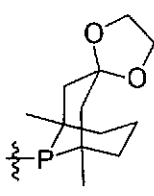
1-25



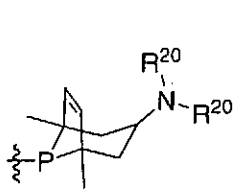
1-26



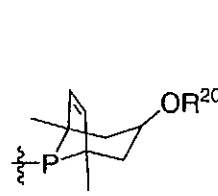
1-27



1-28



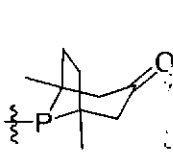
1-29



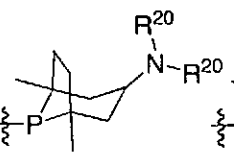
1-30



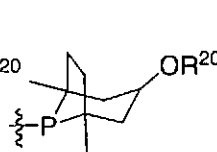
1-31



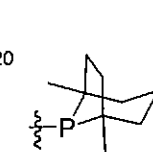
1-32



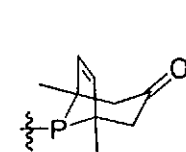
1-33



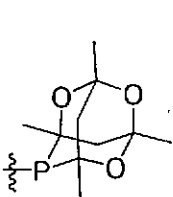
1-34



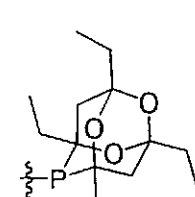
1-35



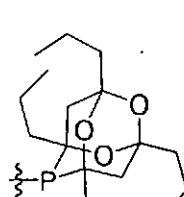
1-36



1-37



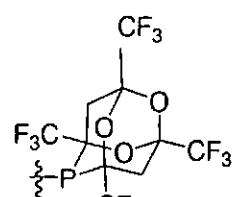
1-38



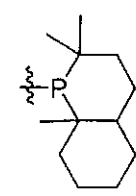
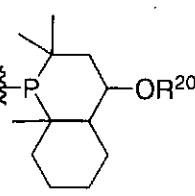
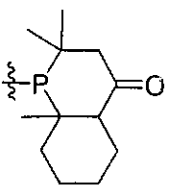
1-39



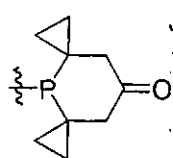
1-40



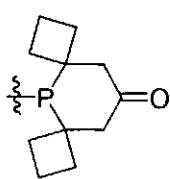
1-41



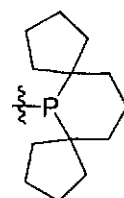
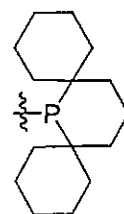
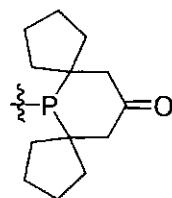
1-42



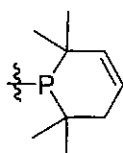
1-43



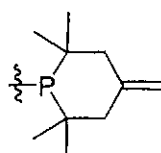
1-44



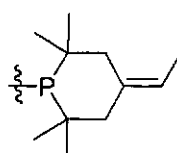
1-45



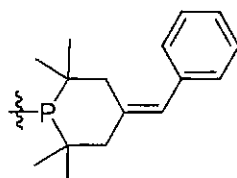
1-46



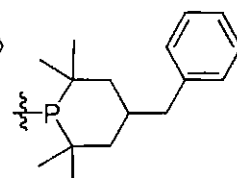
1-47



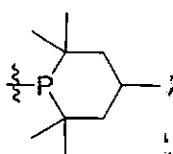
1-48



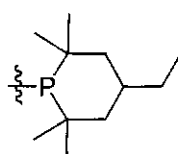
1-49



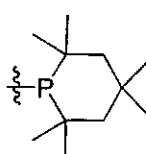
1-50



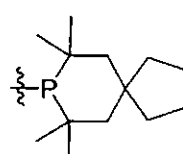
1-51



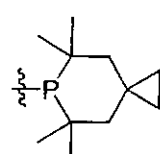
1-52



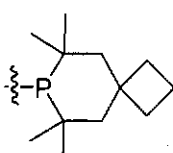
1-53



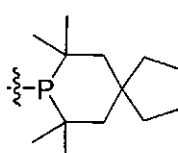
1-54



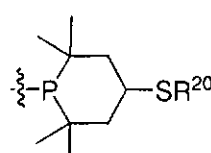
1-55



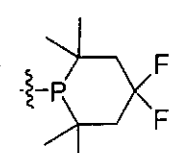
1-56



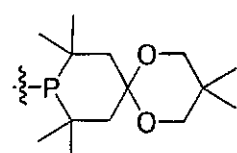
1-57



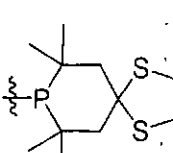
1-58



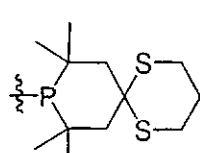
1-59



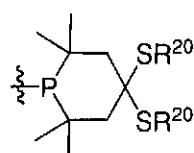
1-60



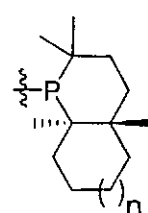
1-61



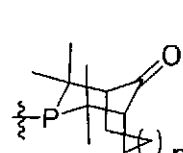
1-62



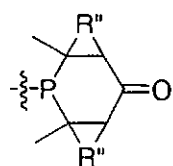
1-63



1-64



1-65



1-66



1-67



1-68



1-69, y



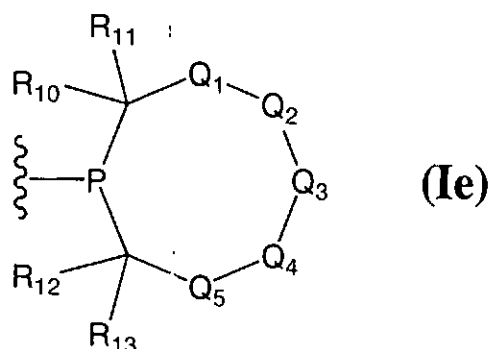
1-70

o una sal de los mismos, donde R'' se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, NR²⁰, y C(R²⁰)₂;

R²⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde el

arilo, heteroarilo, arilo de arilalquilo y heteroarilo de heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; y n es 0, 1, o 2.

[088] Otros fosfaciclos X se basan en anillos distintos de anillos de 6 miembros. Dichos fosfaciclos están incluidos en los representados por la fórmula (Ie):



[089] En la fórmula (Ie), al menos uno de Q1, Q2, Q3, Q4, y Q5 no es una unión, de manera tal que fosfaciclo tiene al menos cuatro miembros. Además,

Q¹ es una unión, -O-, -S-, -N(R²¹)-, =C(R²²)-, o -C(R²³)(R²⁴)-;

Q² es una unión, -O-, -S-, -N(R²⁵)-, =C(R²⁶)-, o -C(R²⁷)(R²⁸)-;

Q³ es una unión, -O-, -S-, -N(R²⁹)-, =C(R³⁰)-, o -C(R³²)(R³⁰)-;

Q⁴ es una unión, -O-, -S-, -N(R³³)-, =C(R³⁴)-, o -C(R³⁵)(R³⁶)-; y

Q⁵ es una unión, -O-, -S-, -N(R³⁷)-, =C(R³⁸)-, o -C(R³⁹)(R⁴⁰)-;

donde R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, y R²¹ a través de R⁴⁰ son sustituyentes del anillo.

[090] En varias formas de realización, uno o más de los sustituyentes del anillo R²¹ a través de R⁴⁰ forman un anillo con otro sustituyente del anillo. Si no forman un anillo, en algunas formas de realización los sustituyentes del anillo R²¹ a través de R⁴⁰ se seleccionan en forma independiente entre H, halo, fluoro, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, *N*-alquilamino, *N,N*-dialquilamino, *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, C₅₋₆ heteroarilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; L¹-C(O)-OR^{1'}, L¹-P(O)-(OR^{1'})₂, o L¹-S(O)₂-OR^{1'} donde R^{1'} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo y L¹ es una unión o alquileo; L²-O-C(O)-R^{2'} donde R^{2'} es alquilo o hidroxialquilo y L² es una unión o alquileo; L³-C(O)-NR^{3'}R^{4'} donde R^{3'} y R^{4'} se seleccionan en forma independiente entre H, alquilo, y hidroxialquilo y donde L³ es una unión o alquileo; L⁴-NR^{5'}-C(O)-R^{6'} donde R^{5'} se selecciona entre H y alquilo, R^{6'} se selecciona entre alquilo y hidroxialquilo, y L⁴ es una unión o alquileo; y alquilitio.

[091] De manera alternativa, dos sustituyentes del anillo sobre el mismo átomo

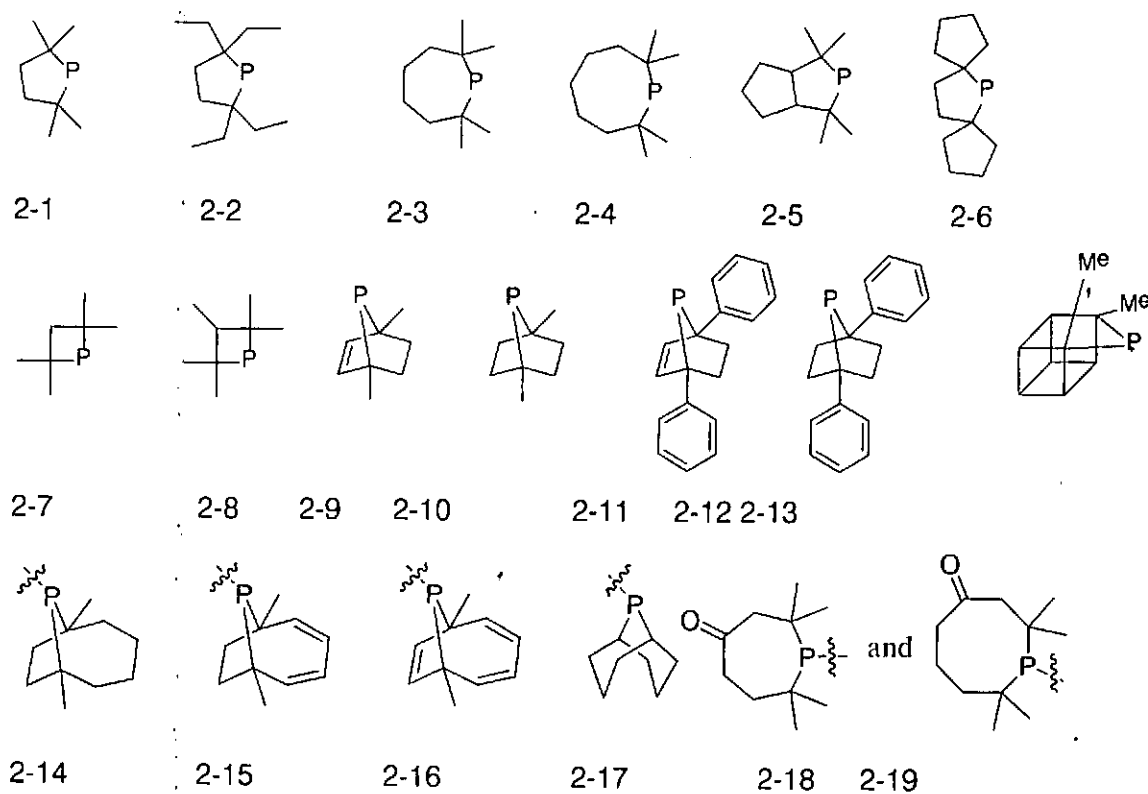
del anillo Q1, Q2, Q3, Q4, o Q5 juntos forman un carbonilo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; o un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos del anillo. Los sustituyentes opcionales sobre el enlace doble exocíclico o anillo espiro se seleccionan entre los usados para los grupos R^1 y R^2 , en formas de realización no limitantes

[092] En varias formas de realización de fórmula (I), el fosfaciclo X de fórmula (Ie) es un anillo de 4 miembros, 5 miembros, 7 miembros u 8 miembros, que opcionalmente contiene un puente para formar un anillo policíclico.

[093] En algunas formas de realización de ligandos que incorporan un grupo X de fórmula (Ie) en la estructura del biarilo sustituido de fórmula (I), los grupos R^1 y R^2 se seleccionan entre H, alquilo, y alcoxi y R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} se seleccionan entre alquilo, arilo, y heteroarilo, o donde R^{10} o R^{11} junto con R^{12} o R^{13} forman un anillo.

[094] Los ejemplos no limitantes de fosfaciclos de fórmula (Ie) se ilustran en la Tabla 2.

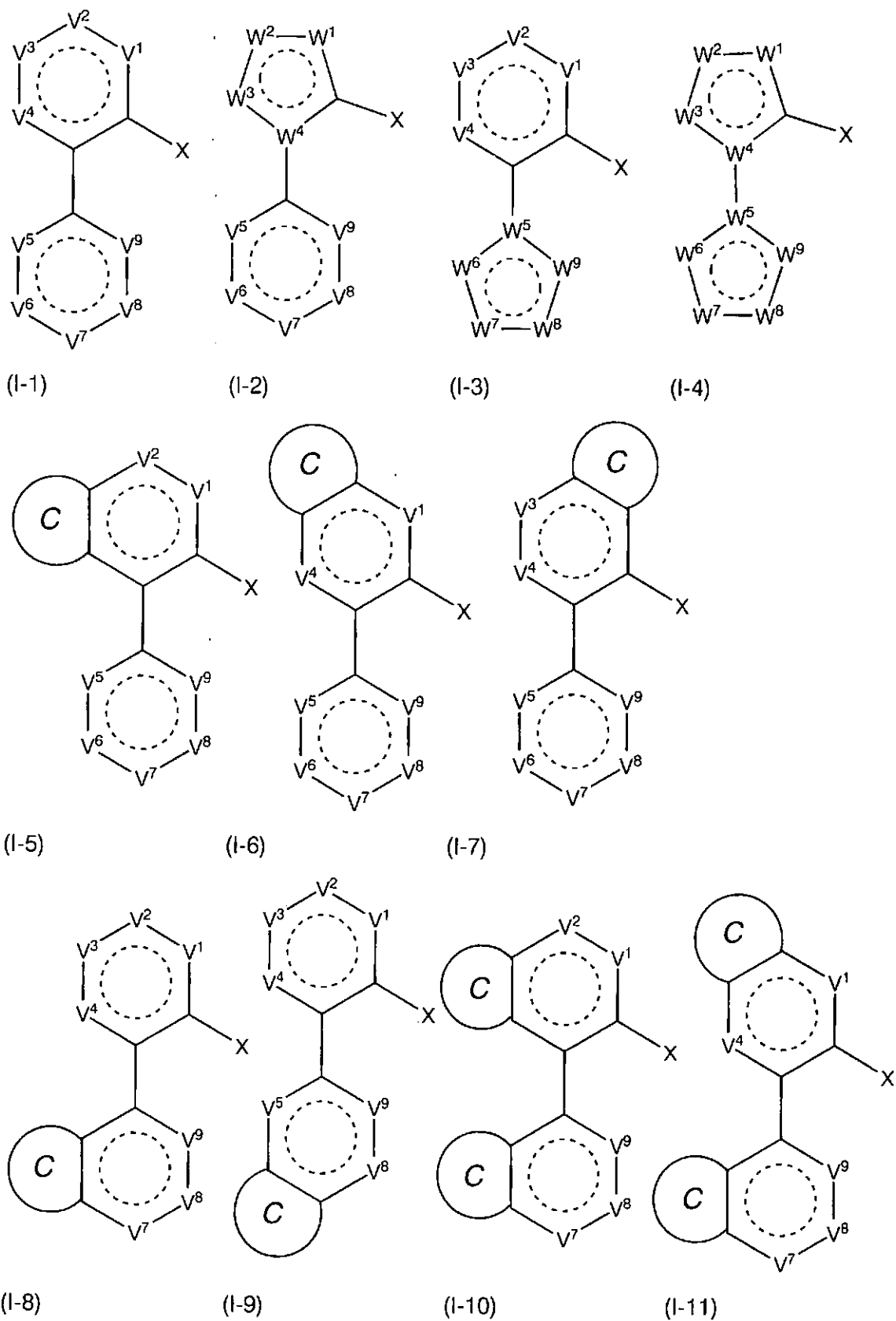
Tabla 2. Fosfaciclos de 4, 5, 7 y 8 miembros.

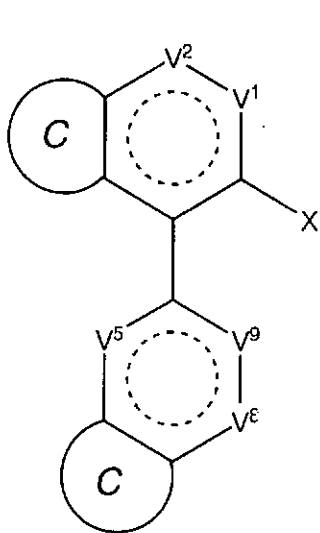


[095] En varias formas de realización, los fosfaciclos de fórmula (Ia), (Id), y (Ie), incluyendo las especies particulares mostradas en las Tablas 1 y 2, están sustituidos con un grupo X en el grupo Ar^1 - Ar^2 de fórmula (I), donde los grupos R^1 y R^2 son hidrógeno o un sustituyente distinto de hidrógeno. Los patrones de sustitución ilustrativos sobre el

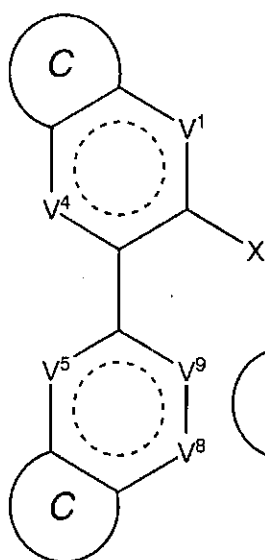
grupo Ar^1 - Ar^2 se dan en las fórmulas (I-1)-(I-42) en la Tabla 3, donde R^1 y R^2 son como se definen en la presente.

Tabla 3.

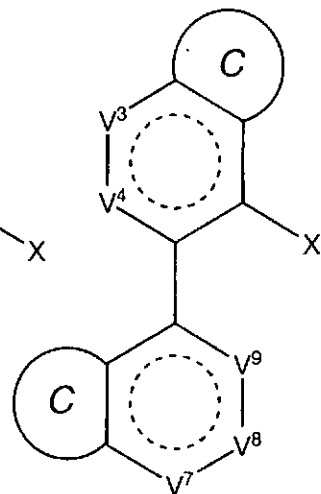




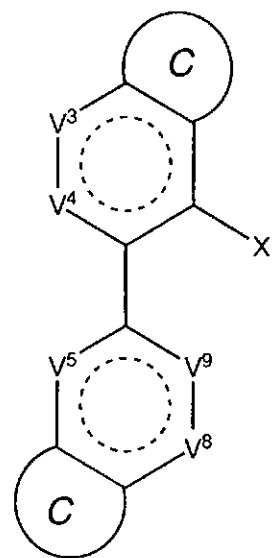
(I-12)



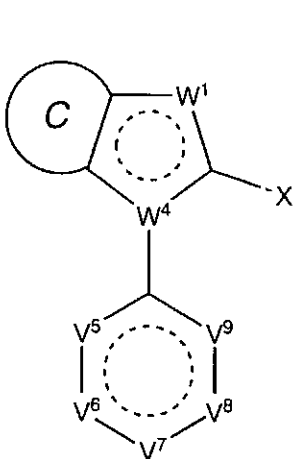
(1-13)



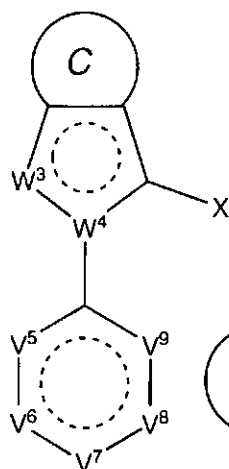
(1-14)



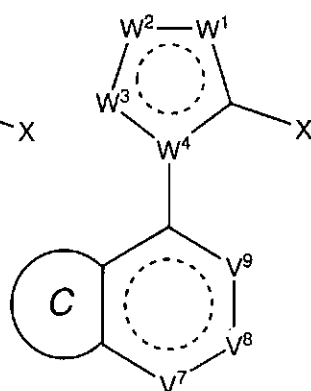
(I-15)



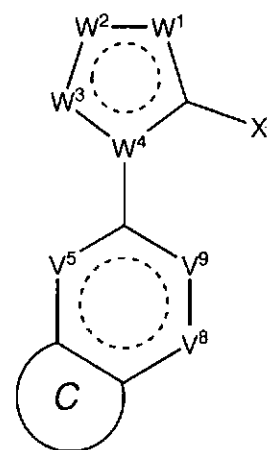
(1-16)



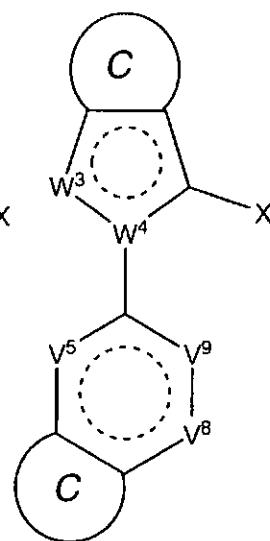
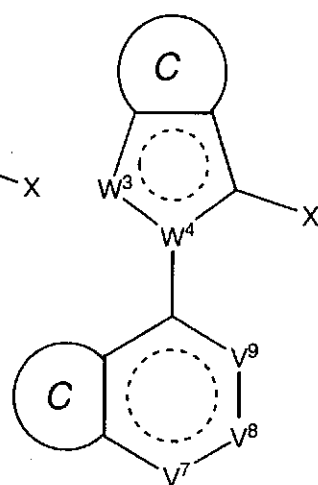
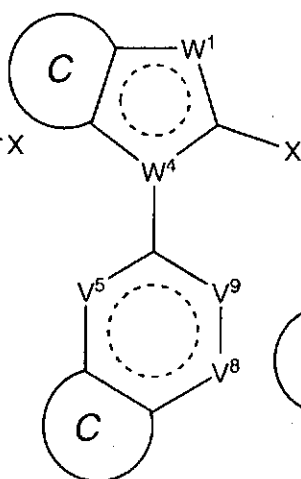
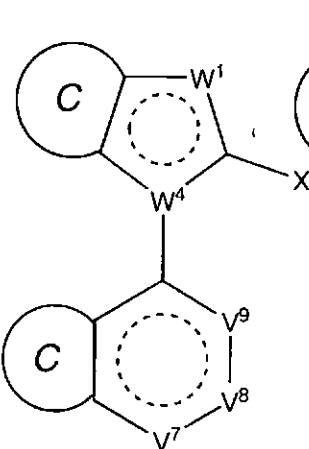
(1-17)

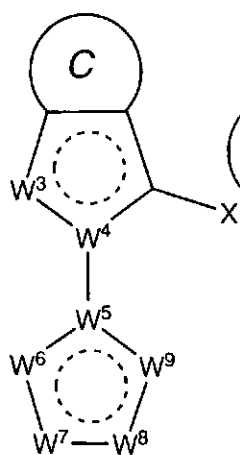


(I-18)

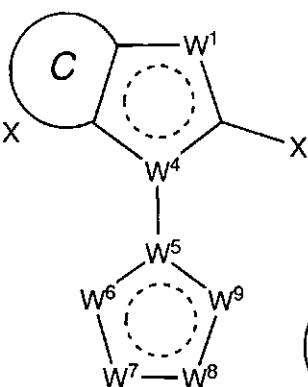


(i-19)

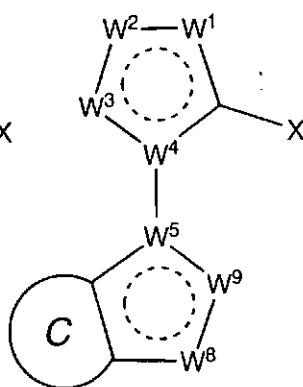




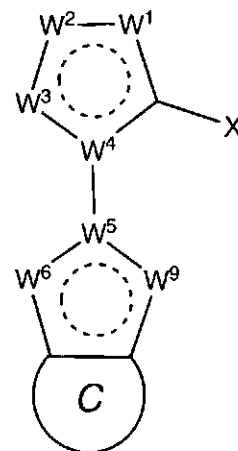
(I-35)



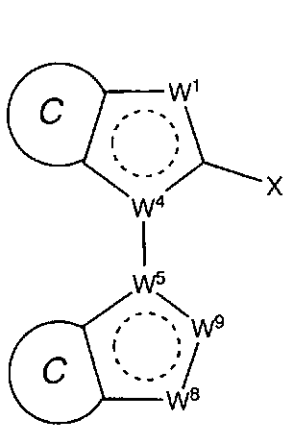
(I-36)



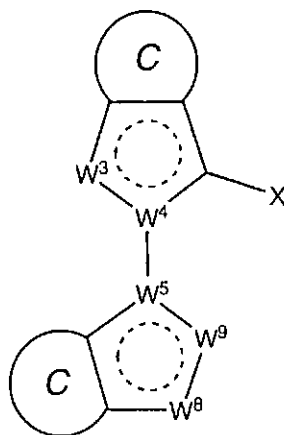
(I-37)



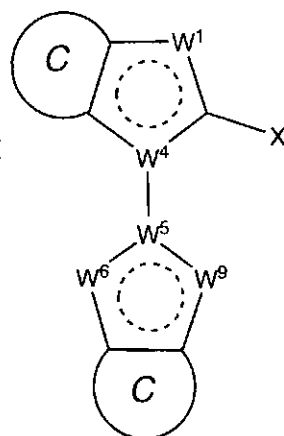
(I-38)



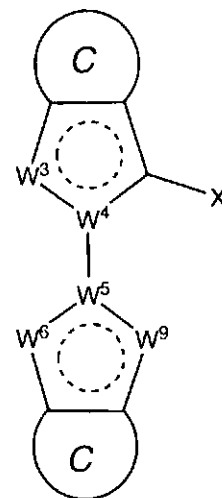
(I-39)



(I-40)



(I-41)



(I-42)

donde X es una fosfina de fórmula (Ia) o (Ib);

V^1 , V^2 , V^3 , y V^4 se seleccionan en forma independiente entre CR^1 o N;

V^5 , V^6 , V^7 , V^8 y V^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^2 o N;

W^1 , W^2 , an W^3 se seleccionan en forma independiente entre CR^1 , NR^1 , N o O;

W^4 es C o N;

W^5 es C o N;

W^6 , W^7 , W^8 y W^9 se seleccionan en forma independiente entre CR^2 , NR^2 , N o O;



indica que el anillo de 5 o 6 miembros que se encuentra adentro es aromático; y el anillo C, en cada caso, es en forma independiente un arilo fusionado o heteroarilo fusionado no sustituido o sustituido con R^1 y R^2 , respectivamente, cualquier cantidad de veces dependiendo, por ejemplo, de la estabilidad y las reglas de valencia.

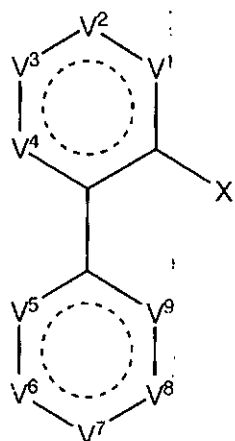
[096] En formas de realización particulares, los grupos R^1 y R^2 sustituidos como se muestra en cada una de las Fórmulas (I-1)-(I-42) se seleccionan entre alquilo, alcoxi, dialquilamino, haloalquilo, fluoroalquilo, y fenilo. En varias formas de realización, los grupos alquilo son C_1 - C_3 alquilo, los grupos alcoxi son C_1 - C_3 alcoxi, y los grupos haloalquilo y fluoroalquilo también se basan en grupos C_1 - C_3 alquilo. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, e isopropilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi e isopropoxi. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo. Los ejemplos de dialquilamino incluyen dimetilamino.

[097] Los subgéneros descritos por combinación de las fórmulas de sustitución de Ar^1 - Ar^2 (I-1)-(I-42) y las fórmulas de fosfaciclo Ia, Id, y le se designan por razones de conveniencia refiriéndose a ambas fórmulas en el nombre subgenérico. Así, por ejemplo, además de las fórmulas de ligando genéricas que se han descrito, un subgénero (I-2)-(1-5) indicaría que el patrón de sustitución es el de la fórmula (I-2) y el fosfaciclo es el de fórmula genérica 1-5. Como ilustración adicional, un subgénero mencionado como (I-4)-(1-3) estaría basado en el patrón de sustitución de la fórmula (I-4) y el fosfaciclo de fórmula (1-3), y así sucesivamente de acuerdo con el patrón descrito. De esta manera se describe un total de 3649 estructuras subgenéricas combinando cada una de las Fórmulas (I-1)-(I-42) con cada una de las Fórmulas Ia, Id, y le en cada caso.

[098] Las estructuras subgenéricas para los ligandos fosfaciclo específicos se designan por razones de conveniencia refiriéndose a la unidad biarilo del ligando ilustrado en la Tabla 3, (I-1), primero, luego se designa el fosfaciclo en la Tabla 1 o Tabla 2. Así, por ejemplo, una especie o subgénero incluyendo el biarilo de fórmula (I-3) sustituido adicionalmente con el fosfaciclo número (2-3) de la Tabla 2 sería (I-3)-(2-3).

[099] De este modo, en varias formas de realización los ligandos adecuados se seleccionan entre los de cualquiera de las fórmulas (I-1)-(I-42), donde X se selecciona entre cualquiera de los fosfaciclos genéricos de las fórmulas Ia, Id, o le, o se selecciona entre cualquiera de los fosfaciclos específicos mostrados en la Tabla 1 o Tabla 2. En estas formas de realización, los grupos R^1 y R^2 se seleccionan entre los que se han descrito para la fórmula (I). En varias formas de realización, los ligandos de este párrafo se definen adicionalmente seleccionando los grupos R^1 y R^2 entre alquilo, alcoxi, haloalquilo (incluyendo fluoroalquilo tal como trifluorometilo), y dialquilamino. En varias formas de realización, los grupos alquilo son C_1 - C_3 alquilo, los grupos alcoxi son C_1 - C_3 alcoxi, y los grupos haloalquilo y fluoroalquilo también se basan en grupos C_1 - C_3 alquilo. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, e isopropilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi e isopropoxi. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo. Los ejemplos del grupo dialquilamino incluyen dimetilamino.

[0100] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-1),



(I-1)

o una sal del mismo, donde

V^1 y V^4 son CR^1 , donde R^1 es en forma independiente, en cada caso, hidrógeno o alcoxi;

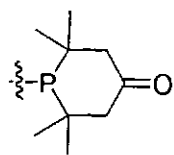
V^2 y V^3 son CR^1 , donde R^1 es en forma independiente, en cada caso, hidrógeno o alcoxi;

V^5 y V^9 son CR^2 , donde R^2 es en forma independiente, en cada caso, hidrógeno, alcoxi, alquilo, o dialquilamino;

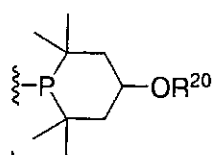
V^6 y V^8 son CR^2 , donde R^2 es en forma independiente, en cada caso, hidrógeno o alcoxi;

V^7 es CR^2 , donde R^2 es hidrógeno o alquilo; y

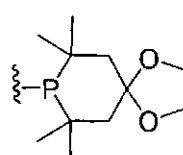
X se selecciona entre el grupo que consiste en 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, y 1-64.



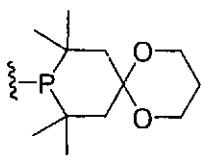
1-1



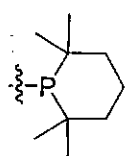
1-2



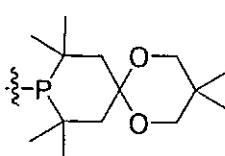
1-3



1-4



1-5



1-64

[0101] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinano;

2,2,6,6-tetraetil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona;

- 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ol;
- 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;
- 8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano;
- 3,3,8,8,10,10-hexametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano;
- 1-(2'-(dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(2',6'-bis(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(2'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona;
- 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona;
- 1-(3',5'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 1-(4'-tert-butilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;
- 6-metoxi-*N,N*-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina;
- N*²,*N*²,*N*⁶,*N*⁶-tetrametil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2,6-diamina;
- 8-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;
- 8-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;
- N,N*-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina;
- 8-(bifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;
- 8-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;
- 8-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;
- 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;

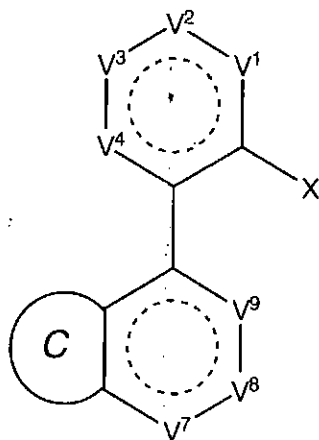
7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;

8-(3',5'-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano;

8-(4'-*tert*-butilbifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; y

2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinano.

[0102] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-8),



(I-8)

o una sal del mismo, donde

V¹ y V² son cada uno CR¹, donde R¹ es, en cada caso, hidrógeno;

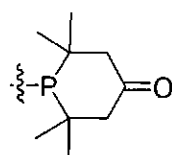
V³ y V⁴ se seleccionan en forma independiente entre CR¹ o N;

V⁷ y V⁸ son cada uno CR², donde R² es, en cada caso, hidrógeno;

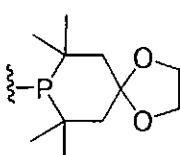
V⁹ es CR², donde R² es hidrógeno;

el anillo C en cada caso es un fenilo fusionado no sustituido; y

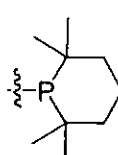
X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas 1-1, 1-3 y 1-5.



1-1



1-3



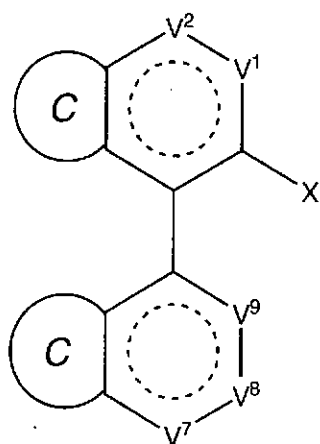
1-5

[0103] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

2,2,6,6-tetrametil-1-(2-(naftalen-1-il)fenil)fosfinan-4-ona; y

7,7,9,9-tetrametil-8-(4-metil-2-(naftalen-1-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano.

[0104] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-10),



(I-10)

o una sal del mismo, donde

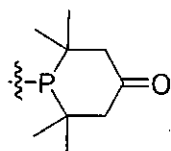
V^1 y V^2 son cada uno CR^1 , donde R^1 es, en cada caso, hidrógeno;

V^7 y V^8 son cada uno CR^2 , donde R^2 es, en cada caso, hidrógeno;

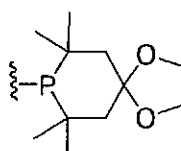
V^9 es CR^2 , donde R^2 es hidrógeno o alcoxi;

el anillo C en cada caso es un fenilo fusionado no sustituido; y

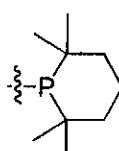
X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas 1-1, 1-3, y 1-5.



1-1



1-3



1-5

[0105] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

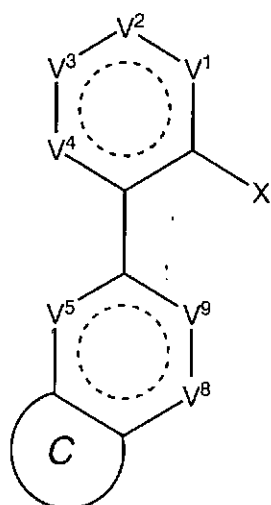
1-(1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;

1-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona;

8-(1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; y

8-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano.

[0106] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-9),



(I-9)

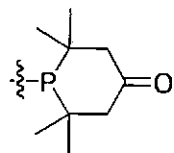
o una sal del mismo, donde

V^1 , V^2 , V^3 , y V^4 son cada uno CR^1 , donde R^1 , en cada caso, es hidrógeno;

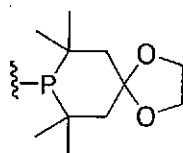
V^5 , V^6 y V^7 son cada uno CR^2 , donde R^2 , en cada caso, es hidrógeno;

el anillo C es un fenilo fusionado no sustituido; y

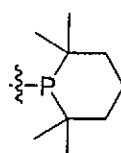
X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas 1-1, 1-3, y 1-5.



1-1



1-3



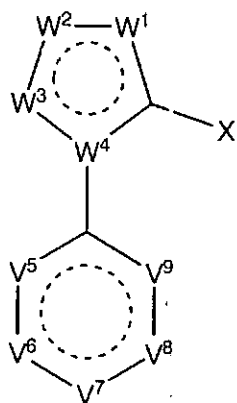
1-5

[0107] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

2,2,6,6-tetrametil-1-(2-(naftalen-2-il)fenil)fosfinan-4-ona; y

7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-2-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano.

[0108] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-2),



(I-2)

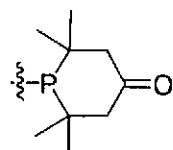
o una sal del mismo, donde

W^1 y W^2 son cada uno CR^1 , donde R^1 , en cada caso, es hidrógeno;

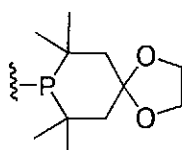
W^3 y W^4 son cada uno N;

V^5 , V^6 , V^7 , V^8 , y V^9 son cada uno CR^2 , donde R^2 , en cada caso, es hidrógeno; y

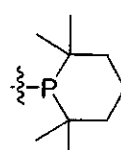
X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas 1-1, 1-3 y 1-5.



1-1



1-3



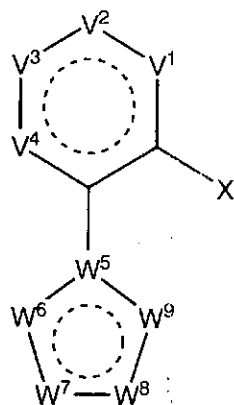
1-5

[0109] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

2,2,6,6-tetrametil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)fosfinan-4-ona; y

1-fenil-5-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)-1*H*-pirazol.

[0110] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-3),



(I-3)

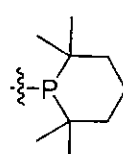
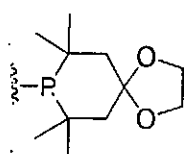
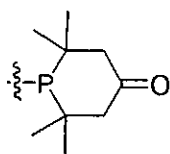
o una sal del mismo, donde

V^1 , V^2 , V^3 y V^4 son cada uno CR^1 , donde R^1 , en cada caso, es hidrógeno;

W^6 , W^7 , W^8 y W^9 son cada uno CR^2 , donde R^2 , en cada caso, es hidrógeno;

W^5 es N; y

X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas 1-1, 1-3 y 1-5.



1-1

1-3

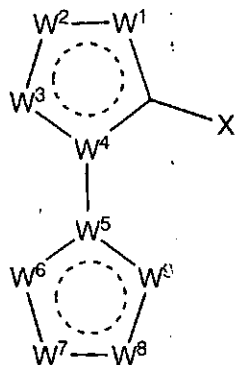
1-5

[0111] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

1-(2-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; y

1-(2-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)fenil)-1*H*-pirrol.

[0112] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-4),



(I-4)

o una sal del mismo, donde

W¹ y W² son cada uno CR¹, donde R¹, en cada caso, es hidrógeno;

W³ y W⁴ son cada uno N;

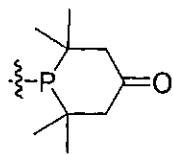
W⁵ es C;

W⁶ y W⁹ son cada uno CR², donde R², en cada caso, es fenilo sustituido o no sustituido;

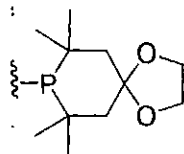
W⁷ es N;

W⁸ es NR², donde R², en cada caso, es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; y

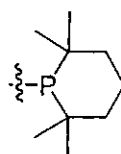
X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas 1-1, 1-3 y 1-5.



1-1



1-3



1-5

[0113] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

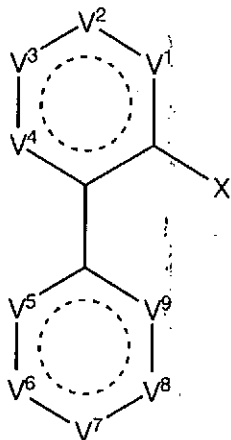
2,2,6,6-Tetrametil-1-(1',3',5'-trifenil-1'*H*-1,4'-bipirazol-5-il)fosfinan-4-ona;

1'1',3',5'-Trifenil-5-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)-1'*H*-

1,4'-bipirazol; y

1',3',5'-Trifenil-5-(2,2,6,6-tetrametilfosfinan-1-il)-1'*H*-1,4'-bipirazol.

[0114] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-1),



(I-1)

o una sal del mismo, donde

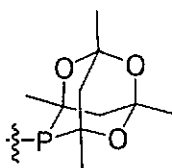
V^1 , V^2 , V^3 y V^4 son cada uno CR^1 , donde R^1 es, en cada caso, hidrógeno;

V^5 y V^9 son CR^2 , donde R^2 es en forma independiente, en cada caso, hidrógeno o alquilo;

V^6 y V^8 son CR^2 , donde R^2 , en cada caso, es hidrógeno;

V^7 es CR^2 , donde R^2 es hidrógeno o alquilo; y

X es una fosfina de fórmula 1-37.



1-37

[0115] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

1,3,5,7-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano; y

8-(bifenil-2-il)-1,3,5,7-tetrametil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

[0116] En una forma de realización, el ligando fosfina es (I-1), o una sal del mismo, donde

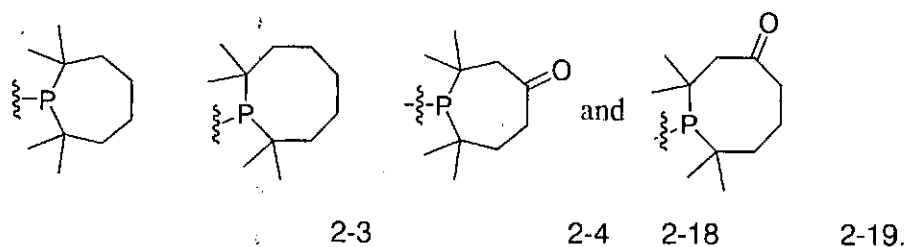
V^1 , V^2 , V^3 y V^4 son cada uno CR^1 , donde R^1 es, en cada caso, hidrógeno;

V^5 y V^9 son CR^2 , donde R^2 es en forma independiente, en cada caso, hidrógeno o alquilo;

V^6 y V^8 son CR^2 , donde R^2 , en cada caso, es hidrógeno;

V^7 es CR^2 , donde R^2 es hidrógeno o alquilo; y

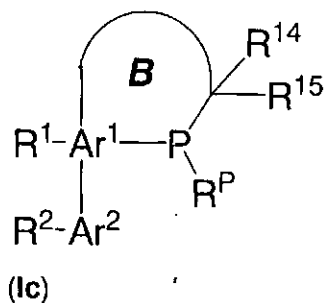
X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas 2-3, 2-4, 2-18, y 2-19



[0117] Las formas de realización específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), como por ejemplo:

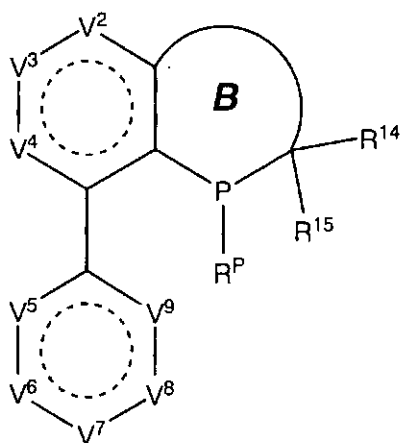
- 1-(bifenil-2-il)-2,2,7,7-tetrametilfosfepan-4-ona;
- 1-(bifenil-2-il)-2,2,7,7-tetrametilfosfepano;
- 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepan-4-ona;
- 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepano;
- 2,2,8,8-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfocan-4-ona; y
- 2,2,8,8-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfocano.

[0118] En otra forma de realización, los ligandos se seleccionan entre los de fórmula (Ic), donde un anillo fosfacíclico está fusionado al anillo Ar^1 (superior) sustituido adicionalmente con R^1 ,



donde Ar^1 , Ar^2 , R^2 , R^{14} , R^{15} y R^P son como se definen precedentemente. El anillo B contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos además del fósforo unido al anillo Ar^1 superior.

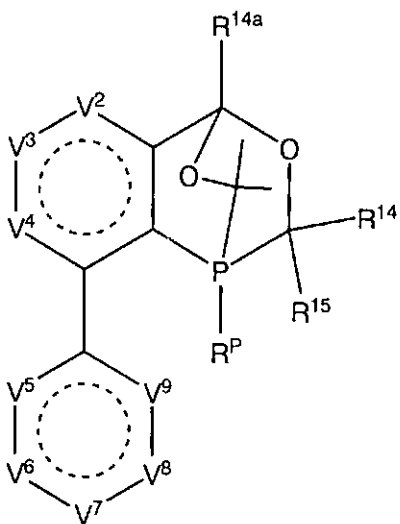
[0119] En una forma de realización, los ligandos se representan con la fórmula (Ic-1):



(Ic-1)

donde V¹ a V⁹ son como se definen precedentemente.

[0120] En una forma de realización adicional, los ligandos fosfina se representan con la fórmula (Ic-1a),



(Ic-1a)

donde, R^{14a} es alqueno; alcoxi; alcoxialquilo; alquilo; *N*-alquilamino; alquiltio; alquinilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; *N,N,N*-trialquilamonioalquilo; arilalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; dialquilamino; halo; haloalquilo; fluoroalquilo; C₅₋₆ heteroarilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; hidroxilo; hidroxialquilo; fenilo sustituido o no sustituido; L¹-C(O)-OR^{1'}, L¹-P(O)-(OR^{1'})₂, o L¹-S(O)₂-OR^{1'} donde R^{1'} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo y L¹ es una unión o alquileo; L²-O-C(O)-R^{2'} donde R^{2'} es alquilo o hidroxialquilo y L² es una unión o alquileo; L³-C(O)-NR^{3'}R^{4'} donde R^{3'} y R^{4'} se seleccionan en forma independiente entre H, alquilo, y hidroxialquilo y donde L³ es una unión o alquileo; L⁴-NR^{5'}-C(O)-R^{6'} donde R^{5'} se selecciona entre H y alquilo, R^{6'} se selecciona entre alquilo y hidroxialquilo, y L⁴ es una unión o alquileo; y L⁷-NR^{8'}-S(O)₂-R^{9'} donde R^{8'} es H o alquilo, R^{9'} es alquilo y

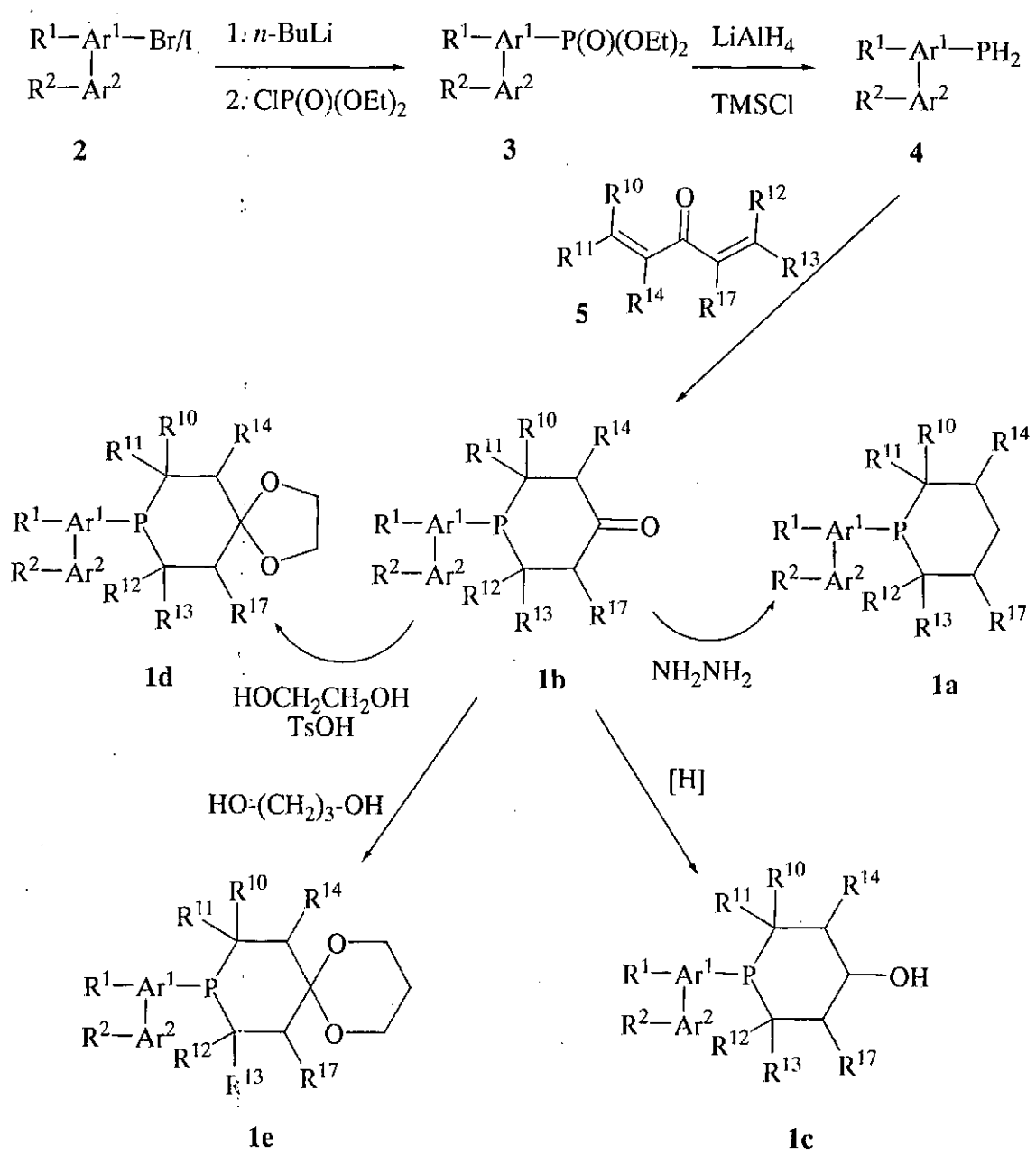
hidroxialquilo, y L^7 es una unión o alquileo y donde V^1 hasta V^9 son como se definen precedentemente.

Soportes sólidos – catalizadores heterogéneos

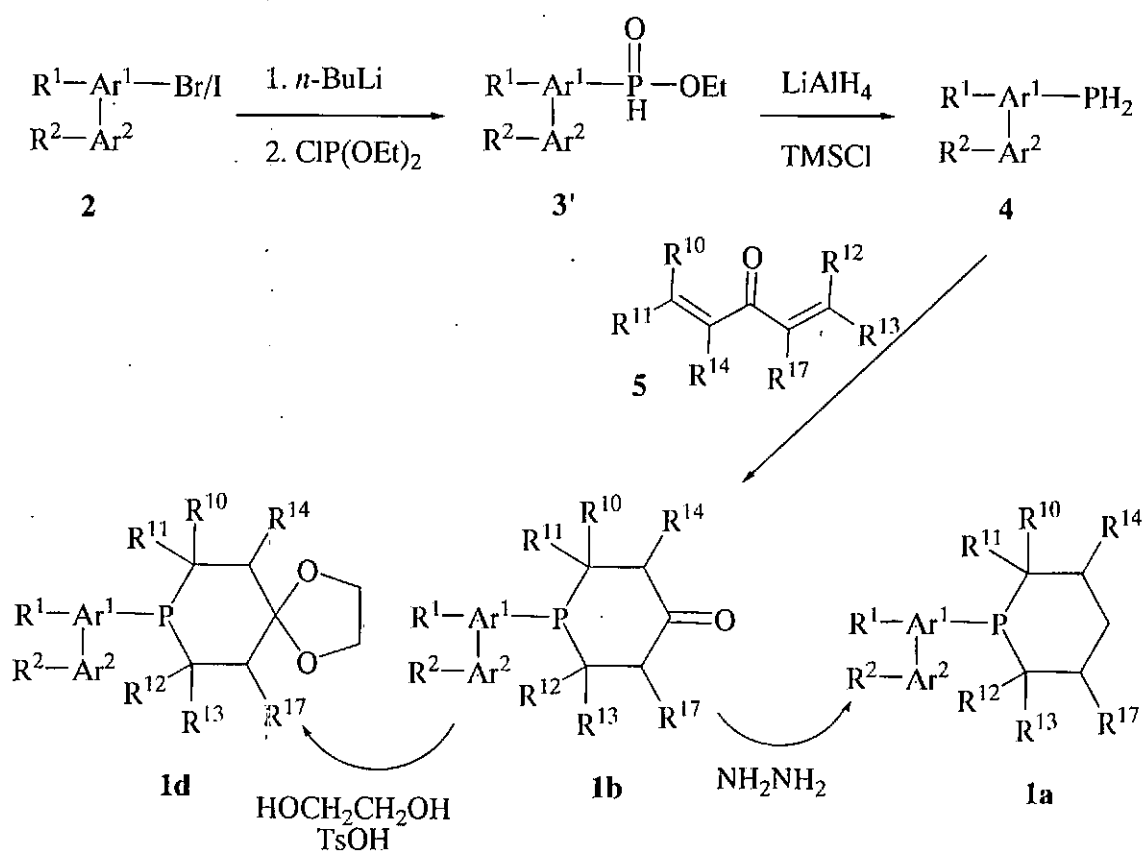
[0121] Opcionalmente, cualquiera de las formas de realización de ligandos descritas en la presente puede proveerse con un sustituyente que permita la unión covalente o de otro tipo a un soporte sólido para crear una composición catalizadora heterogénea. Ésta provee un método conveniente para llevar a cabo diversas reacciones catalíticas eluyendo materiales de partida y compuestos opcionales de metales de transición a través de una columna para efectuar el contacto con el ligando catalítico. Así, en varias formas de realización, cuando los sustituyentes descritos contienen grupos funcionales adecuados, los ligandos pueden estar unidos de forma covalente a un soporte sólido. Los grupos funcionales incluyen hidroxilo, carboxílico, halo, epoxi, isocianato, sulfhidrilo, vinilo, amino, imino, y similares.

Métodos Sintéticos

[0122] En varias formas de realización, los ligandos descritos en la presente pueden sintetizarse a partir de materiales de partida conocidos usando transformaciones orgánicas conocidas en la especialidad. En una forma de realización, se agrega una unidad fósforo como sustituyente a un sistema biarilo y es transformada en un anillo fosfacíclico en pasos sintéticos siguientes. En la ruta sintética ilustrativa del Esquema A, el ioduro de biarilo o bromuro de biarilo 2 se convierte por intercambio metal-halógeno a su derivado organolitio, que se detiene con clorofosfato para dar el biarilfosfonato 3, que a su vez se reduce a la fosfina primaria 4, por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio como se muestra. La fosfina primaria 4 luego se somete a la adición conjugada doble a divinilcetona 5 para dar la fosforinanona 1b. La fosforinanona 1b luego se convierte al cetal de etilenglicol 1d o a la fosfina 1a bajo condiciones conocidas. El cetal de propanodiol 1c de la misma manera se puede obtener de la reacción de 1,3-propanodiol con la fosforinanona 1b bajo las condiciones ácidas mostradas. Un alcohol como por ejemplo 1c puede obtenerse por reducción convencional del grupo carbonilo de 1b. Otros ligandos fosfacíclico pueden sintetizarse a partir de los intermediarios del Esquema A y especialmente a partir de la cetona 1b o el alcohol 1c por medio de reacciones de transformación orgánica conocidas. De esta manera, el Esquema A provee un método general para preparar ligandos fosfacíclico que contienen un anillo fosfacíclico de 6 miembros de fórmula 1b.



Esquema A

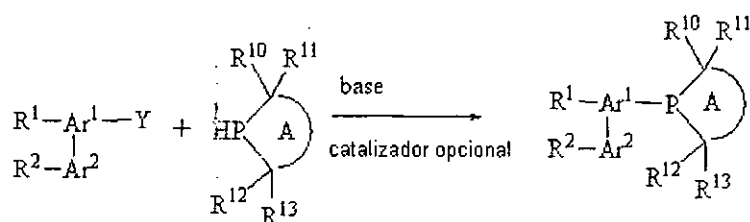


Esquema A'

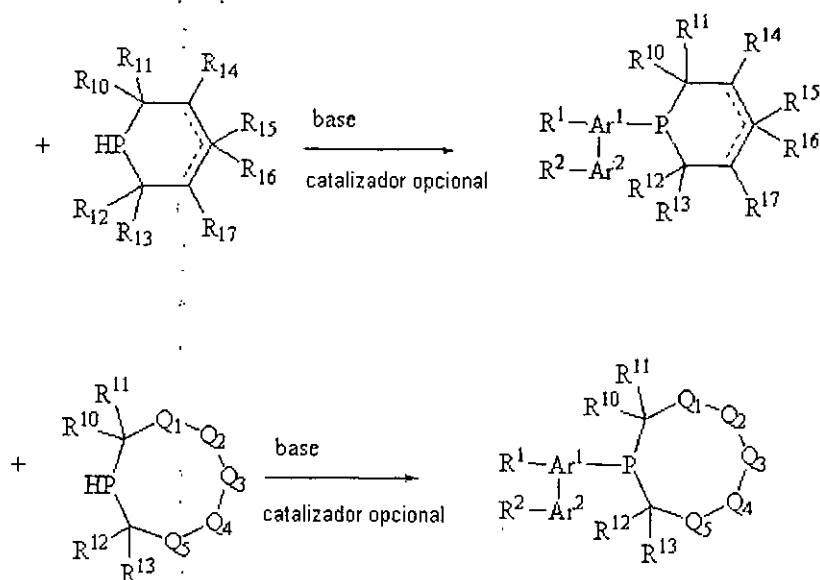
[0123] El Esquema A' es una variación del Esquema A donde se usa un reactivo de fosforilación diferente, que genera un primer intermediario aislado diferente **3'**. De manera acorde, el Esquema A y el Esquema A' proveen métodos generales para preparar ligandos fosfaciclo que contienen un anillo fosfaciclo de 6 miembros de fórmula **1b**

[0124] La cetona **1b** puede someterse a diversas reacciones de contracción o expansión del anillo para dar ligandos que contienen fosfaciclos que tienen una cantidad distinta a 6 átomos del anillo. Dichas reacciones pueden resultar en la inclusión de heteroátomos distintos de P en el anillo fosfaciclo de los ligandos. Reacciones similares pueden introducir heteroátomos del anillo también en un anillo fosfaciclo de 6 miembros.

[0125] En otra ruta sintética, primero puede formarse el fosfaciclo, seguido por el acoplamiento del fosfaciclo a un sistema de anillos biarilo. Esta reacción de acoplamiento puede estar catalizada por uno o más de los ligandos descritos. El Esquema A'' muestra la reacción general entre un sistema biarilo a la izquierda y un fosfaciclo previamente formado como el de la fórmula (**1a**). Se proveen otros ejemplos en el Esquema B' y en el Ejemplo 2. Dicho abordaje también puede aplicarse a la preparación de los fosfaciclos fusionados de (**1c-1**) o (**1c-1a**).



Y = I, Br, Cl, OTf, OMs, OTs, etc.

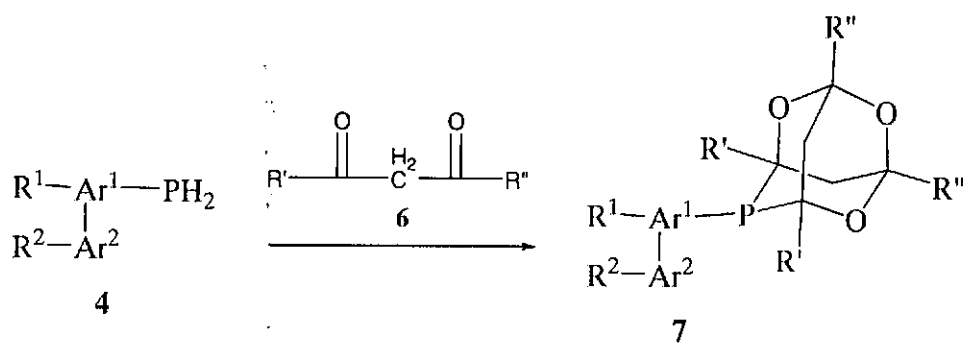


Esquema A''

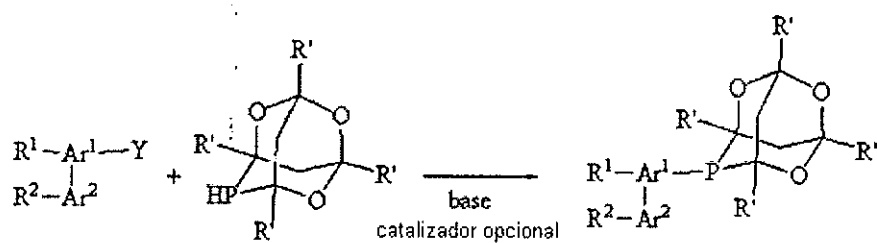
[0126] En varias formas de realización, los métodos para sintetizar los ligandos involucran hacer reaccionar un sistema biarilo como en el Esquema A'' con las fosfinas secundarias mostradas en forma genérica en el Esquema A'' bajo condiciones básicas, opcionalmente con un catalizador que contiene los ligandos descritos en la presente, donde los grupos R1 hasta R13 y Q1 hasta Q5 son como se definen en la presente.

[0127] Los puentes entre átomos del anillo o entre sustituyentes del anillo pueden presentarse proveer por medio de diversas reacciones de post-anelación, o pueden formarse mientras se forma el anillo fosfaciclo. A modo ilustrativo, puede formarse un anillo trioxafosfatricilodecano por reacción de una fosfina primaria 4 bajo condiciones ácidas con una pentanediona 6 para proveer el ligando trioxafosfatricilodecano 7 de acuerdo con el Esquema B, donde R' y R'' pueden encontrarse en cualquier grupo que no interfiera con la reacción, y donde por motivos de claridad de ilustración, R representa el radical biarilo de 4 al cual se une el átomo de P. Los ejemplos no limitantes de R' y R'' incluyen alquilo, haloalquilo, perfluoroalquilo, metilo, etilo, propilo, e isopropilo. En algunas formas de realización, R' y R'' son iguales. La reacción del Esquema B se describe por

ejemplo en US 3.026.327, cuya divulgación es útil como información de antecedentes y se incorpora en la presente a modo de referencia.



Esquema B



$Y = I, Br, Cl, OTf, OMes, OTs, etc.$

Esquema B'

[0128] El Esquema B' ilustra un método para preparar el ligando 7 por acoplamiento de una fosfina y un material de partida biarilo como se muestra en el Esquema A'.

fosfinan-4-ona o fosfepan-4-ona, **16**, por tratamiento con trimetilsilildiazometano para dar los compuestos **17**. Los compuestos **17** pueden reducirse como se ha descrito para dar los compuestos **18**.

Composiciones Catalizadoras

[0131] Los ligandos descritos en la presente se aplican en composiciones catalizadoras en combinación con compuestos de metales de transición. En varias formas de realización, composiciones catalizadoras contienen un ligando descrito en la presente y un compuesto de metal de transición. Los ejemplos de compuestos de metales de transición incluyen paladio, rodio, rutenio, platino, oro, cobalto, iridio, cobre, y níquel, así como también combinaciones. En varias formas de realización, el compuesto de metal de transición y el ligando se proveen en la composición catalizadora en cantidades estequiométricas entre sí. Por ejemplo, las composiciones catalizadoras contienen un mol de ligando por cada mol de compuesto de metal de transición, o pueden contener dos moles de ligando por cada mol de compuesto de metal de transición. En varias formas de realización, la relación ligando a metal óptima depende de la fuente del metal usada así como también los detalles específicos de la transformación a realizarse. La relación estequiométrica entre el metal de transición y el ligando es una indicación de que la catálisis procede a través de la interacción de los materiales de partida orgánicos con un catalizador de metal de transición que tiene un ligando fosfaciclo unido a un metal de transición central, al menos en una parte de la reacción. Por esta razón, los compuestos basados en fosfina de fórmula I y similares son mencionados como ligandos.

[0132] En varias formas de realización, el compuesto de metal de transición se provee en la composición catalizadora como una sal de un átomo central. Un ejemplo no limitante de dicha sal es una sal acetato. Cuando el átomo central es paladio, en una forma de realización preferida, un compuesto de metal de transición preferido es acetato de paladio, o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Luego se forma una composición catalizadora de una mezcla de acetato de paladio y un compuesto ligando como se describe en la presente. Otras formas de realización de fuentes de paladio en estado de oxidación formal 2+ incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $[\text{PdCl}(\text{alil})]_2$, $[\text{PdCl}(2\text{-metilalil})]_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, $\text{Pd}(\text{acetilacetato})_2$, $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OTf})_2$, PdBr_2 , $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{ciclooctadieno})$, y $\text{PdCl}_2(\text{norbornadieno})$.

[0133] En varias formas de realización, el compuesto de metal de transición se encuentra en el estado de valencia cero. Un ejemplo es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), comúnmente abreviado como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Otras fuentes de paladio en estado de valencia formal cero u otros también pueden ser adecuadas. Los ejemplos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, $\text{Pd}(\text{dba})_2$,

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Reacciones Catalíticas

[0134] Los ligandos descritos en la presente son de utilidad en reacciones catalizadas por metales de transición. En algunas formas de realización, los ligandos descritos pueden combinarse con diversos compuestos de metales de transición para catalizar diversas transformaciones químicas. En algunas formas de realización, las composiciones que contienen un compuesto de metal de transición y un ligando descrito pueden usarse para catalizar diversas reacciones orgánicas. Un ejemplo no limitante de una reacción catalizada por un ligando descrito se provee en el Esquema E, ilustrando la catálisis de una reacción de sulfonamidación. Como se muestra, un nonaflato de arilo 8 se hace reaccionar con una sulfonamida 9 en presencia de un catalizador de paladio y un ligando descrito en la presente para dar una sulfonamida 10 con alto rendimiento. Otras reacciones de interés incluyen reacciones de formación de enlace carbono-nitrógeno, carbono-oxígeno, carbono-carbono, carbono-azufre, carbono-fósforo, carbono-boro, carbono-flúor y carbono-hidrógeno. En los ejemplos no limitantes, los catalizadores pueden usarse para catalizar reacciones de formación de enlace C-N y reacciones de formación de enlace C-O tipo Buchwald-Hartwig incluyendo macrociclizaciones de formación de éter (véase Esquema E, donde L significa un ligando) y similares, entre otras reacciones. Más específicamente, una combinación de un ligando con un compuesto de metal de transición cataliza las siguientes reacciones:

- i. Reacciones de formación de enlace carbono-carbono como por ejemplo reacciones de acoplamiento de Suzuki, Stille, Heck, Negishi, Kumada, Hayashi.
- ii. Reacciones de formación de enlace carbono-nitrógeno donde se usan haluros de arilo, pseudohaluros, nitrilos, carboxalatos, éteres etc. como electrófilos y se usan aminas, amoníaco, sustitutos de amoníaco, amidas, carbamatos, sulfonamidas y otras moléculas que contienen nitrógeno como nucleófilos.
- iii. Reacciones de formación de enlace carbono-oxígeno donde se usan haluros de arilo, pseudohaluros, nitrilos, carboxalatos, éteres, etc. como electrófilos y se usan alcoholes, hidróxidos de metal y agua como nucleófilos.
- iv. Reacciones de formación de enlace carbono-azufre donde se usan haluros de arilo, pseudohaluros, nitrilos, carboxalatos, éteres, etc. como electrófilos y se usan tioles y sulfuros de metal como nucleófilos.
- v. Reacciones de formación de enlace carbono-fósforo donde se usan haluros de arilo, pseudohaluros, nitrilos, carboxalatos, éteres, etc. como electrófilos y se usan fosfinas, fosfuros y fosfitos de metal como nucleófilos.
- vi. Reacciones de formación de enlace carbono-carbono por funcionalización

C-H.

vii. Reacciones de formación de enlace carbono-X (X= N, O, S, P) por funcionalización C-H.

viii. Reacciones de adición catalizadas por metal a alquenos, alquinos, alenos, cetenas, etc. como por ejemplo hidroaminación, hidroalcoxilación, hidroamidación, etc.

ix. Reacciones de carbonilación catalizadas por metal.

x. Reacciones de hidrogenación catalizadas por metal.

xi. Alfa-arilación de cetonas, aldehídos, nitrilos, amidas, etc.

xii. Reacciones de cicloisomerización catalizadas por metal.

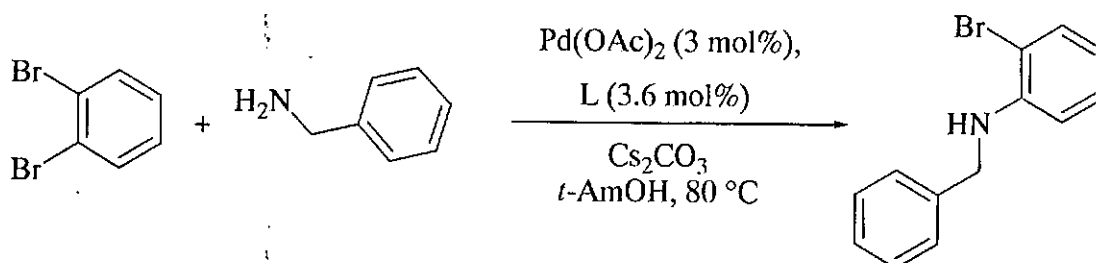
xiii. Fluoración de sulfonatos de arilo catalizada por metal.

xiv. Borilación de haluros de arilo catalizada por metal.

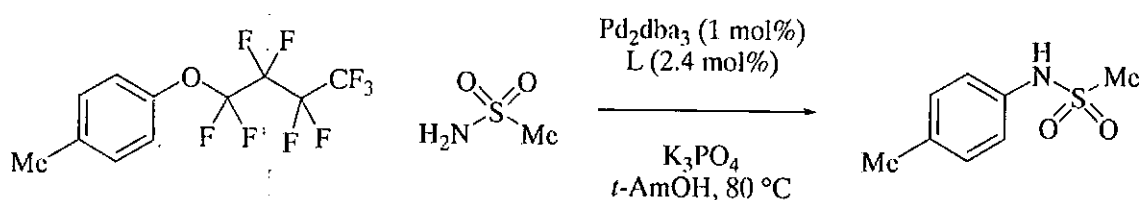
Esquema E

Acoplamiento cruzado C-N

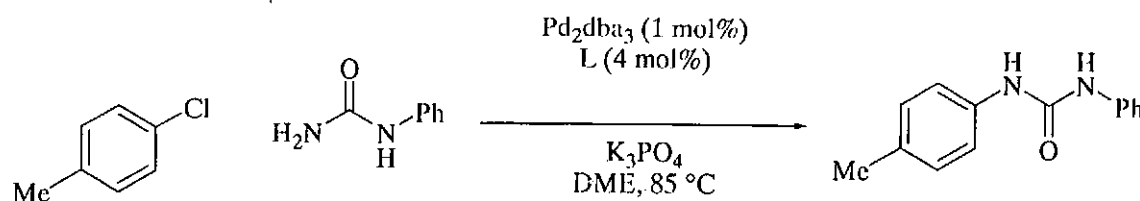
[0135] Acoplamiento cruzado C-N catalizado por paladio de un bromuro de arilo con una amina primaria.



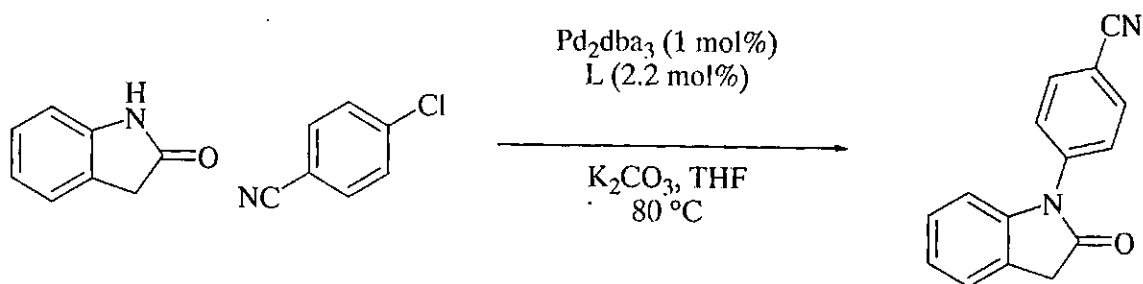
[0136] Acoplamiento cruzado C-N catalizado por paladio de un nonaflato de arilo con metilsulfonamida.



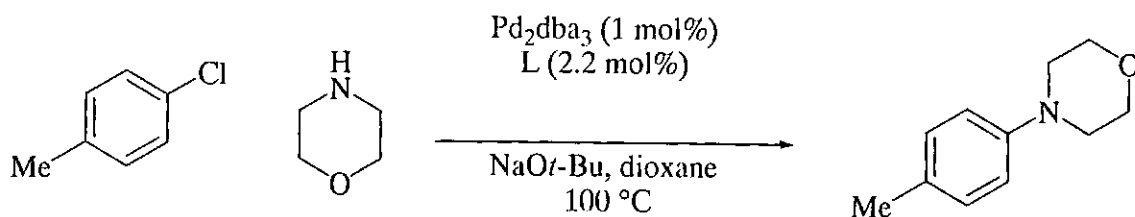
[0137] Acoplamiento de fenilurea con un cloruro de arilo catalizado por paladio.



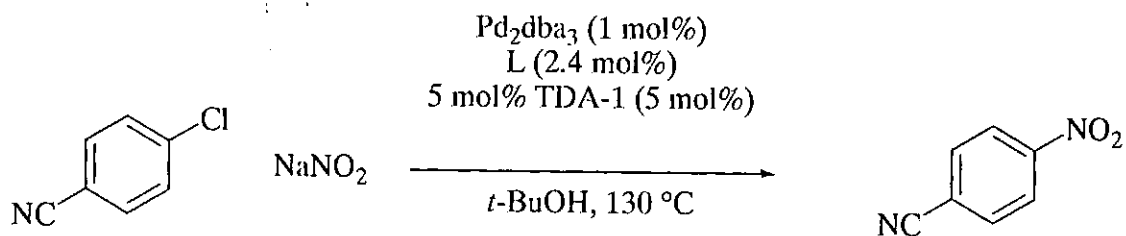
[0138] N -arilación selectiva de oxindol catalizada por paladio.



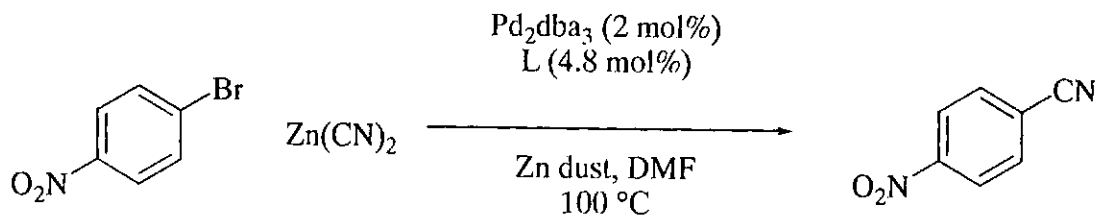
[0139] Arilación de una amina secundaria catalizada por paladio.



[0140] Nitración de un cloruro de arilo catalizada por paladio

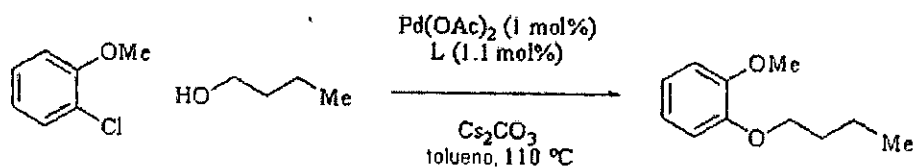
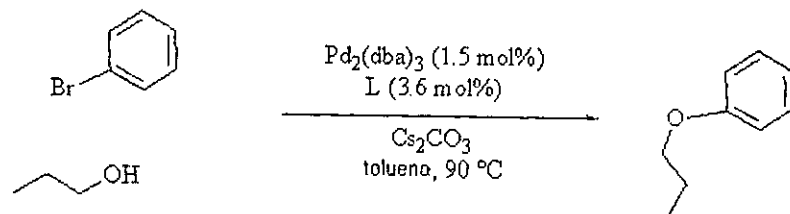


[0141] Cianación de un bromuro de arilo catalizada por paladio.



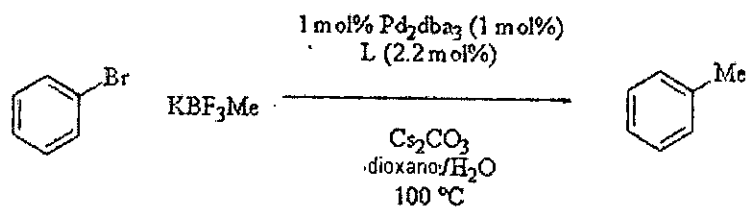
Acoplamiento cruzado C-O

[0142] Acoplamiento cruzado C-O catalizado por paladio de un alcohol primario con un cloruro de arilo o un bromuro de arilo.

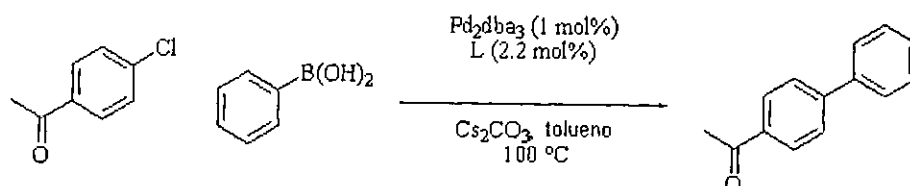


Acoplamiento C-C

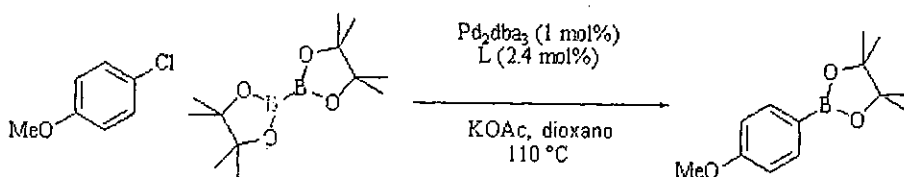
[0143] Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de alquilo con un bromuro de arilo catalizado por paladio.



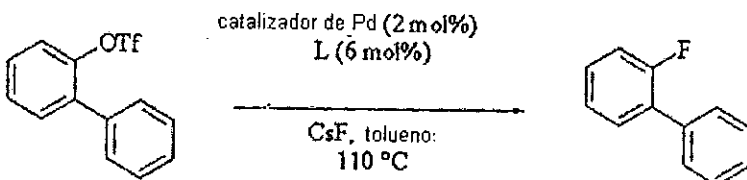
[0144] Acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizado por paladio.



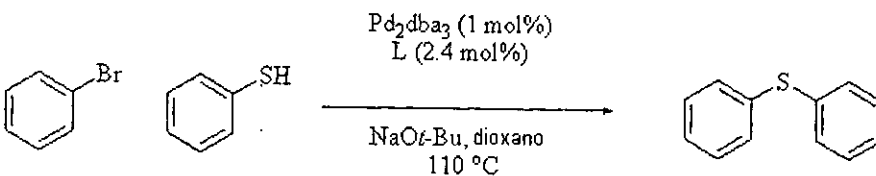
[0145] Borilación de un cloruro de arilo catalizada por paladio.



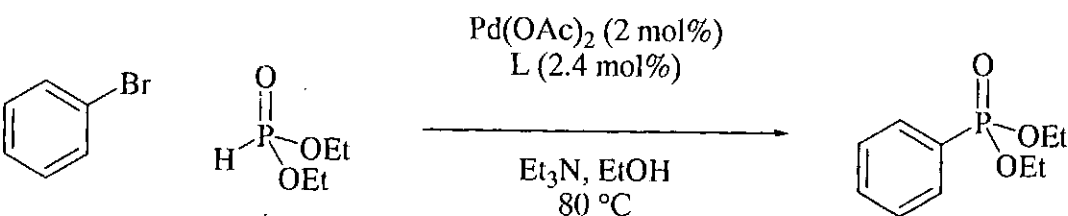
[0146] Fluoración de un trifluorometansulfonato de arilo catalizada por paladio.



[0147] Acoplamiento de bromobenceno con un tiol catalizado por paladio.



[0148] Acoplamiento de dietilfosfito con bromobenceno catalizado por paladio.



[0149] Los ligandos, composiciones catalizadoras, y reacciones catalizadas se

han descrito con respecto a varias formas de realización preferidas. Se provee mayor descripción no limitante a través de los ejemplos de preparación de la siguiente sección.

EJEMPLOS

[0150] Abreviaturas : Ac significa acetilo ; *t*-AmOH significa alcohol *tert*-amílico ; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ significa dietileterato de trifluoruro de boro; *t*-BuOH significa alcohol *tert*-butilico ; CYTOP 292® significa 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano; DME significa 1,2-dimetoxietano; DMF significa dimetilformamida ; Et significa etilo ; EtOH significa etanol ; Et_3N significa trietilamina ; HPLC significa cromatografía líquida de alta presión ; HRMS significa espectroscopia de masa de alta resolución ; KOAc significa acetato de potasio ; Me significa metilo ; RMN significa resonancia magnética nuclear; OAc significa acetato; *Ot*-Bu significa *tert*-butóxido; Pd_2dba_3 significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ significa acetato de paladio (II); PPh_3 significa trifenilfosfina ; Tf significa trifluorometansulfonato ; THF significa tetrahidrofurano ; TLC significa cromatografía de capa fina; TMEDA significa *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina; TMSCl significa clorotrimetilsilano; TOF-ESI⁺ significa espectrómetro de masas de tipo TOF- ESI⁺

[0151] Información General. A menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte usando técnicas Schlenk estándar. Los utensilios de vidrio se secaron en estufa durante al menos 8 horas a 100 °C antes de su uso. Los espectros RMN se registraron en espectrómetros de 400, 500, o 600 MHz, informándose los desplazamientos químicos ¹H y ¹³C en partes por millón (ppm) en forma descendente desde tetrametilsilano y referenciados a protones residuales (¹H) o solvente deuterado (¹³C). Los desplazamientos químicos ³¹P RMN se informaron en ppm en relación con ácido fosfórico acuoso al 85%. El análisis de las mezclas de reacción por cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas de cromatografía de capa fina EMD gel de sílice 60 F₂₅₄. La cromatografía de columna sobre gel de sílice se llevó a cabo con un Isco CombiFlash Companion® con columnas prepaquetadas de sílice de fase normal Teledyne Isco RediSepRf usando caudales por defecto (40-g: 40 mL/minuto; 80-g: 60 mL/minuto; 120-g: 85 mL/minuto). La pureza de los productos se determinó usando un equipo HPLC Hewlett Packard Series 1100 y se informan como por ciento del área del pico (a%) del pico deseado a 254 nm. Se utilizó el siguiente método de HPLC para los ejemplos 1-16:

Fase móvil A: 0,1% de ácido perclórico en agua.

Fase móvil B: acetonitrilo.

Columna: Ascentis® Express C8 2,7 µm, 4,6 mm × 150 mm.

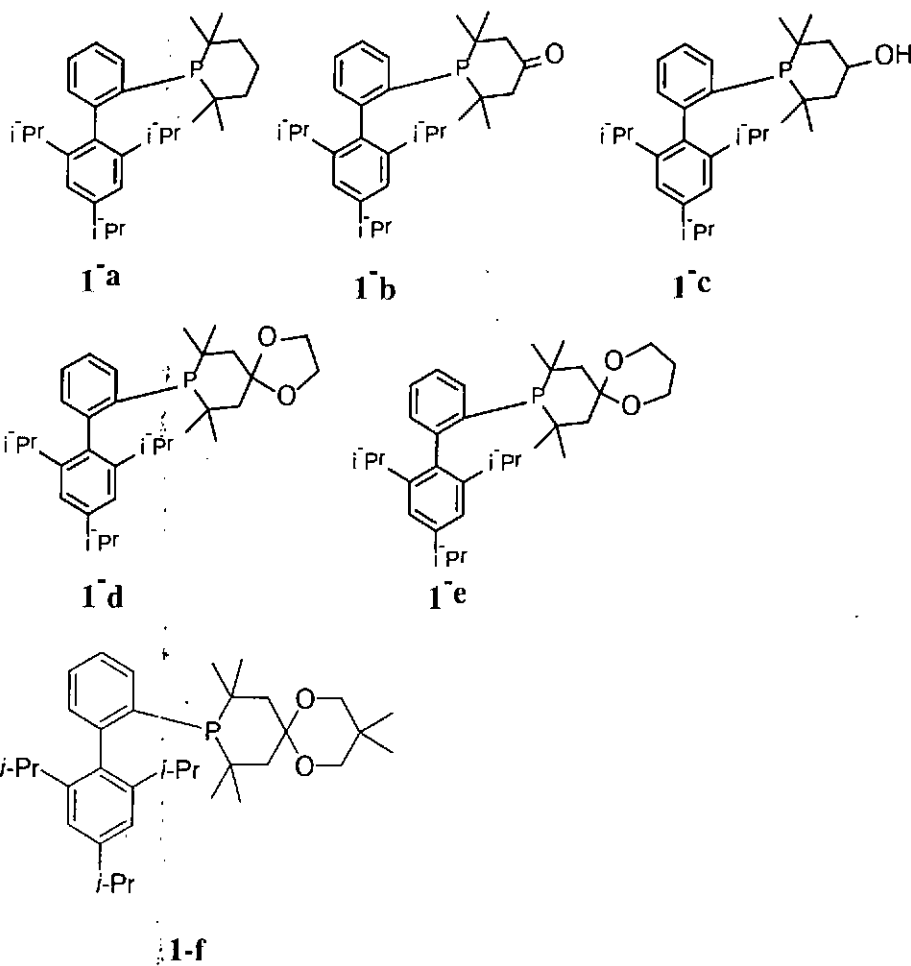
Caudal: 1,5 mL/minuto.

Temperatura de columna: 40 °C.

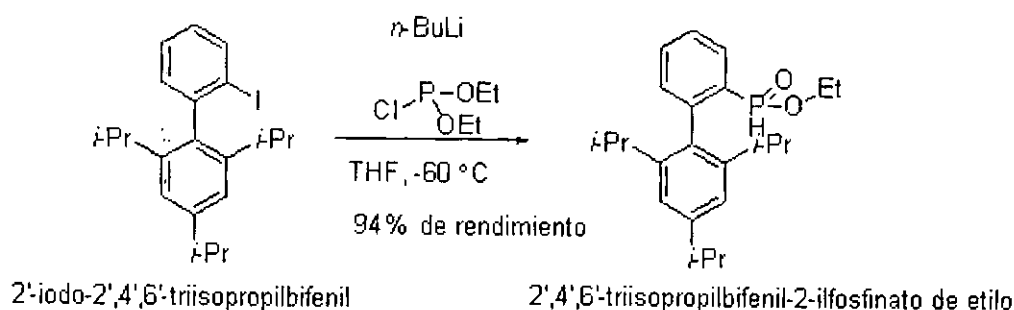
Monitoreo a 254 nm.

Tiempo (minutos)	% A	% B
0	60%	40%
8	5%	95%
16	5%	95%
17	60%	40%

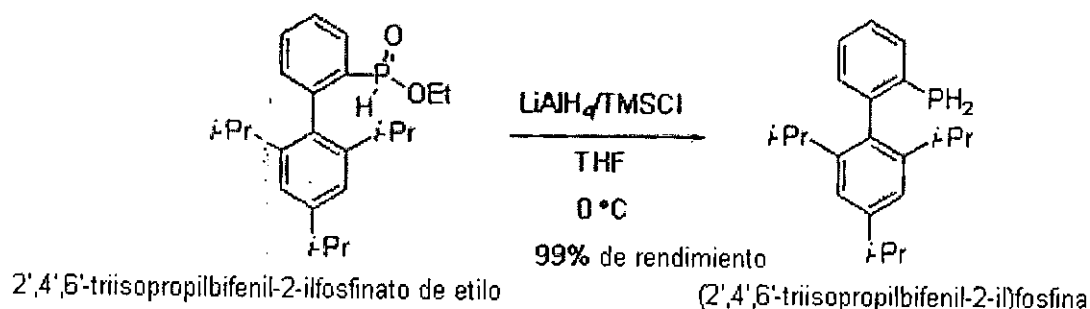
[0152] Ejemplo 1 – Síntesis de ligandos que contienen fosfaciclos de 6 miembros.



[0153] Los Ejemplos 1-a, 1-b, 1-c, 1-d, y 1-e se sintetizaron usando el método general descrito en el Esquema A'.



[0154] 2',4',6'-triisopropilbifenil-2-ilfosfinato de etilo: Se equipó un balón de tres cuellos de 1 litro con un embudo de adición y la atmósfera se purgó con nitrógeno. Se agregó THF anhidro desgasificado (170 mL) al recipiente de 1 litro y se enfrió a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ (temperatura interna). El embudo de adición se cargó con hexillitio (2,38 M en hexanos, 57 mL, 135 mmol, 2,0 equiv). El hexil-litio se transfirió en el RHF frío durante 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de $-40\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se volvió a enfriar a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ (temperatura interna). Una solución de 2'-yodo-2,4,6-triisopropilbifenilo (27,5 g, 67,7 mmol, 1,0 equiv) en 170 mL de THF anhidro desgasificado se transfirió, mediante cánulos, por goteo a la solución de n-hexillitio. Esto se hizo durante 25 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la adición, la mezcla de la reacción se dejó agitar a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min. Se agregó dietilclorofosfito (19,62 mL, 135 mmol, 2,0 equiv) a la mezcla de la reacción, durante 10 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Luego de la adición de dietilclorofosfito, la reacción se dejó continuar a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ por otros 30 min. Se agregó ácido clorhídrico acuoso (1 M, 338 mL, 338 mmol) a $-60\text{ }^\circ\text{C}$. El recipiente se retiró del baño frío y la reacción se dejó calentar a $22\text{ }^\circ\text{C}$. La solución resultante se diluyó con heptano (340 mL) y se transfirió a un embudo de separación. Las capas se separaron y la capa orgánica se analizó en busca del producto por HPLC cuantitativa (94% de rendimiento). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un aceite que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

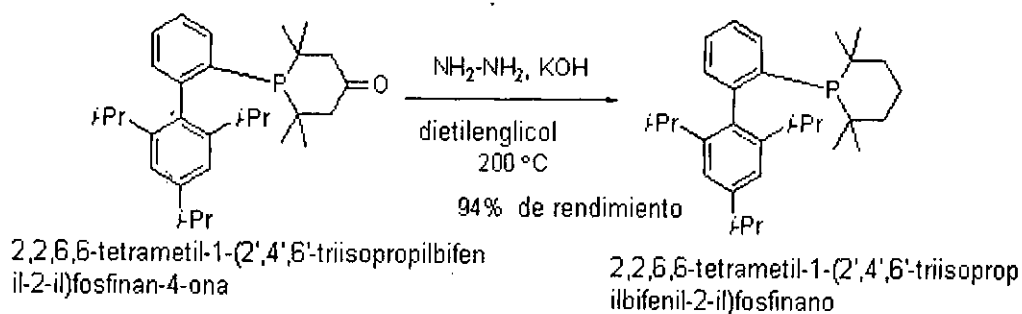


[0155] (2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina: Un balón de tres picos de 1 litro se purgó con nitrógeno. THF anhidro desgasificado (100 mL) se agregó al recipiente y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (temperatura interna). Hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 70 mL, 140 mmol, 3,0 equiv) se agregó al THF enfriado. Se agregó clorotrimetilsilano (18 mL, 140

mmol, 3,0 equiv) mediante el embudo de adición a la solución de LAH durante 10 min manteniendo la temperatura interna por debajo de +10 °C. Esta solución se dejó agitar a 0 °C por 20 min.

[0156] Una solución de 2',4',6'-triisopropilbifenil-2-ilfosfinato de etilo (17,5 g, 47,0 mmol, 1,0 equiv) en 100 mL de THF anhidro desgasificado se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de hidruro de litio y aluminio/clorotrimetilsilano se transfirió por cánula en la solución de fosfinato durante 20 min. La reacción se dejó evolucionar durante la noche con calentamiento lento a 22 °C. Antes de enfriar la mezcla se enfrió en un baño de hielo. La reacción se detuvo mediante adición lenta de EtOAc (23 mL, 235 mmol, 5 equiv), seguido por ácido clorhídrico acuoso (2 M, 250 mL, 500 mmol, 10,6 equiv). Esta mezcla se dejó agitar por 1 h bajo una atmósfera de N₂. Esta mezcla se diluyó con EtOAc (250 mL), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con una solución saturada de NaCl (100 mL). La solución orgánica se concentró al vacío para dar un sólido blanco (23,0 g) con una potencia del 66% (p/p por HPLC), para un 99% de rendimiento. Este material se usó sin purificación adicional.

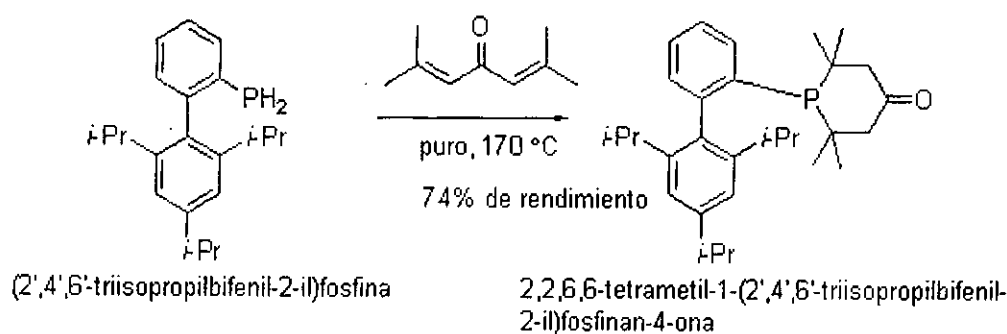
[0157] Ejemplo 1-a. **2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinano:**



[0158] Se cargó un recipiente con 1,05 g de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (2,33 mmol, 1,0 equiv), la atmósfera se roció con argón y se agregaron 12 mL de dietilenglicol inyectado con argón. El recipiente se equipó con una trampa Dean-Stark y un condensador para recoger el destilado. La mezcla se cargó con 1,05 mL de hidrato de hidrazina (55 % en peso de hidrazina, 11,7 mmol, 5 equiv) y 0,77 g de hidróxido de potasio (88 % en peso, 12,1 mmol, 5 equiv) y la mezcla se sumergió en un baño de aceite a 115 °C bajo una atmósfera de argón. La temperatura del baño se aumentó gradualmente a 200 °C durante dos horas y se mantuvo a esa temperatura por 5 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo gas argón. La mezcla de la reacción se particionó entre heptano y agua. La solución orgánica se lavó una vez con ácido clorhídrico acuoso 0,1M, una vez con 10 % en peso de carbonato de sodio acuoso y una vez con agua. La solución orgánica se concentró al

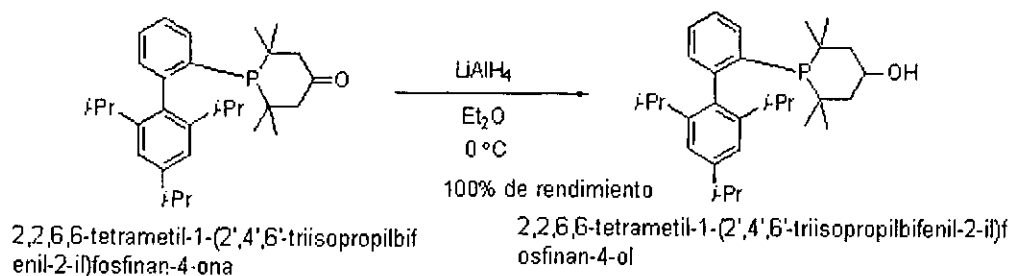
vacío con calentamiento suave y el residuo se secó al vacío para dar 0,99 g de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinano (97 % del área por HPLC, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (C_6D_6 , 500 MHz), δ = 0,93 (d, 6H, J = 10 Hz), 1,11 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,13 (d, 6H, J = 19 Hz), 1,23 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,42 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 2H), 2,79 (sept, 2H, J = 7 Hz), 2,84 (sept, 1H, J = 7 Hz), 7,12-7,11 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H); ^{31}P RMN (C_6D_6 , 202 MHz), δ ppm -0,4 (br singulete).

[0159] Ejemplo 1-b. 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona



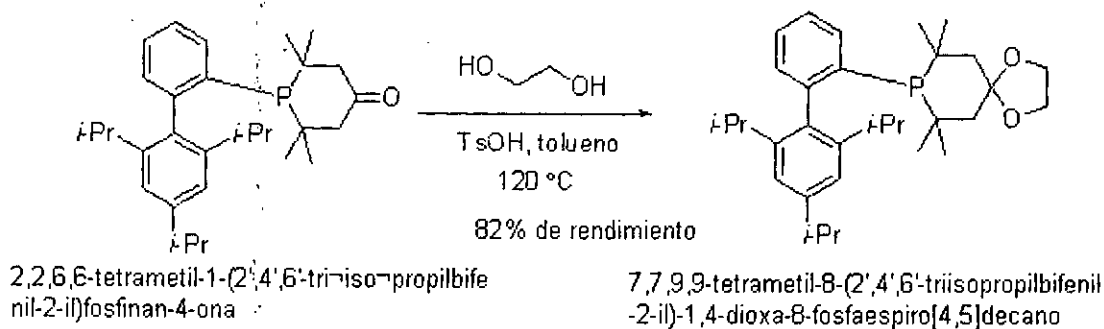
[0160] Se cargó un recipiente con 10,8 g de (2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (66% de potencia, 7,13 g, 22,8 mmol, 1,0 equiv) y 6,6 g de 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona (47,7 mmol, 2,1 equiv). El recipiente se purgó con gas argón y se sumergió en un baño de aceite a 170 °C con agitación magnética aprox. El recipiente se selló con un tapón de Teflon y la reacción se dejó evolucionar bajo una atmósfera de argón estática aprox. El recipiente se retiró del baño de aceite después de 14 h y los contenidos se dejaron enfriar a temperatura ambiente bajo gas argón. Se agregó Etanol anhidro (70 mL) a los sólidos no purificados y los sólidos se rompieron manualmente. La lechada se calentó a 80 °C, se mantuvo durante una hora, y se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar 7,82 g de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (98 % por HPLC, 74% de rendimiento).

[0161] Ejemplo 1-c. 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ol:



[0162] Se cargó un recipiente con 1,5 g de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (3,33 mmol, 1,0 equiv). La cetona se disolvió en 16 mL de tetrahidrofurano inyectado con nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo y agua. Se agregó por goteo una solución de hidruro de litio y aluminio (3,33 mL, 6,66 mmol, 2 equiv, 2 M en THF) durante 3 minutos a la solución. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 7 horas. La mezcla de la reacción se detuvo mediante la adición lenta de ácido clorhídrico acuoso (50 mL, 1 M). La solución se agitó enérgicamente hasta homogenizar. Las fases se partitionaron y la capa acuosa se recogió. La capa acuosa se lavó con acetato de étilo (4×20 mL), luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido blanco resultante se purificó mediante cromatografía de columna usando un Isco CombiFlash Companion® con una columna Teledyne Isco RediSepRf (40-g, caudal: 40 mL/minuto, gradiente: 1 volumen de columna de heptano, rampa hasta 60:40 de heptano:acetato de etilo durante 7 volúmenes de columna, mantener a 60:40 durante 2 volúmenes de columna). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (1,32 g, 95 % del área mediante HPLC a 254 nm, 88% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,04 (tt, $J = 10,2, 3,5$ Hz, 1H), 2,94 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,50 (hept, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,92 – 1,74 (m, 2H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 3,8$ Hz, 6H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 149,4 (d, $J = 36$ Hz), 147,1, 145,5, 136,8 (d, $J = 6$ Hz), 135,7 (d, $J = 3$ Hz), 133,5 (d, $J = 32$ Hz), 132,7 (d, $J = 7$ Hz), 127,8, 125,0, 120,0, 66,4, 51,1 (d, $J = 12$ Hz), 34,2, 33,7, 33,4 (d, $J = 4$ Hz), 33,2, 30,8, 27,8 (d, $J = 4$ Hz), 26,5, 24,3, 23,1. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz), δ ppm 0,0.

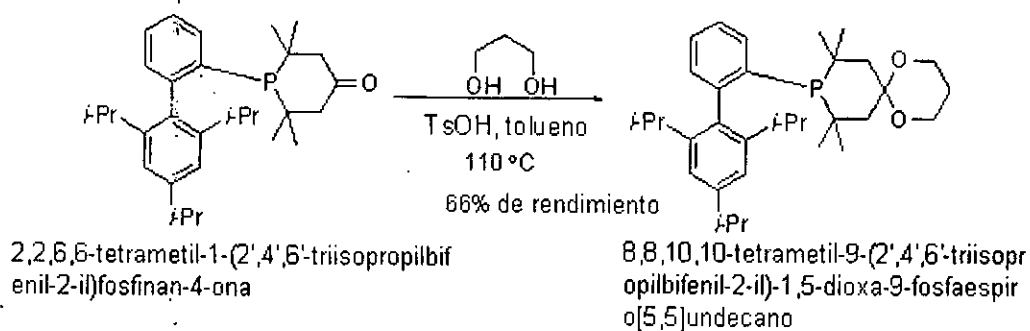
[0163] Ejemplo 1-d. **7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxo-8-fosfaespiro[4,5]decano**



[0164] Se cargó un recipiente con 3,75 g de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (8,32 mmol, 1,0 equiv) y 0,16 g de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,84 mmol, 0,1 equiv). La atmósfera se purgó con

nitrógeno y el recipiente se cargó con 80 mL de tolueno inyectado con nitrógeno. A esta solución se agregó 4,6 mL de etilenglicol (83 mmol, 10 equiv). El recipiente de la reacción se equipó con una trampa Dean-Stark y se calentó hasta una temperatura interna de 110 °C por 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El tolueno destilado se recogió en la trampa Dean-Stark. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo gas nitrógeno. La reacción se detuvo con 1,6 mL de 10% en peso de solución de carbonato de sodio acuoso y se particionó entre 65 mL de heptano y 35 mL de agua. La solución orgánica se lavó dos veces con porciones de agua de 20 ml, se concentró al vacío con calentamiento suave y el residuo se trató una vez con heptano. El concentrado se disolvió en 35 g de metanol. Se añadieron semillas de cristal para inducir la cristalización, el solvente se eliminó al vacío y se agregaron 16 mL de metanol a el sólido cristalino. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el producto cristalino se aisló mediante filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío a 50 °C para dar 3,5 g de 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (96 % del área por HPLC, 82% de rendimiento).

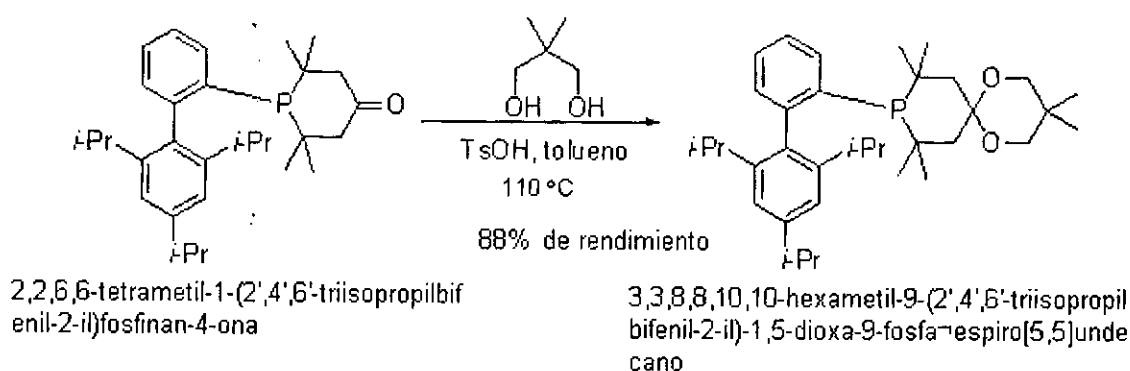
[0165] Ejemplo 1-e. 8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfa-espiro[5,5]undecano:



[0166] Se cargó un recipiente con 0,40 g de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (0,89 mmol, 1,0 equiv), 10 mL de tolueno inyectado con argón, 0,65 mL de 1,3-propanodiol (8,9 mmol, 10 equiv) y 0,015 g de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,09 mmol, 0,1 equiv). La atmósfera se purgó con argón y el recipiente de la reacción se equipó con una trampa Dean-Stark y se calentó en un baño de aceite a 125 °C por 20 h bajo atmósfera de argón. El tolueno destilado se recogió en la trampa Dean-Stark. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se particionó entre tolueno y agua. La solución acuosa se volvió a extraer una vez con tolueno, la solución de orgánicos combinados se lavó una vez con agua, se secó sobre carbonato de potasio y se concentró al vacío. El material no purificado se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con gradiente de elución usando mezclas de acetona/heptano.

Después de la concentración se aislaron 0,3 g (66% de rendimiento) de 8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano como un sólido. ^1H RMN (C_6D_6 , 500 MHz) δ ppm 1,02 (d, 6H, $J = 10$ Hz), 1,12 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 1,24 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 1,31-1,28 (pent, 2H, $J = 5,5$ Hz), 1,42 (d, 6H, $J = 20$ Hz), 1,45 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 2,13 (d, 2H, $J = 14,5$ Hz), 2,25 (dd, 2H, $J = 14,5, 6$ Hz), 2,80 (sept, 2H, $J = 7$ Hz), 2,86 (sept, 1H, $J = 7$ Hz), 3,48 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,72 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,01 (td, 1H, $J = 7,5, 1,5$ Hz), 7,08 (br t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,24 (s, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,89 (br d, 1H, $J = 8$ Hz); ^{31}P RMN (C_6D_6 , 200 MHz) δ ppm 31,4 (br singulete).

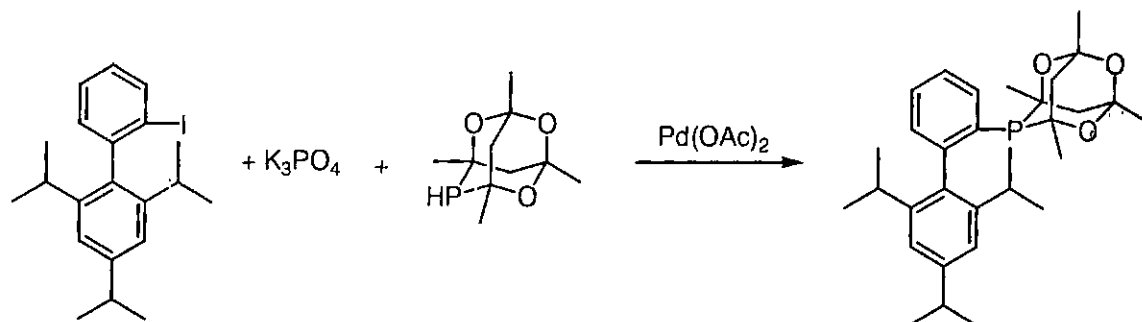
[0167] Ejemplo 1-f. 3,3,8,8,10,10-hexametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano



[0168] Se cargó un recipiente con 4,0 g de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (8,88 mmol, 1,0 equiv) 4,6 g de neopentilglicol (44 mmol, 5 equiv) y 0,15 g de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,89 mmol, 0,1 equiv). La atmósfera se purgó con argón y el recipiente se cargó con 80 mL de tolueno inyectado con argón. El recipiente de la reacción se equipó con una trampa Dean-Stark y se calentó hasta una temperatura interna de 110 °C por 2 h bajo atmósfera de argón. El tolueno destilado se recogió en la trampa Dean-Stark. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo gas argón. La reacción se detuvo con 1,7 mL de 10% en peso de solución de carbonato de sodio acuoso y se particionó entre 65 mL de heptano y 35 mL de agua. La solución orgánica se lavó tres veces con porciones de agua de 20 mL y se concentró al vacío con calentamiento suave. Se agregó etanol anhidro (78 g) al residuo cristalino y se eliminó al vacío con calentamiento suave. Se agregó etanol anhidro (24 mL) a los sólidos no purificados y la lechada de sólidos se calentó a 80 °C, se mantuvo durante una hora, y se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío a 50 °C para dar 4,3 g de 3,3,8,8,10,10-hexametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfa-espiro[5,5]undecano (98 % del área por HPLC, 88% de rendimiento).

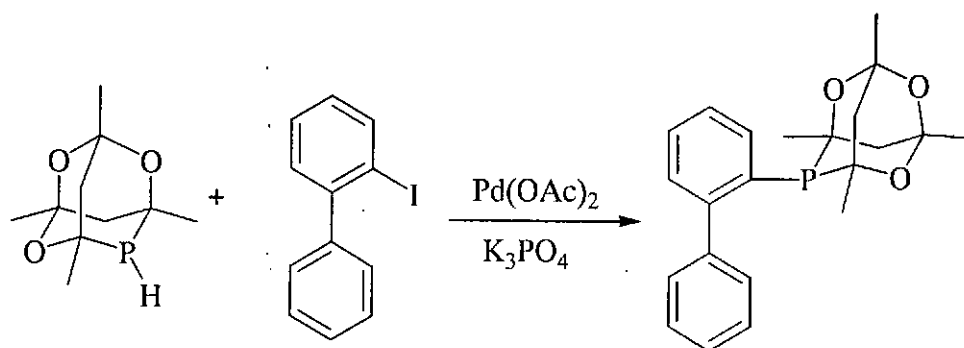
[0169] Ejemplo 2 – Síntesis de ligando que contiene un anillo fosfacíclico tricíclico

[0170] Ejemplo 2a. 1,3,5,7-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano



[0171] Un recipiente de base redondeada y 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se cargó con fosfato de potasio tribásico (1,23 g, 5,78 mmol), adamantilfosfina (1,00 g, 4,63 mmol), 2'-yodo-2,4,6-triisopropilbifenilo (1,92 g, 1,02 mmol) y acetato de paladio (10,4 mg, 0,046 mmol). Los sólidos se purgaron con argón por aproximadamente 30 min. Otro recipiente de base redondeada de 25 ml se cargó con diglima (10 mL) y se desgasificó con argón por 30 min. La solución de diglima desgasificada se transfirió al recipiente de 3 cuellos de 100 ml usando una jeringa. Los contenidos del recipiente de 3 cuellos se calentaron a 155 °C y se agitó por 18 h bajo una presión positiva de argón. La mezcla de la reacción se enfrió a 80 °C, se agregó agua (15 mL) y la mezcla se dejó enfriar hasta tomar la temperatura ambiente. Se obtuvo un sólido de color marrón (2,55 g) luego de la filtración y se lavó con agua (20 mL). El sólido obtenido se transfirió a un recipiente de 100 ml de base redondeada, se agregó metanol (10 mL) y se agitó bajo nitrógeno por 30 min. Se aisló un sólido blanco opaco luego de la filtración y se lavó con metanol (10 mL). El sólido blanco opaco se transfirió nuevamente a otro recipiente de 100 ml de base redondeada, se agregó metanol (15 mL) y se agitó bajo nitrógeno por 20 min. Sólido blanco aislado luego de la filtración se lavó con metanol (15 mL) y se secó al vacío para obtener 1,55 g de producto impuro. una porción (0,5 g) del sólido se volvió a purificar mediante cromatografía flash usando 0-2% acetona en heptano como eluyente para dar 0,35 g del producto deseado. ³¹P RMN (202 MHz, C₆D₆): δ ppm -38,8.

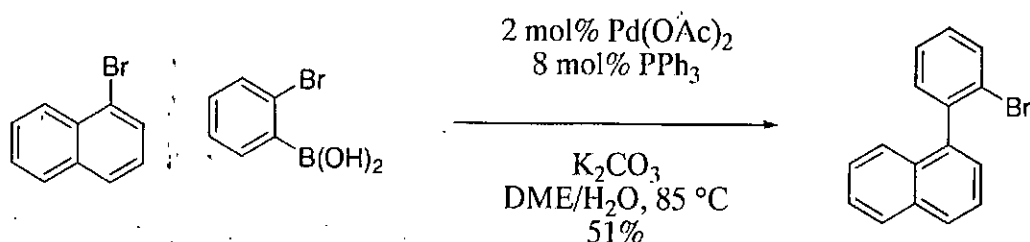
[0172] Ejemplo 2b. 8-(bifenil-2-il)-1,3,5,7-tetrametil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano



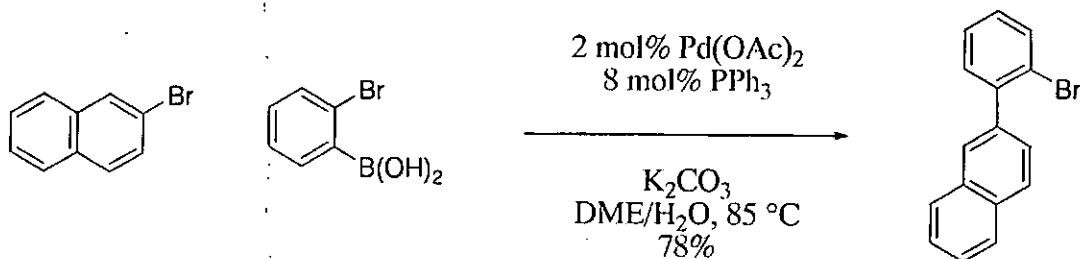
[0173] En un recipiente de 100 ml de base redondeada seco equipado con un condensador de reflujo y barra de agitación magnética, se introdujo el 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (4,32 g, 19,98 mmol), K_3PO_4 molido (5,25 g, 24,73 mmol), y acetato de paladio (22 mg, 0,098 mmol). El sistema se purgó a fondo con argón y se agregó 2-yodobifenilo (6,16 g, 21,99 mmol) mediante una jeringa y se agregó diglima desgasificada (40 mL) mediante cánulos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora y luego se calentó en un baño de aceite a 145 °C (temperatura del baño) por aproximadamente 8 horas bajo argón.

[0174] Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (90 mL) a la mezcla durante aproximadamente 3 minutos. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con agua (2×20 mL), y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar 7,16 g de un polvo amarillo verdoso. El sólido se recrystalizó a partir de aproximadamente 50 mL de 1:1 heptano/acetato de etilo. El sólido verde claro recuperado se disolvió en tolueno (aprox. 200 mL) y acetato de etilo (75 mL) y se trató primero con carbón activado (Darco S-51, 3,0 g) y luego se filtró a través de un tapón de gel de sílice. Después de enjuagar los sólidos con acetato de etilo, los materiales filtrados combinados se evaporaron. El residuo se recrystalizó a partir de *t*-butilmetiléter (aprox. 60 mL) para dar 3,72 g (50,6%) cristales de color naranja amarillo pálido después de secar al vacío a 50-60 °C durante la noche. p.f. (Mettler FP-62, 0,4 °C/minuto) 168-169 °C. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,34 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,43 (m, 8 H), 2,02 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,89 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 1,88 (dd, J = 25,8, 13,2 Hz, 1 H), 1,52 (d, J = 12,4 Hz, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,41 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 1 H), 1,32 (s, 3 H), 0,90 (d, J = 11,9 Hz, 3 H). $^{31}P\{^1H\}$ RMN (243 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -39,1. Anal. Calculado para $C_{22}H_{25}O_3P$: C, 71,72; H, 6,84. Encontrado: C, 71,63; H, 6,97.

[0175] Ejemplo 3. Preparación de haluros de biarilo.

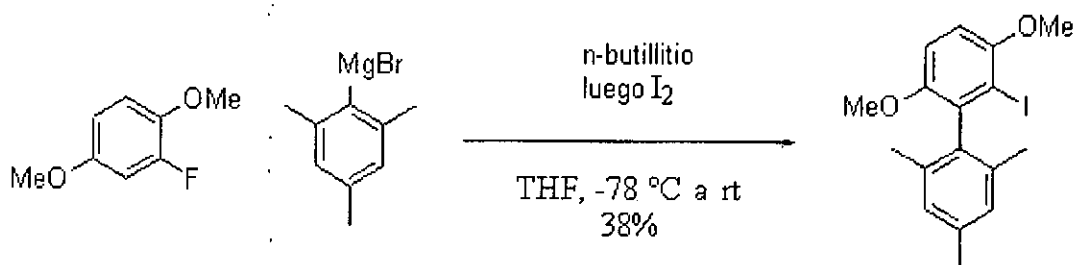
**Ejemplo 3-a****1-(2-Bromofenil)naftaleno**

[0176] A un recipiente de 250 ml de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó agua (25 mL) y 1,2-dimetoxietano (25 mL). La solución se inyectó con nitrógeno por 20 minutos, luego se agregaron carbonato de potasio (6,67 g, 48,3 mmol, 3 equiv), ácido 2-bromofenilborónico (3,80 g, 18,9 mmol, 0,98 equiv) y 1-bromonaftaleno (2,70 mL, 19,3 mmol, 1 equiv). El recipiente luego se purgó con N_2 por 10 minutos antes de agregar finalmente acetato de paladio (II) (87 mg, 0,39 mmol, 0,02 equiv) y trifenilfosfina (405 mg, 1,55 mmol, 0,08 equiv). La mezcla de la reacción se calentó a 85°C bajo una presión positiva de nitrógeno por 16 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, las fases se particionaron y la capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en un sistema Isco CombiFlash (columna de 120 g; gradiente: rampa desde heptano hasta 99:1 de heptano:acetato de etilo durante 1,5 volúmenes de columna, mantener a 99:1 durante 1,5 volúmenes de columna, rampa hasta 92:8 heptano:acetato de etilo durante 6 volúmenes de columna, mantener a 92:8 durante 6 volúmenes de columna) y luego recristalización a partir de 99:1 de heptano:etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,81 g, 93 % del área por HPLC, 51% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,91 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 2H), 7,74 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 8H)

**Ejemplo 3-b****2-(2-Bromofenil)naftaleno**

[0177] A un recipiente de 250 ml de base redondeada equipado con una barra de

agitación magnética se agregó agua (25 mL) y 1,2-dimetoxietano (25 mL). La solución se inyectó con nitrógeno por 20 minutos, y luego se agregaron carbonato de potasio (6,67 g, 48,3 mmol, 3 equiv), ácido 2-bromofenilborónico (3,80 g, 18,9 mmol, 0,98 equiv) y 2-bromonaftaleno (4,00 g, 19,3 mmol, 1 equiv). El recipiente se purgó con N_2 por 10 minutos antes de agregar finalmente acetato de paladio (II) (87 mg, 0,39 mmol, 0,02 equiv) y trifenilfosfina (405 mg, 1,55 mmol, 0,08 equiv). La mezcla de la reacción se calentó a 85 °C bajo una presión positiva de nitrógeno durante 7 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, las fases se partitionaron y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 30 mL), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El aceite anaranjado crudo se purificó mediante cromatografía de columna en un sistema Isco CombiFlash (columna de 120 g; gradiente: 0,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 99:1 de heptano:diclorometano durante 0,5 volúmenes de columna, mantener a 99:1 durante 1 volumen de columna, rampa hasta 92:8 heptano:diclorometano durante 7 volúmenes de columna, mantener a 92:8 durante 6 volúmenes de columna) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (4,26 g, 97 % del área por HPLC, 78% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,93 – 7,85 (m, 4H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H).

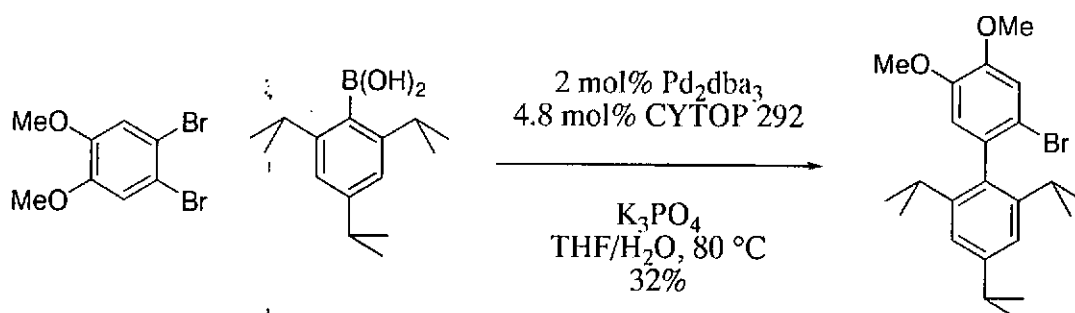


Ejemplo 3-c'

2-yodo-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenilo.

[0178] En un recipiente de 500 ml de base redondeada secado en estufa equipado con una barra de agitación magnética se agregó 2-fluoro-1,4-dimetoxibenceno (6 g, 38,4 mmol, 1 equiv). El recipiente se purgó con N_2 , y se agregó tetrahidrofurano desgasificado anhidro (250 mL). La solución se enfrió a -78 °C, y se agregó por goteo n -butillitio (15,4 mL, 38,4 mmol, 1 equiv, 2,5 M en hexanos) durante 12 minutos. La mezcla se agitó por otros 30 minutos, y se agregó bromuro de mesitilmagnesio (38,4 mL, 38,4 mmol, 1 equiv, 1 M en tetrahidrofurano) lentamente durante 16 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a -78 °C por una hora adicional, luego se retiró del baño frío para que tome la temperatura ambiente. Luego de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la

reacción se enfrió en un baño de hielo hasta los 0 °C y se agregó una solución fresca de yodo (46,1 mL, 46,1 mmol, 1,2 equiv, 1 M en tetrahidrofurano) por goteo durante 10 minutos. El recipiente se retiró del baño de hielo y se agitó por una hora adicional. Luego la mezcla de la reacción se concentró para dar un aceite rojo. El aceite se disolvió en diclorometano (100 mL), se lavó con tiosulfato de sodio saturado acuoso (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para obtener un aceite marrón amarillento. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna (columna de 330 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 89:11 de heptano:acetato de etilo durante 8 volúmenes de columna, mantener a 89:11 durante 2 volúmenes de columna) seguido por cristalización en heptano (20 mL) y una cantidad mínima de éter tert-butilmetílico, filtración, lavando con heptano frío, y secando bajo vacío dio el compuesto del título (6,64 g, >99 % del área por HPLC, 45% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,99 – 6,96 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,93 (s, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 152,4, 150,9, 137,6, 136,7, 135,8, 135,3, 127,7, 110,9, 109,3, 94,5, 56,9, 56,4, 21,6, 20,1.

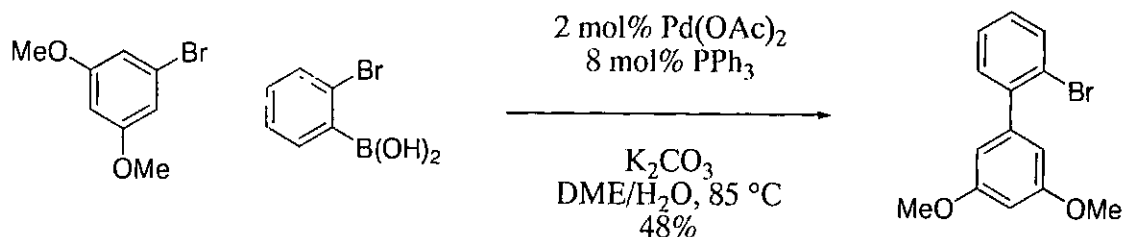


Ejemplo 3-d

2-Bromo-2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenilo.

[0179] En un recipiente de 100 ml de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (198 mg, 0,216 mmol, 0,02 equiv), 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (152 mg, 0,519 mmol, 0,048 equiv, CYTOP® 292) ácido 2,4,6-triisopropilfenilborónico (4,02 g, 16,2 mmol, 1,5 equiv) y fosfato de potasio (6,89 g, 32,4 mmol, 3 equiv). El recipiente se purgó con nitrógeno por 30 minutos, luego se agregó tetrahidrofurano desgasificado anhidro (20 mL). La lechada rojiza se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y luego se agregó agua desgasificada (2 mL), y 1,2-dibromo-4,5-dimetoxibenceno (3,20 g, 10,8 mmol, 1 equiv). La reacción se agitó a reflujo por 21 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (30 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL).

Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El dibromoareno sin reaccionar se retiró por recristalización a partir de metanol caliente. El producto se volvió a purificar mediante cromatografía de columna en un sistema Isco CombiFlash (columna de 120 g; gradiente: 1 volumen de columna de heptano, rampa hasta 98:2 de heptano:acetato de etilo durante 0,5 volúmenes de columna, mantener a 98:2 por 2 volúmenes de columna, rampa hasta 90:10 de heptano:acetato de etilo durante 7 volúmenes de columna, mantener a 90:10 por 1 volumen de columna) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,47 g, 99 % del área por HPLC, 32% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,96 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,52 (hept, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 148,0, 147,9, 147,6, 146,0, 135,3, 133,2, 120,5, 114,8, 114,8, 113,9, 56,2, 34,4, 30,9, 25,1, 24,3, 23,9.

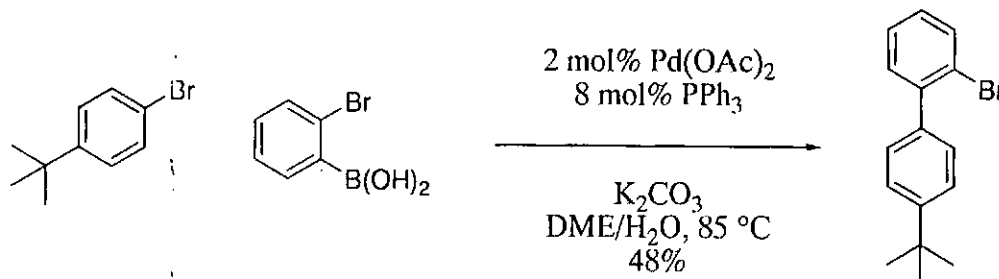


Ejemplo 3-e

2-Bromo-3',5'-dimetoxibifenilo

[0180] A un recipiente de 250 ml de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó agua (41 mL) y 1,2-dimetoxietano (41 mL). La solución se inyectó con nitrógeno por 20 minutos, y luego se agregaron carbonato de potasio (11,1 g, 81,0 mmol, 3 equiv), ácido 2-bromofenilborónico (6,35 g, 31,6 mmol, 0,98 equiv) y 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (7,00 g, 32,2 mmol, 1 equiv). El recipiente se purgó con N_2 por 10 minutos antes de agregar finalmente acetato de paladio (II) (145 mg, 0,645 mmol, 0,02 equiv) y trifenilfosfina (677 mg, 2,58 mmol, 0,08 equiv). La mezcla de la reacción se calentó a 85°C bajo una presión positiva de nitrógeno por 16 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, las fases se partitionaron. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en el Isco (columna de 120 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 94:6 de heptano:acetato de etilo durante 8 volúmenes de columna, mantener a 94:6 durante 6 volúmenes de columna) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (4,51 g, 94 % del área por HPLC, 48% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz,

CDCl_3) δ ppm 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,50 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 159,8, 142,6, 142,1, 132,8, 130,7, 128,5, 127,0, 122,1, 107,4, 99,6, 55,5.



Ejemplo 3-f

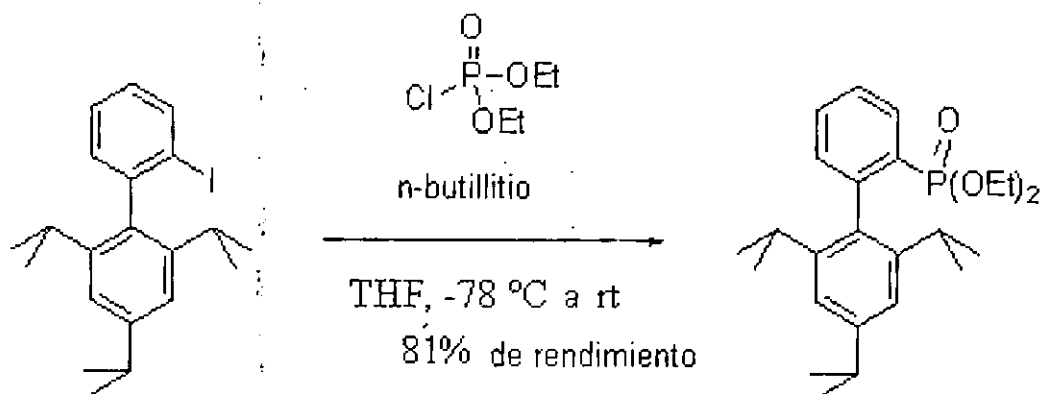
2-Bromo-4'-tert-butylbifenilo

[0181] A un recipiente de 250 ml de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó agua (41 mL) y 1,2-dimetoxietano (41 mL). La solución se inyectó con nitrógeno por 20 minutos, luego se agregaron carbonato de potasio (6,49 g, 46,9 mmol, 3 equiv), ácido 2-bromofenilborónico (3,69 g, 18,4 mmol, 0,98 equiv) y 1-bromo-4-tert-butilbenceno (4,00 g, 18,8 mmol, 1 equiv). El recipiente luego se purgó con N_2 por 10 minutos antes de agregar finalmente acetato de paladio (II) (84 mg, 0,375 mmol, 0,02 equiv) y trifenilfosfina (394 mg, 1,50 mmol, 0,08 equiv). La mezcla de la reacción se calentó a 85 °C bajo una presión positiva de nitrógeno por 18 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, las fases se partitionaron y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en un sistema Isco CombiFlash (columna de 120 g; elución con 14 volúmenes de columna de heptano) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,93 g, 67 % del área por HPLC, 54% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 4H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 4-Procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos

[0182] En un recipiente de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó el areno (1 equiv). Después de purgar el recipiente con nitrógeno durante 10 minutos, se desgasificó, se agregó tetrahydrofurano anhidro (0,3 M en relación con el areno). La solución resultante se enfrió a -78 °C, y luego se agregó por goteo *n*-butillitio (1,2 equiv, 2,5 M en hexanos). La reacción típicamente se agitó durante 1 hora a -78 °C, y luego el árrillitio intermediario se trató con clorofosfto de dietilo (1,2 equiv). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche, y luego se diluyó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La mezcla de la reacción se procesó

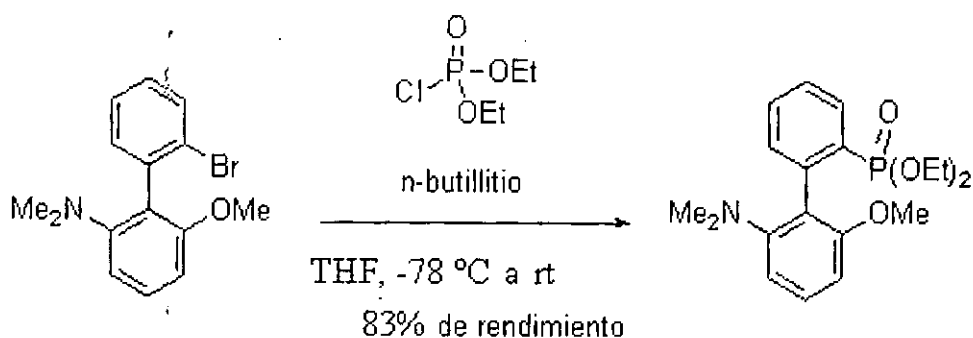
separando las fases y lavando la capa acuosa con acetato de etilo (3x). Las fracciones orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El dietilfosfonato crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice en un sistema Isco CombiFlash como se lo ha descrito.



Ejemplo 4-a

2',4',6'-Triisopropilbifenil-2-ilfosfonato de dietilo .

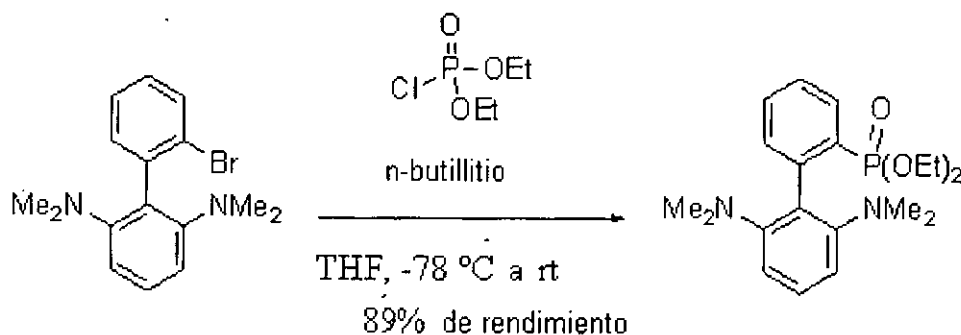
[0183] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2'-yodo-2,4,6-triisopropilbifenilo (10,0 g, 24,6 mmol, 1 equiv), en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 92:8 de diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 92:8 por 4 volúmenes de columna) (8,31 g, 97 % del área por HPLC, 81% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,02 (ddd, $J = 14,3, 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,51 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (tdd, $J = 7,5, 3,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,86 (ddq, $J = 10,2, 8,7, 7,1$ Hz, 2H), 3,64 (ddq, $J = 10,2, 8,9, 7,1$ Hz, 2H), 2,93 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,42 (hept, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).



Ejemplo 4-b

2'-(dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo

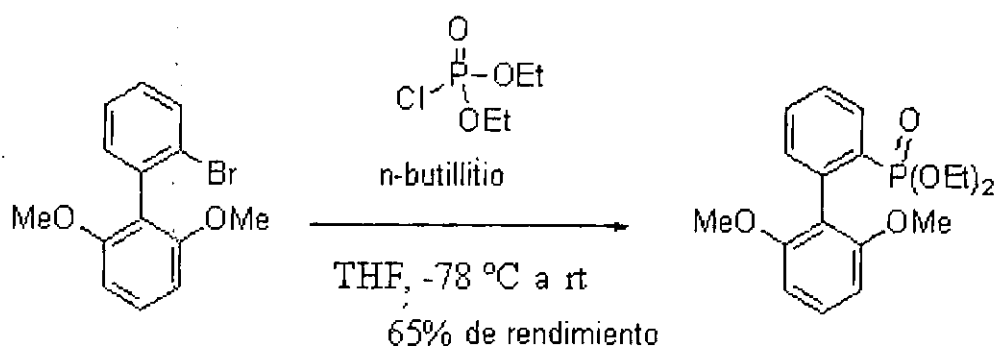
[0184] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2'-bromo-6-metoxi-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (véase Buchwald SL, et al. JACS 2009;131: 7532-7533) (3,00 g, 9,80 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 90:10 de diclorometano:acetona durante 9,5 volúmenes de columna, mantener a 90:10 durante 6 volúmenes de columna) (2,97 g, 95 % del área por HPLC, 83% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,98 (ddd, $J = 14,1, 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,54 (tt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,39 (tdd, $J = 7,6, 3,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 2H), 6,72 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,02 – 3,74 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 1,16 (td, $J = 7,1, 4,7$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 15,0 (s).



Ejemplo 4-c

2',6'-bis(dimetilamino)bifenil-2-ilfosfonato de dietilo

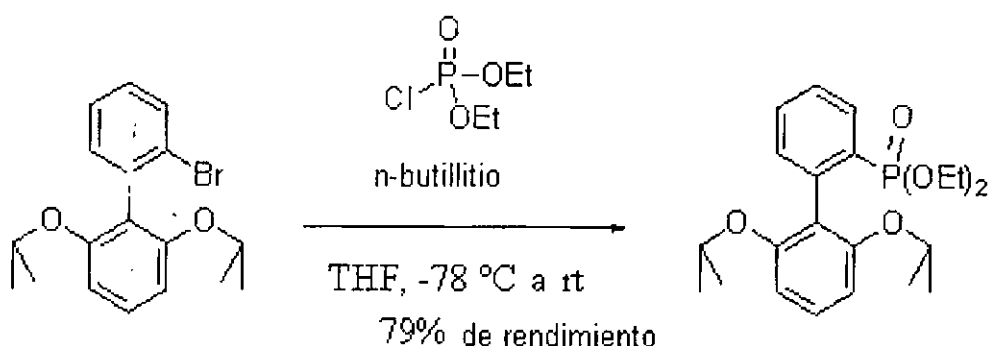
[0185] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2'-bromo- N^2,N^2,N^6,N^6 -tetrametilbifenil-2,6-diamina (véase Buchwald SL, JACS 2009; 131: 7532-7533) (5,00 g, 15,7 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 84:16 de diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 84:16 durante 6 volúmenes de columna) (5,25 g, >94 % del área por HPLC, 89% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,83 (dd, $J = 14,0, 7,7$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,94 – 3,81 (m, 2H), 3,81 – 3,63 (m, 2H), 2,31 (s, 12H), 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 14,8 (s).



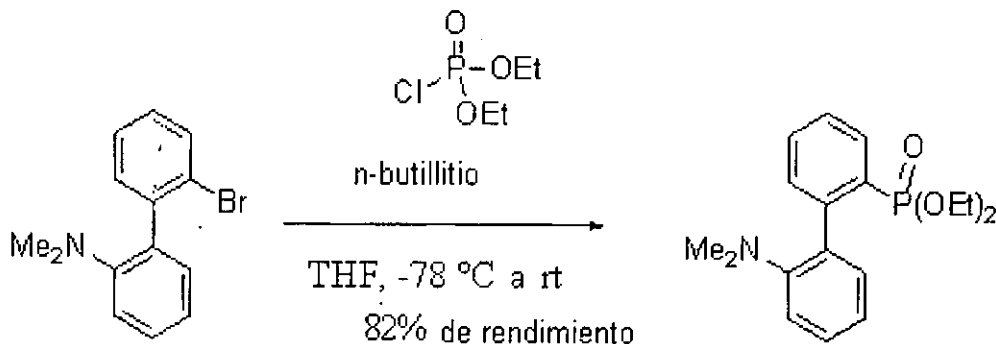
Ejemplo 4-d

2',6'-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo

[0186] A un recipiente de 250 ml de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó 2'-bromo-2,6-dimetoxibifenilo (véase Buchwald SL, Journal of the American Chemical Society 2005;127:4685-4696) (7,02 g, 24,0 mmol, 1 equiv). Se agregó Tetrahidrofurano anhidro desgasificado (80 mL) seguido por N,N,N',N' -tetrametileten-1,2-diamina (4,31 mL, 28,7 mmol, 1,2 equiv). La solución resultante se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y luego se agregó por goteo n -butillitio (11,5 mL, 28,7 mmol, 1,2 equiv, 2,5 M en hexanos). Después de la adición de 5 mL de n -butillitio la lechada de la reacción ya no se podía agitar. El recipiente de la reacción se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ punto en el cual la lechada podía fluir libremente. El resto del n -butillitio ($\sim 6,5$ mL) se agregó durante el transcurso de 10 minutos. La reacción se agitó por 90 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y luego el arillitio intermediario se trató con clorofosfo de dietilo (4,15 mL, 28,7 mmol, 1,2 equiv). La reacción se volvió a enfriar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó por 1 hora, luego el baño de frío se retiró y el recipiente se calentó a temperatura ambiente. en ese punto, la solución de la reacción se diluyó con pH 7 búfer de fosfato (100 mL). La mezcla de la reacción se procesó separando las fases y lavando la capa acuosa con acetato de etilo (4×60 mL). Las fracciones orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 88:12 diclorometano:acetona durante 10,5 volúmenes de columna, mantener a 88:12 durante 6 volúmenes de columna), el producto se aisló como un sólido blanco (5,49 g, 78 % del área por HPLC, 65% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,07 (dd, $J = 14,1, 7,7$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,30 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,98 – 3,77 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 15,2 (s).

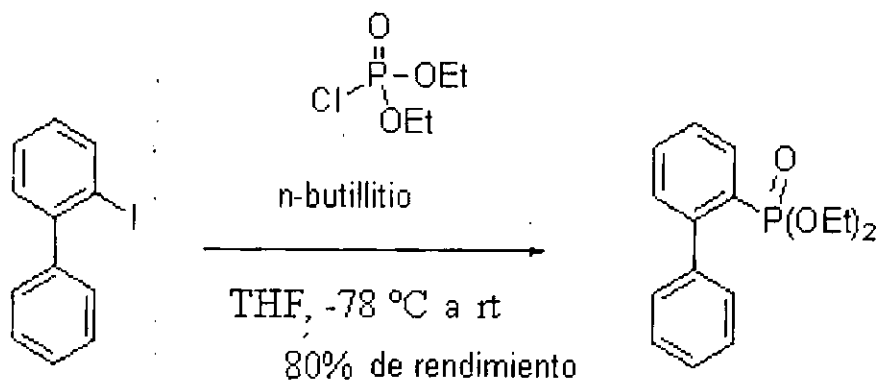
**Ejemplo 4-e****2',6'-diisopropoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo**

[0187] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2'-bromo-2,6-diisopropoxibifenilo (12,0 g, 34,4 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía flash de columna (300-mL SiO₂ gel; gradiente: 85:15 a 75:25 de diclorometano:acetona) (11,0 g, 79% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ ppm 8,31 (dd, *J* = 14,0, 7,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,26 (hept, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,83 (m, 2H), 1,12 – 1,06 (m, 12H), 1,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). ³¹P RMN (C₆D₆, 202 MHz) δ ppm 18,2 (s).

**Ejemplo 4-f****2'-(dimetilamino)bifenil-2-ilfosfonato de dietilo**

[0188] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2'-bromo-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (1,99 g, 7,21 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 90:10 de diclorometano:acetona durante 9,5 volúmenes de columna, mantener a 90:10 durante 6 volúmenes de columna) (1,96 g, 96 % del área por HPLC, 82% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 (ddd, *J* = 14,3, 7,7, 1,1 Hz,

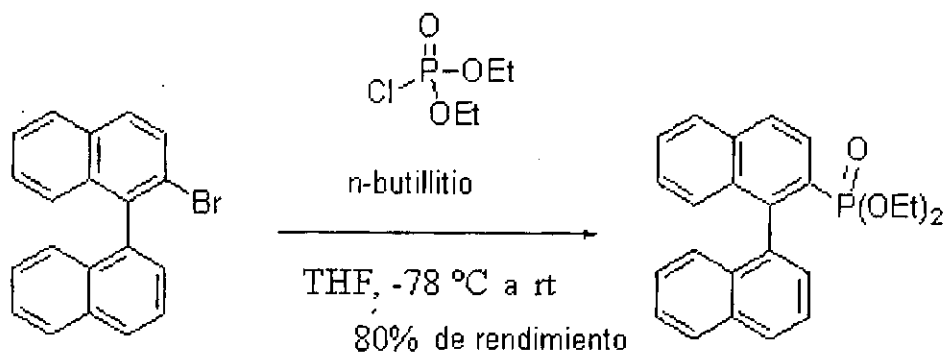
1H), 7,50 (ttd, $J = 5,1, 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,04 – 6,92 (m, 2H), 4,05 – 3,87 (m, 3H), 3,80 – 3,62 (m, 1H), 2,52 (s, 6H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 24,8 (s).



Ejemplo 4-g

Dietilo bifenil-2-ilfosfonato

[0189] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-yodobifenilo (4 mL, 22,7 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1 volumen de columna de diclorometano, rampa hasta 91:9 de diclorometano:acetona durante 9 volúmenes de columna, mantener a 91:9 durante 6 volúmenes de columna) (5,27 g, 94 % del área por HPLC, 80% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,04 (ddd, $J = 14,3, 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,56 (tt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,50 – 7,29 (m, 7H), 4,01 – 3,76 (m, 4H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 25,0 (s).

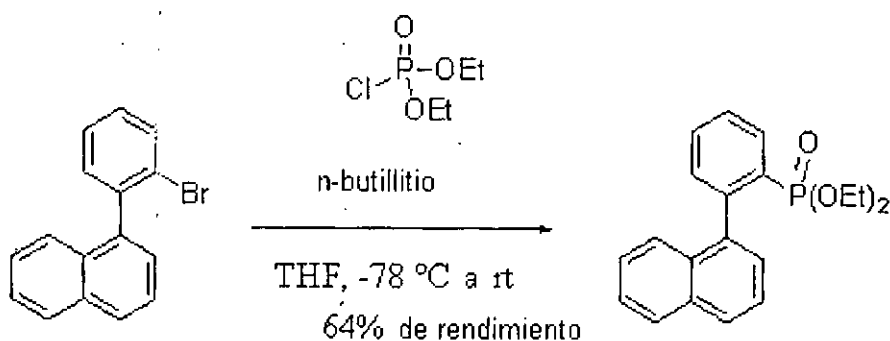


Ejemplo 4-h

1,1'-binaftil-2-ilfosfonato de dietilo

[0190] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-bromo-1,1'-binaftilo (4,15 g, 12,5 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala

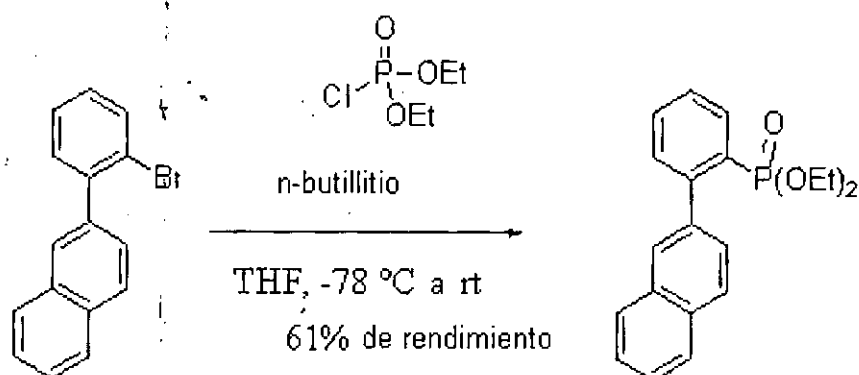
de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 91:9 de diclorometano:acetona durante 9,5 volúmenes de columna, mantener a 91:9 durante 7 volúmenes de columna) (3,91 g, 95 % del área por HPLC, 80% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,26 – 8,16 (m, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,4, 3,7$ Hz, 1H), 7,99 – 7,89 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 8,2, 7,0$ Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,43 (ddd, $J = 8,1, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85 – 3,51 (m, 4H), 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,75 – 0,70 (m, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 143,1 (d, $J = 10$ Hz), 135,5 (d, $J = 6$ Hz), 134,6 (d, $J = 2$ Hz), 133,0, 132,8, 132,8, 128,4 (d, $J = 3$ Hz), 128,3 (d, $J = 6$ Hz), 127,9, 127,7, 127,6, 127,5, 127,3 (d, $J = 15$ Hz), 126,8, 126,4, 126,4 (d, $J = 1$ Hz), 125,6, 125,3, 125,0, 124,6, 61,8 (d, $J = 6$ Hz), 61,6 (d, $J = 6$ Hz), 16,3 (d, $J = 7$ Hz), 15,8 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 17,5 (s).



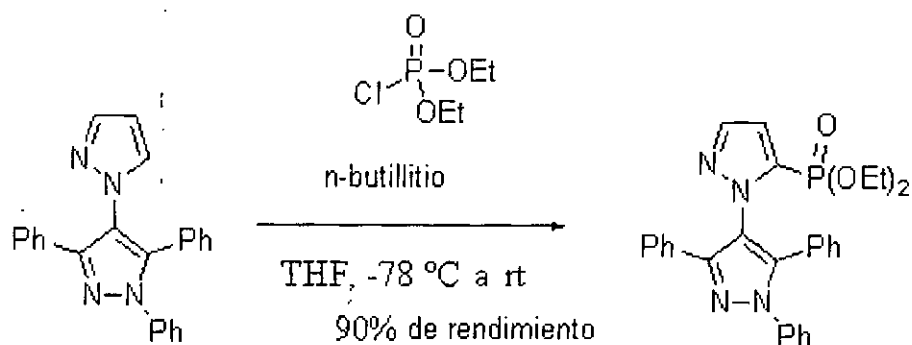
Ejemplo 4-i :

2-(naftalen-1-il)fenilfosfonato de dietilo

[0191] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 1-(2-bromofenil)naftaleno (2,78 g, 9,82 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 89:11 de diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 89:11 durante 3,5 volúmenes de columna) (2,14 g, 97 % del área por HPLC, 64% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,17 (ddd, $J = 14,2, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,61 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 3H), 3,85 – 3,48 (m, 4H), 0,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,71 (td, $J = 7,0, 0,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 143,4 (d, $J = 9$ Hz), 138,0 (d, $J = 4$ Hz), 133,6 (d, $J = 10$ Hz), 132,9, 132,2, 131,6 (d, $J = 14$ Hz), 131,2 (d, $J = 3$ Hz), 129,2, 127,6 (d, $J = 6$ Hz), 127,3, 127,2, 126,8 (d, $J = 15$ Hz), 126,1, 125,4, 125,2, 124,3, 61,7 (dd, $J = 13, 6$ Hz), 16,2 (d, $J = 7$ Hz), 15,76 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 14,3 (s).

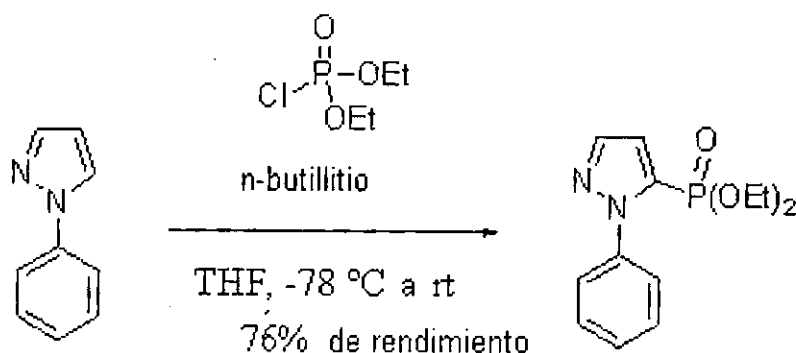
**Ejemplo 4-j****2-(naftalen-2-il)fenilfosfonato de dietilo**

[0192] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-(2-bromofenil)naftaleno (4,25 g, 15,0 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 90:10 de diclorometano:acetona durante 7,5 volúmenes de columna, mantener a 90:10 durante 4 volúmenes de columna) (3,10 g, 96 % del área por HPLC, 61% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,09 (ddd, $J = 14,3, 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,96 – 7,78 (m, 4H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 3,98 – 3,75 (m, 4H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 145,5 (d, $J = 10$ Hz), 138,5 (d, $J = 4$ Hz), 133,6 (d, $J = 10$ Hz), 132,4, 132,2, 131,6 (d, $J = 3$ Hz), 131,2 (d, $J = 14$ Hz), 127,9, 127,8, 127,8, 127,4, 127,3, 126,7, 126,6, 126,0, 125,8 (d, $J = 17$ Hz), 61,8 (d, $J = 6$ Hz), 16,3 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 14,8 (s).

**Ejemplo 4-k****1',3',5'-trifenil-1'H-1,4'-bipirazol-5-ilfosfonato de dietilo**

[0193] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 1',3',5'-trifenil-1'H-1,4'-bipirazol (véase Sieser JE et al, Org. Proc. Res. & Devel. 2008;12:480-489) (2,00 g, 5,52 mmol, 1

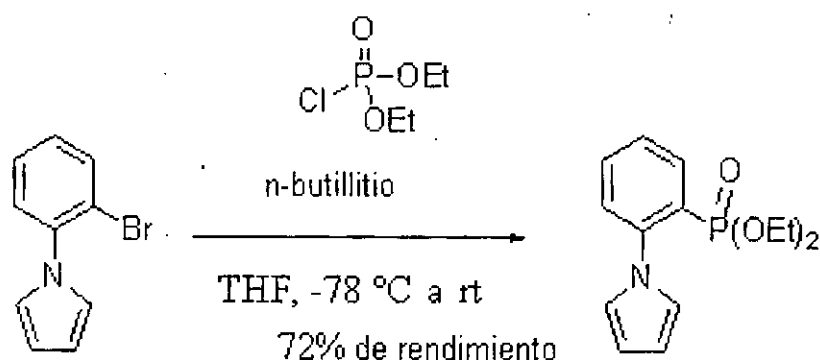
equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 95:5 de diclorometano:acetona durante 8,5 volúmenes de columna, mantener a 95:5 durante 6 volúmenes de columna) (2,47 g, 99 % del área por HPLC, 90% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm 7,76 (dd, $J = 1,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 7H), 7,22 – 7,05 (m, 8H), 6,85 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 3,75 – 3,49 (m, 2H), 3,34 – 3,16 (m, 2H), 0,85 (dt, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm 148,0, 141,2, 139,9 (d, $J = 17$ Hz), 139,4, 135,7, 133,5, 131,0, 129,0, 128,7, 128,5, 128,1, 128,0, 127,5, 126,3, 125,0, 119,7, 116,7 (d, $J = 20$ Hz), 62,5 (d, $J = 5$ Hz), 62,3 (d, $J = 6$ Hz), 16,3 (d, $J = 6$ Hz), 16,2 (d, $J = 6$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ , ppm 11,0 (s).



Ejemplo 4-I

1-fenil-1H-pirazol-5-ilfosfonato de dietilo

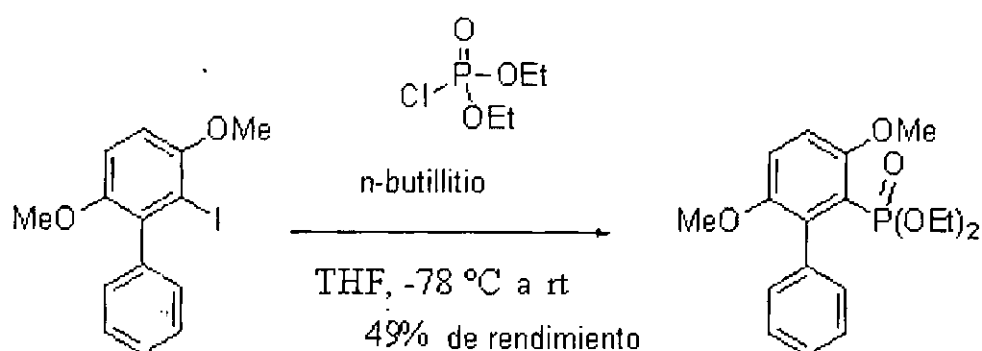
[0194] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 1-fenil-1H-pirazol (5,00 mL, 37,8 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 92:8 de diclorometano:acetona durante 8,5 volúmenes de columna, mantener a 92:8 por 8 volúmenes de columna) (8,34 g, 98 % del área por HPLC, 79% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm 7,71 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 6,96 (dd, $J = 2,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,11 – 3,92 (m, 4H), 1,17 (td, $J = 7,0, 0,5$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm 140,1, 139,3 (d, $J = 17$ Hz), 131,6 (d, $J = 216$ Hz), 128,4, 128,3, 125,1, 117,0 (d, $J = 19$ Hz), 62,9 (d, $J = 6$ Hz), 16,3 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ , ppm 5,0 (s).



Ejemplo 4-m

2-(1H-pirrol-1-il)fenilfosfonato de dietilo

[0195] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 1-(2-bromofenil)-1H-pirrol (véase Lautens M et al, Organic Letters 2007; 9: 1761-1764) (5,29 g, 23,8 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 92:8 de diclorometano:acetona durante 9,5 volúmenes de columna, mantener a 92:8 por 5 volúmenes de columna) (4,81 g, 97 % del área por HPLC, 72% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,04 (ddd, $J = 14,6, 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (tt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,45 (tdd, $J = 7,6, 3,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,29 (t, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,09 – 3,89 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 15,1 (s).

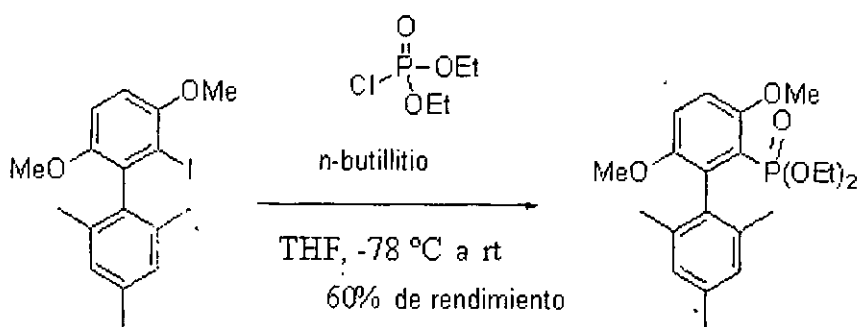


Ejemplo 4-n

3,6-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo

[0196] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-yodo-3,6-dimetoxibifenilo (5,00 g, 14,7 mmol, 1 equiv) (véase Buchwald SL et al, Patente US No. 7,858,784, Diciembre 28, 2010) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g;

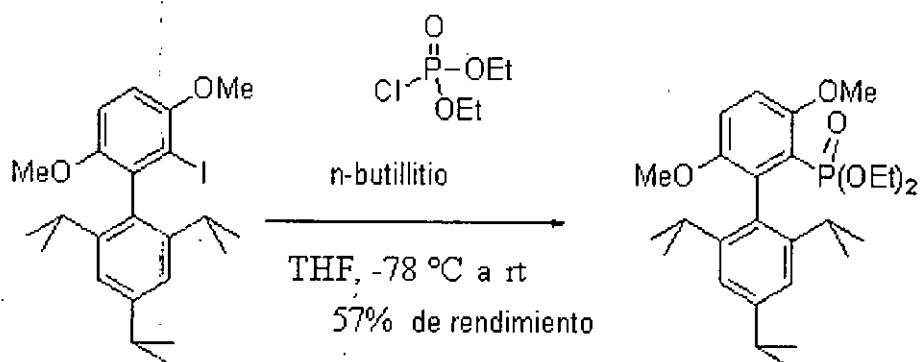
gradiente: 1 volumen de columna de diclorometano, rampa hasta 82:18 de diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 82:18 durante 6 volúmenes de columna) (2,54 g, >99 % del área por HPLC, 49% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,44 – 7,26 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 9,0$, 7,2 Hz, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 5H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155,7, 151,0 (d, $J = 19$ Hz), 137,4 (d, $J = 5$ Hz), 136,2 (d, $J = 8$ Hz), 129,6, 126,9, 126,5, 118,2 (d, $J = 188$ Hz), 116,1 (d, $J = 3$ Hz), 111,6 (d, $J = 11$ Hz), 61,5 (d, $J = 6$ Hz), 56,9, 16,4 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 12,4 (s).



Ejemplo 4-o

3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-ilfosfonato de dietilo

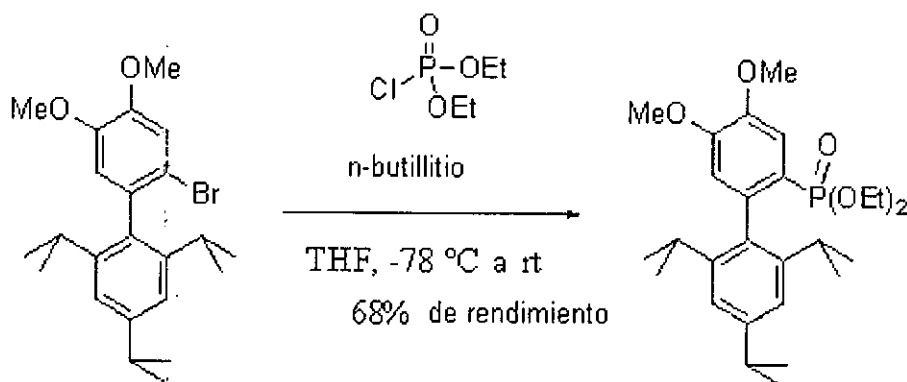
[0197] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-yodo-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenilo (5,01 g, 13,1 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 85:15 diclorometano:acetona durante 8,5 volúmenes de columna, mantener a 85:15 durante 6 volúmenes de columna) (3,09 g, 88 % del área por HPLC, 60% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 9,0$, 7,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,01 – 3,87 (m, 5H), 3,70 – 3,55 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155,7, 150,5 (d, $J = 20$ Hz), 135,6, 135,6, 134,6 (d, $J = 9$ Hz), 134,0 (d, $J = 4$ Hz), 127,1, 119,5, 115,5 (d, $J = 3$ Hz), 111,1 (d, $J = 11$ Hz), 61,4 (d, $J = 7$ Hz), 56,7 (d, $J = 12$ Hz), 21,4, 20,6, 16,5 (d, $J = 6$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 12,6 (s).



Ejemplo 4-p

2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo

[0198] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-yodo-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenilo (véase Buchwald SL et al, JACS 2008;130: 13552-13554) (6,00 g, 12,9 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 88:12 de diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 88:12 por 7,5 volúmenes de columna) (3,51 g, 93 % del área por HPLC, 57% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,04 – 6,89 (m, 4H), 3,99 – 3,84 (m, 5H), 3,60 (s, 3H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 2,93 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,49 (hept, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,01 (dd, $J = 9,3, 4,9$ Hz, 6H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155,4, 151,3 (d, $J = 20$ Hz), 146,6, 145,7, 133,7 (d, $J = 8$ Hz), 131,9, 119,8, 119,5 (d, $J = 190$ Hz), 113,7 (d, $J = 3$ Hz), 110,5 (d, $J = 11$ Hz), 61,1 (d, $J = 7$ Hz), 56,5, 55,5, 34,4 31,0, 24,7, 24,3, 23,7, 16,6 (d, $J = 6$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 13,1 (s).

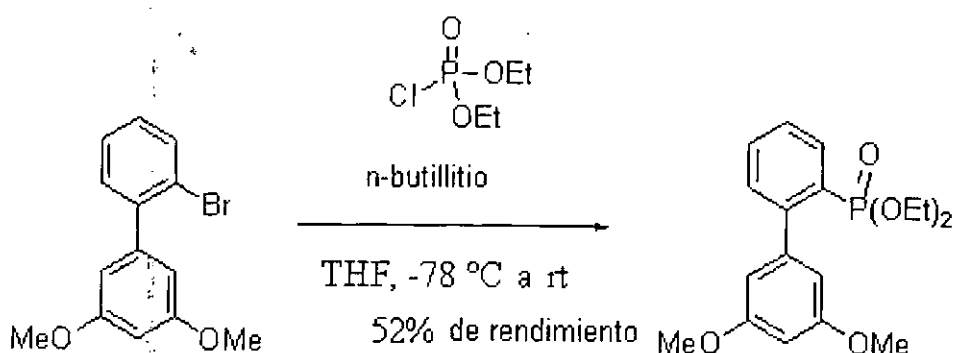


Ejemplo 4-q

2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo

[0199] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento

general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-bromo-2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenilo (1,47 g, 3,51 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 80 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 92:8 de diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 92:8 durante 8 volúmenes de columna) (1,13 g, 99 % del área por HPLC, 68% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,49 (dd, $J = 14,9, 3,9$ Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 – 3,78 (m, 5H), 3,66 (ddq, $J = 10,2, 8,7, 7,1$ Hz, 2H), 2,92 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,50 (hept, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150,4 (d, $J = 4$ Hz), 147,7, 146,8 (d, $J = 19$ Hz), 146,3, 137,3 (d, $J = 10$ Hz), 135,5 (d, $J = 3$ Hz), 120,0, 119,5 (d, $J = 197$ Hz), 116,5, 115,0 (d, $J = 13$ Hz), 114,6 (d, $J = 19$ Hz), 61,6 (d, $J = 6$ Hz), 56,1 (d, $J = 5$ Hz), 34,6, 30,9, 26,1, 24,4, 22,9, 16,5 (d, $J = 6$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 18,3 (s).

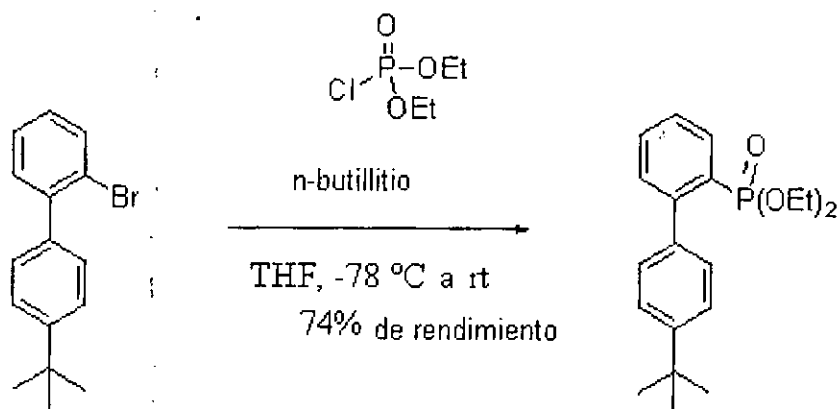


Ejemplo 4-r

3',5'-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo

[0200] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-bromo-3',5'-dimetoxibifenilo (4,50 g, 15,4 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 88:12 de diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 88:12 por 4 volúmenes de columna) (2,81 g, 98 % del área por HPLC, 52% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,02 (ddd, $J = 14,3, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,54 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 6,48 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,03 – 3,84 (m, 4H), 3,82 (s, 7H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 159,5, 145,4 (d, $J = 10$ Hz), 142,9 (d, $J = 4$ Hz), 133,5 (d, $J = 10$ Hz), 131,6 (d, $J = 3$ Hz), 130,7 (d, $J = 14$ Hz), 126,7 (d, $J = 14$ Hz), 126,6 (d, $J = 186$ Hz), 107,5, 99,7,

61,9 (d, $J = 6$ Hz), 55,5, 16,4 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 17,7 (s).



Ejemplo 4-s

4'-*tert*-butilbifenil-2-ilfosfonato de dietilo

[0201] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la síntesis de dietilfosfonatos utilizando 2-bromo-4'-*tert*-butilbifenilo (2,86 g, 9,89 mmol, 1 equiv) en lugar del areno, donde todos los demás reactivos se ajustan a escala de manera acorde, seguido por purificación mediante cromatografía de columna (columna de 120 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de diclorometano, rampa hasta 92:8 diclorometano:acetona durante 8 volúmenes de columna, mantener a 92:8 durante 6 volúmenes de columna) (2,53 g, 96 % del área por HPLC, 74% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,02 (ddd, $J = 14,3, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,54 (tt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 6H), 3,98 – 3,74 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 149,9, 145,6 (d, $J = 10$ Hz), 138,2 (d, $J = 4$ Hz), 133,4 (d, $J = 10$ Hz), 131,5 (d, $J = 3$ Hz), 131,1 (d, $J = 14$ Hz), 128,7, 127,7, 126,3 (d, $J = 15$ Hz), 124,1, 61,8 (d, $J = 6$ Hz), 34,8, 31,6, 16,3 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 17,8 (s).

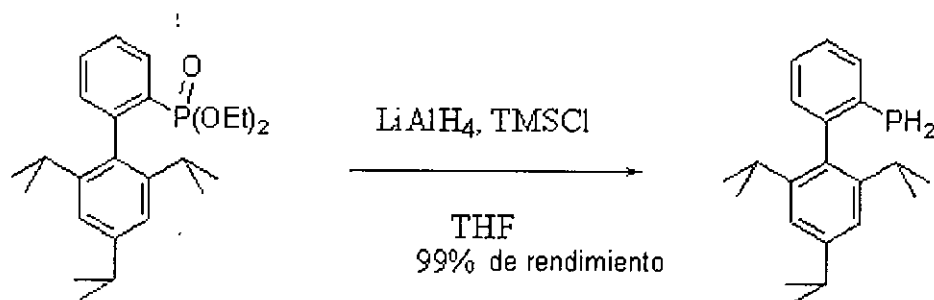
Ejemplo 5-Procedimiento general para la reducción de fosfonato

[0202] En un recipiente de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética y bajo una presión positiva de nitrógeno se agregó tetrahidrofurano desgasificado anhidro (~1,6 M en relación con LiAlH_4) y hidruro de litio y aluminio (3 equiv) como una solución en tetrahidrofurano. Luego de enfriar la mezcla a 0 °C en un baño de hielo, se agregó clorotrimetilsilano (3 equiv) por goteo. La solución resultante se agitó a 0 °C. Una solución de tetrahidrofurano (~0,7 M en relación con el fosfonato) del dietilfosfonato (1 equiv) se preparó en un recipiente de base redondeada, luego se enfrió a 0 °C en un baño de hielo bajo una presión positiva de N_2 . Luego de 30 minutos, la solución de hidruro de litio y aluminio/clorotrimetilsilano se transfirió por goteo mediante cánula a la solución de dietilfosfonato bajo una presión positiva de nitrógeno. Se observó

una rápida evolución de gas. La reacción se agitó enérgicamente a 0 °C y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Después de ~16 horas, la solución de la reacción se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y se detuvo usando un tratamiento ácido (método A) o mediante el método Fieser (método B).

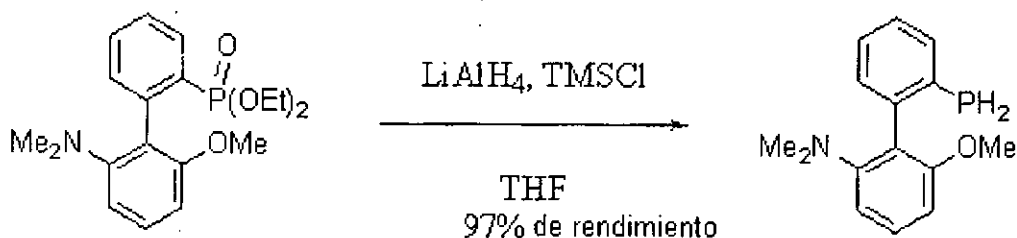
[0203] El tratamiento por método A se usó para fosfinas estables al aire sin un grupo funcional básico. La mezcla de la reacción se detuvo lentamente con acetato de etilo (7,7 equiv), seguido por ácido clorhídrico acuoso 1 M (15 equiv). La mezcla bifásica luego se agitó enérgicamente a temperatura ambiente hasta que las fases se clarificaron (~1 h), punto en el cual las fases se particionaron. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3x). Las fracciones orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. Las fosfinas primarias aisladas se utilizaron sin purificación adicional.

[0204] El tratamiento por método B se empleó con las fosfinas sensibles al aire y con las fosfinas estables al aire que contienen sustituyentes básicos. Para los substratos sensibles al aire, el agua y la solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% utilizadas en el tratamiento Fieser (n mL de agua, n mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, $3n$ mL agua, donde n = gramos de LiAlH_4 utilizados) se degasificaron por burbujeo con nitrógeno durante 30 minutos antes de su uso. La lechada resultante se agitó enérgicamente por 15 minutos. Luego la lechada de fosfina sensible al aire se transfirió mediante cánula a un filtro Schlenk fritado bajo presión de nitrógeno, usando la técnica Schlenk estándar. La solución del material filtrado se recogió en un recipiente de fondo esférico de 3 bocas. El recipiente de la reacción se enjuagó con diclorometano burbujeadado con nitrógeno (2x), y el líquido de lavado se pasó cada vez a través del filtro Schlenk. La torta de filtrado también se enjuagó con diclorometano (2x). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta ~10 mL, luego la solución se transfirió mediante cánula a un vial de centelleo de 40-mL degasificado con una tapa septa-top. La solución se concentró en el vial para obtener la fosfina, que se usó sin purificación adicional.

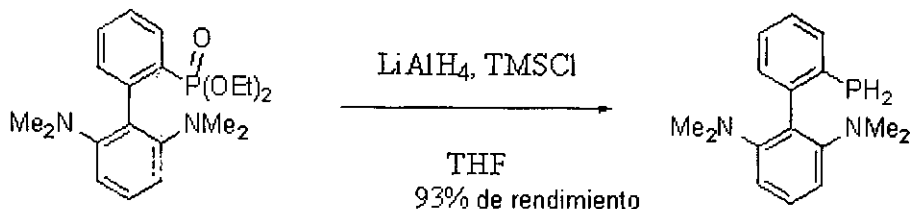


Ejemplo 5-a**Preparación alternativa de (2',4',6'-Triisopropilbifenil-2-il)fosfina**

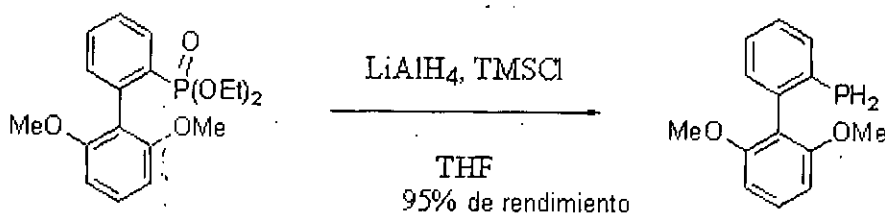
[0205] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2',4',6'-triisopropilbifenil-2-ilfosfonato de dietilo (8,31 g, 20,0 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación A (15 mL de acetato de etilo, 250 mL de ácido clorhídrico acuoso 1 M) (6,20 g, 95 % del área por HPLC, 99% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 3,57 (d, $J = 203,7$ Hz, 2H), 2,95 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,42 (hept, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -130,5 (s).

**Ejemplo 5-b****6-Metoxi-*N,N*-dimetil-2'-fosfinobifenil-2-amina**

[0206] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2'-(dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo (3,15 g, 8,67 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación B (1 mL agua, 1 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 3 mL agua) (2,17 g, 96 % del área por HPLC, 97% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,61 (dd, $J = 10,6, 3,8$ Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 6,72 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (dq, $J = 202,4, 12,1$ Hz, 2H), 2,48 (s, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -131,9 (s).

**Ejemplo 5-c*****N*²,*N*²,*N*⁶,*N*⁶-tetrametil-2'-fosfinobifenil-2,6-diamina**

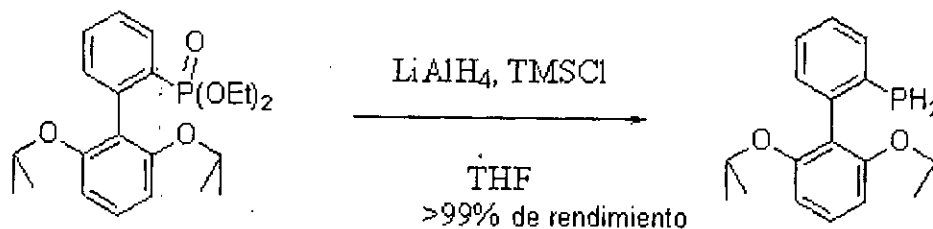
[0207] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2',6'-bis(dimetilamino)bifenil-2-ilfosfonato de dietilo (5,14 g, 13,7 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación B (1,55 mL agua, 1,55 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 4,7 mL agua) (3,45 g, >99 % del área por HPLC, 93% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58 (dd, $J = 10,7, 4,2$ Hz, 1H), 7,34 (ddd, $J = 12,3, 7,1, 5,1$ Hz, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,60 (d, $J = 202,4$ Hz, 2H), 2,39 (s, 12H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -133,7 (s).



Ejemplo 5-d

(2',6'-Dimetoxibifenil-2-il)fosfina

[0208] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2',6'-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo (5,40 g, 15,4 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación A (10 ml de acetato de etilo, 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M) para dar el producto como un sólido blanco (3,80 g, 86 % del área por HPLC, >99% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,65 (dd, $J = 9,9, 4,7$ Hz, 2H), 3,73 (d, $J = 4,7$ Hz, 6H), 3,65 (d, $J = 203,0$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -131,5 (s).

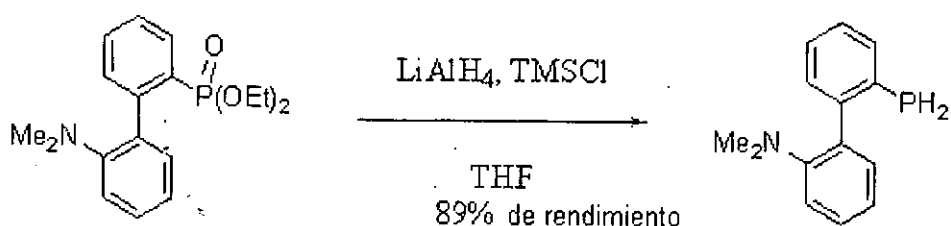


Ejemplo 5-e

(2',6'-Diisopropoxibifenil-2-il)fosfina

[0209] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2',6'-diisopropoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo (3,16 g, 15,4 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación A

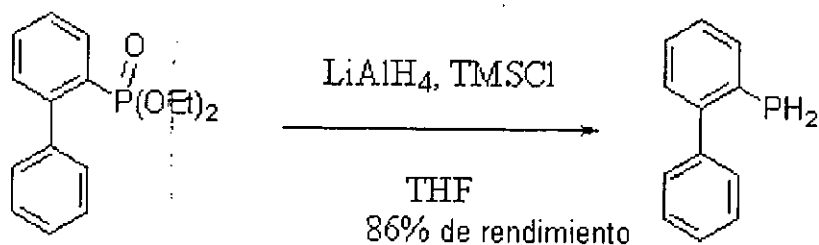
(6 ml de acetato de etilo, 75 mL de ácido clorhídrico acuoso 1 M) (2,30 g, 94 % del área por HPLC, 98% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 3H), 6,63 (dd, J = 6,8, 4,0 Hz, 2H), 4,33 (hept, J = 6,1 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 202,7 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -132,2 (s).



Ejemplo 5-f

N,N-Dimetil-2'-fosfinobifenil-2-amina

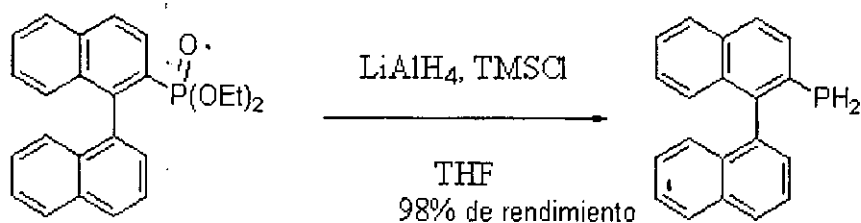
[0210] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2'-(dimetilamino)bifenil-2-ilfosfonato de dietilo (1,96 g, 5,88 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,7 mL agua, 0,7 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 2,0 mL agua) (1,20 g, 89% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,73 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 3H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 10,6, 4,4 Hz, 2H), 4,15 – 3,22 (m, 2H), 2,52 (s, 6H).



Ejemplo 5-g

Bifenil-2-ilfosfina

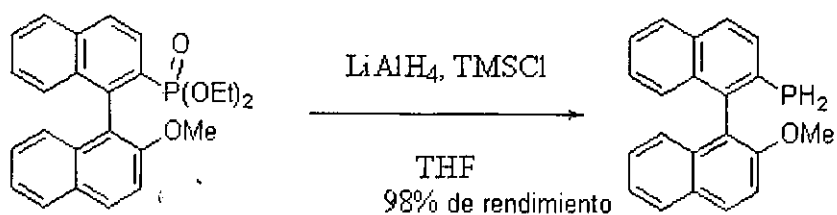
[0211] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando bifenil-2-ilfosfonato de dietilo (9,00 g, 31,0 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (3,5 mL agua, 3,5 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 11,5 mL agua) (4,96 g, 86% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,56 – 7,39 (m, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 6H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 3,72 (d, J = 204,4 Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -123,6 (t, $^1J_{\text{PH}}$ = 202 Hz).



Ejemplo 5-h

1,1'-Binaftil-2-ilfosfina

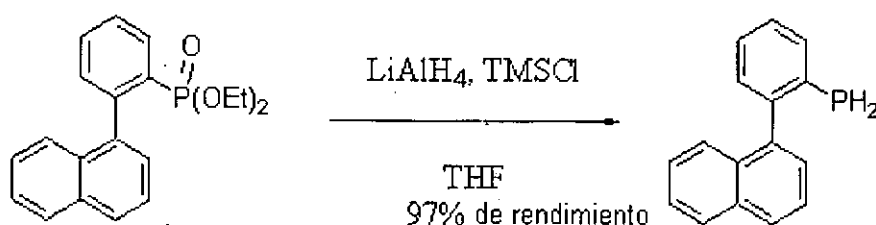
[0212] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 1,1'-binaftil-2-ilfosfonato de dietilo (3,90 g, 9,99 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (1,1 mL agua, 1,1 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 3,4 mL agua) (2,80 g, 98% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 12,0, 8,3$ Hz, 2H), 7,67 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (dt, $J = 10,7, 5,3$ Hz, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 3H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 16,5, 8,5$ Hz, 2H), 3,57 (ddd, $J = 205,2, 66,6, 12,0$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -126,1 (s).



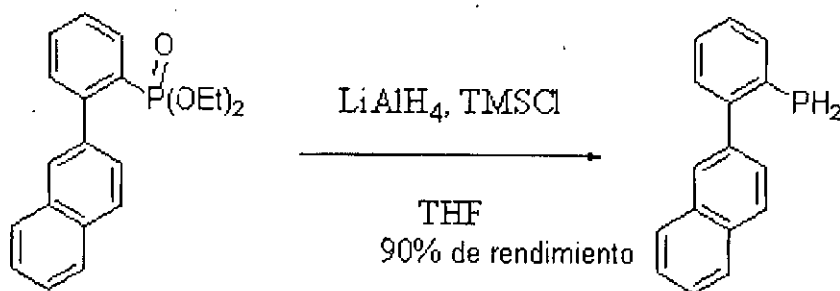
Ejemplo 5-i

(2'-Metoxi-1,1'-binaftil-2-il)fosfina

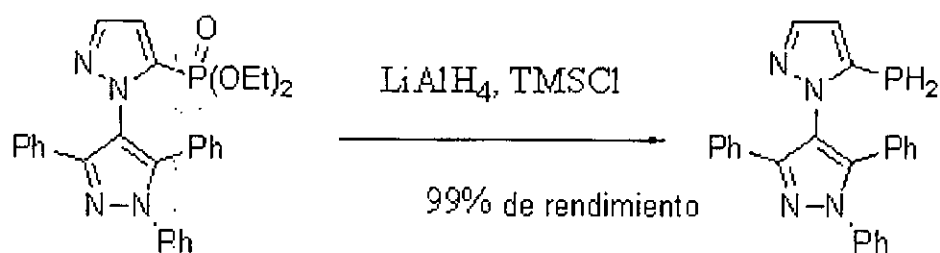
[0213] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-ilfosfonato de dietilo (véase Powell DR, et al. Journal of Organic Chemistry 1998; 63: 2338-2341) (1,23 g, 2,92 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,3 mL agua, 0,3 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 1,0 mL agua) (908 mg, 98% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,07 – 7,96 (m, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 3H), 7,80 – 7,67 (m, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,13 (dt, $J = 6,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (ddd, $J = 204,0, 46,0, 12,1$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -129,2 (s).

**Ejemplo 5-j****(2-(Naftalen-1-il)fenil)fosfina**

[0214] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2-(naftalen-1-il)fenilfosfonato de dietilo (2,12 g, 6,23 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,7 mL agua, 0,7 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 2,1 mL agua) (1,43 g, 97% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,98 – 7,85 (m, 2H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 8H), 3,59 (ddd, $J = 102,0, 34,9, 12,2$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -130,1 (s).

**Ejemplo 5-k****(2-(Naftalen-2-il)fenil)fosfina**

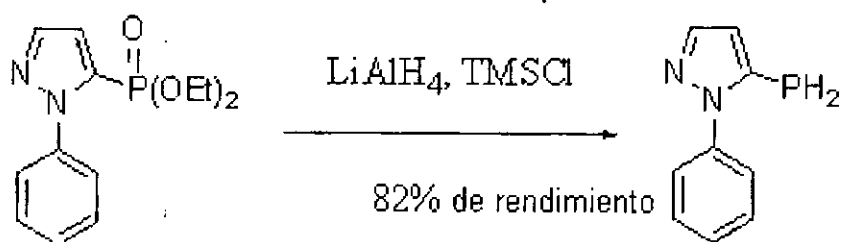
[0215] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2-(naftalen-2-il)fenilfosfonato de dietilo (3,06 g, 8,99 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de reacción libre de aire B (1,0 mL agua, 1,0 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 3,1 mL agua) (1,92 g, 90% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 – 7,82 (m, 3H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,63 (ddd, $J = 13,6, 4,6, 4,0$ Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 3,85 (d, $J = 204,6$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -126,0 (s).



Ejemplo 5-I

1',3',5'-Trifenil-5-fosfino-1'H-1,4'-bipirazol

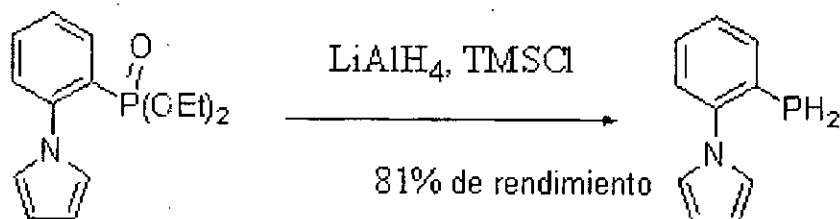
[0216] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 1',3',5'-trifenil-1'H-1,4'-bipirazol-5-ilfosfonato de dietilo (2,42 g, 4,85 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,6 mL agua, 0,6 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 1,6 mL agua) (1,81 g, 86 % del área por HPLC, 95% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 6H), 7,32 – 7,27 (m, 4H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,60 – 6,50 (m, 1H), 3,32 (dm, $J = 208,4$ Hz, 2H).



Ejemplo 5-II

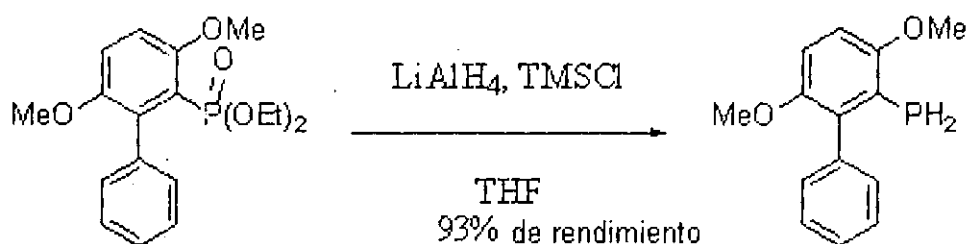
1-Fenil-5-fosfino-1'H-pirazol

[0217] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 1-fenil-1'H-pirazol-5-ilfosfonato de dietilo (3,77 g, 13,5 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (1,6 mL agua, 1,6 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 4,6 mL agua) (1,95 g, 82% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 5H), 6,60 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 207,8$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -161,3 (s).

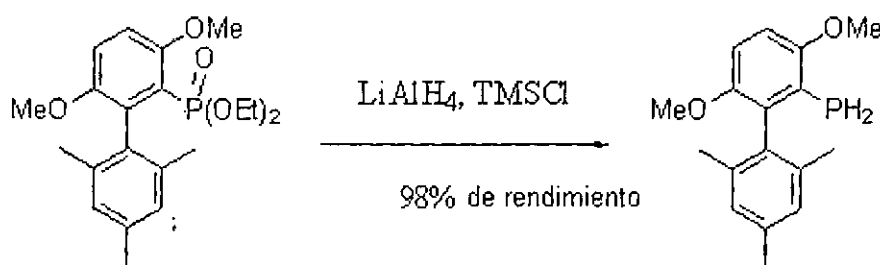


Ejemplo 5-n**1-(2-Fosfinofenil)-1H-pirrol**

[0218] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2-(1H-pirrol-1-il)fenilfosfonato dietilo (4,00 g, 14,3 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (1,6 mL agua, 1,6 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 4,9 mL agua) (2,03 g, 81% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 6,84 – 6,74 (m, 2H), 6,37 – 6,29 (m, 2H), 3,74 (d, $J = 205,6$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -132,3 (s).

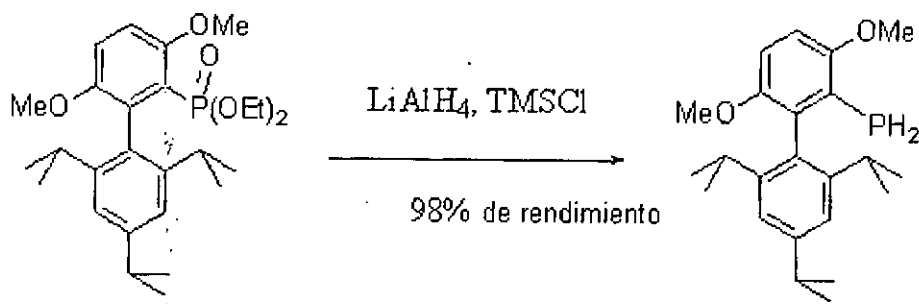
**Ejemplo 5-o****(3,6-Dimetoxibifenil-2-il)fosfina**

[0219] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 3,6-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo (2,50 g, 7,14 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,8 mL agua, 0,8 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 2,4 mL agua) (1,64 g, 93% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,84 (dt, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (d, $J = 215,1$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -154,6 (s).

**Ejemplo 5-p****(3,6-Dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)fosfina**

[0220] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-

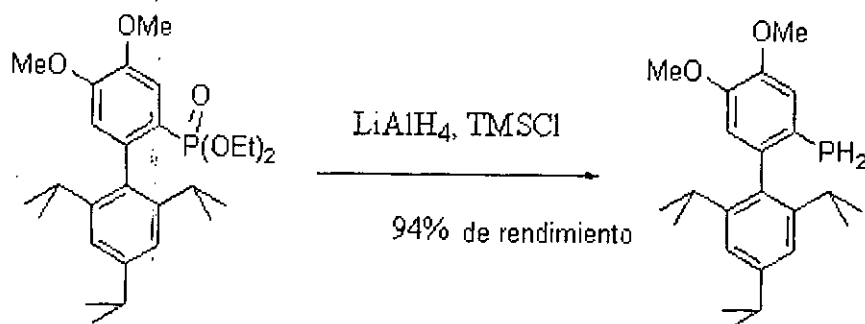
ilfosfonato de dietilo (3,05 g, 7,77 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,9 mL agua, 0,9 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 2,7 mL agua) (2,19 g, 98% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,95 (s, 2H), 6,83 (dt, $J = 8,9, 6,0$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 214,2$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,94 (s, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -160,4 (s).



Ejemplo 5-q

(2',4',6'-Triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina

[0221] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo (3,47 g, 7,28 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación A (6 mL de acetato de etilo, 100 mL de ácido clorhídrico acuoso 1 M) (2,67 g, 98% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 7,05 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 6,86–6,78 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (d, $J = 215,0$ Hz, 2H), 3,01–2,88 (m, 1H), 2,44 (hept, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -156,3 (s).

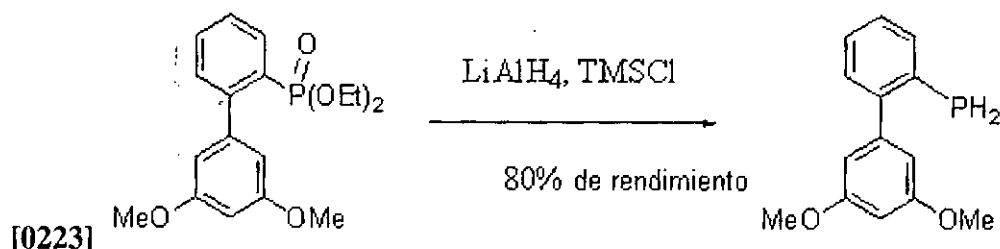


Ejemplo 5-r

(2',4',6'-Triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)fosfina

[0222] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-

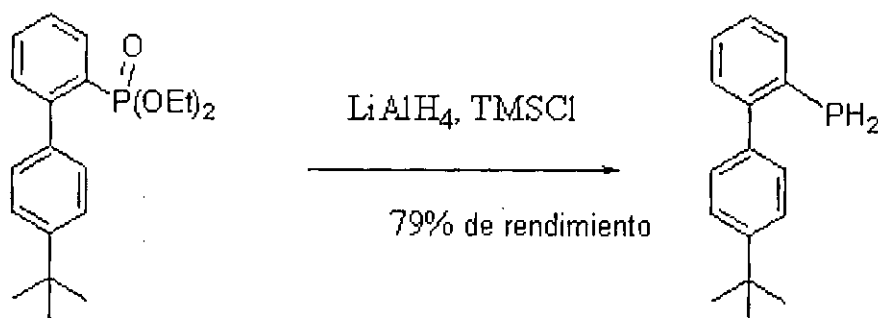
ilfosfonato de dietilo (1,10 g, 2,31 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación A (1,7 ml de acetato de etilo, 32 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M) (798 mg, 93% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,11 – 7,03 (m, 3H), 6,69 – 6,65 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 57,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,56 – 2,39 (m, 3H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -128,9 (s).



Ejemplo 5-s

(3',5'-Dimetoxibifenil-2-il)fosfina

[0224] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 3',5'-dimetoxibifenil-2-ilfosfonato de dietilo (2,75 g, 7,85 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,9 mL agua, 0,9 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 2,7 mL agua) (1,54 g, 80% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,31 – 7,11 (m, 3H), 6,45 – 6,38 (m, 3H), 3,79 (d, $J = 204,4$ Hz, 2H), 3,74 (s, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -123,5 (t, $^1J_{\text{PH}} = 200$ MHz).



Ejemplo 5-t

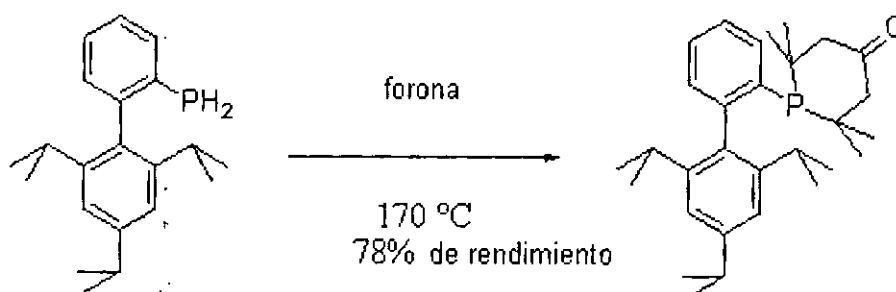
(4'-*tert*-Butilbifenil-2-il)fosfina

[0225] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la reducción de fosfonato utilizando 4'-*tert*-butilbifenil-2-ilfosfonato de dietilo (2,52 g, 7,27 mmol, 1 equiv) en lugar de dietilfosfonato, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y usando el método de purificación libre de aire B (0,8 mL agua, 0,8 mL 15% de hidróxido de sodio acuoso, 2,5 mL agua) (1,40 g, 79% de

rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,30 – 7,09 (m, 5H), 3,78 (d, $J = 204,7$ Hz, 2H), 1,30 (s, 9H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -121,1 (t, $^1J_{\text{PH}} = 204$ MHz).

Ejemplo 6-Procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona.

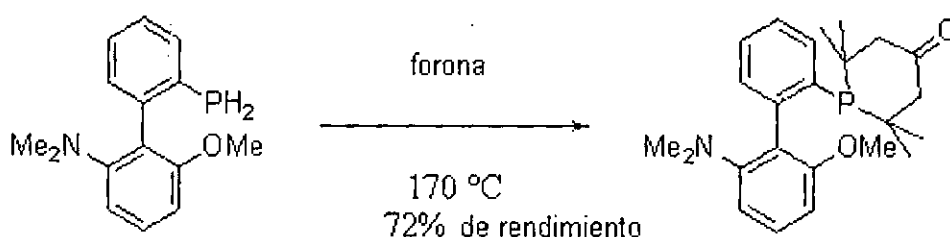
[0226] Un recipiente de vidrio de 20-mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con la biarilfosfina primaria (1 equiv) y forona (2,1 equiv). El recipiente de vidrio luego se colocó en un reactor Parr Hastelloy C de 30 mL, que se purgó con gas nitrógeno y se selló bajo 30 psig de N_2 . Para las fosfinas sensibles al aire, la reacción se realizó en una cámara con atmósfera de nitrógeno y sellada bajo una atmósfera de N_2 . La reacción se agitó durante la noche en un baño de aceite a 170 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el reactor Parr fue cuidadosamente venteado y luego se abrió el sello. El recipiente de vidrio se retiró del reactor Parr y típicamente contenía un sólido amarillo. Se agregó etanol al material crudo y se formó manualmente una lechada mediante una espátula. En caso necesario se calentó suavemente (50 °C) para asistir en la dispersión del sólido. El producto se aisló mediante filtración y el recipiente de vidrio y la torta de filtro se lavaron con etanol frío (3x).



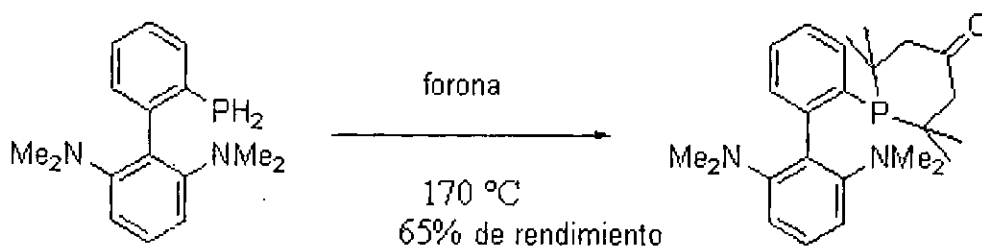
Ejemplo 6-a.

Preparación alternativa de 2,2,6,6-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (Ejemplo 1-b)

[0227] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando (2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (4,0 g, 12,8 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 20 horas (4,49 g, 92 % del área por HPLC, 78% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,91 – 7,79 (m, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 3H), 2,49 (hept, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,29 (dd, $J = 13,6, 4,9$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,25 – 1,15 (m, 12H), 1,02 – 0,95 (m, 12H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 6,1 (s).

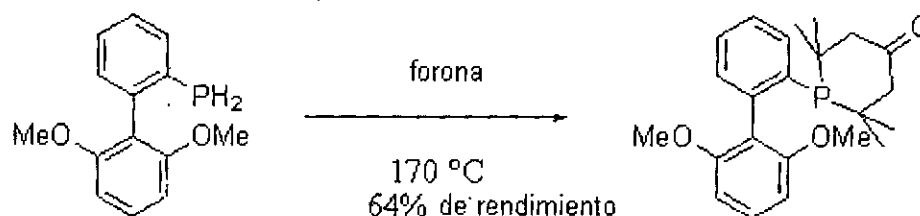
**Ejemplo 6-b****1-(2'-(Dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

[0228] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando 6-metoxi-*N,N*-dimetil-2'-fosfinobifenil-2-amina (1,82 g, 7,02 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 20 horas (2,01 g, >99 % del área por HPLC, 72% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,82 (dd, $J = 5,3, 3,9$ Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 6,69 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,03 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,23 (d, $J = 19,6$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 9,2$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 17,8$ Hz, 3H), 0,62 (d, $J = 10,0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 212,1, 157,1, 152,3 (d, $J = 3$ Hz), 145,6 (d, $J = 36$ Hz), 135,8 (d, $J = 28$ Hz), 133,3 (d, $J = 7$ Hz), 133,1 (d, $J = 4$ Hz), 128,3, 128,2, 125,8, 124,1 (d, $J = 7$ Hz), 110,5, 104,1, 55,2, 54,7 (d, $J = 3$ Hz), 52,3, 43,6, 35,8 (d, $J = 21$ Hz), 34,9 (d, $J = 24$ Hz), 33,8 (d, $J = 39$ Hz), 31,2 (d, $J = 34$ Hz), 29,6 (d, $J = 9$ Hz), 29,0 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 0,0 (s). LRMS (ESI $^+$) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{P}]^+$ 398,2.

**Ejemplo 6-c****1-(2',6'-Bis(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

[0229] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando N^2, N^2, N^6, N^6 -tetrametil-2'-fosfinobifenil-2,6-diamina (2,89 g, 10,6 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 20 horas (2,81 g, 67 % del área por HPLC, 65% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz,

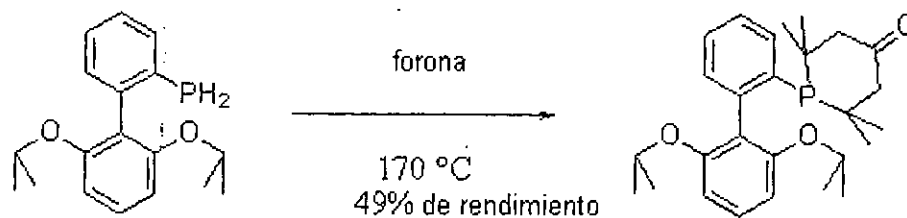
CDCl_3) δ ppm 7,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 2,91 (dd, $J = 13,9, 2,9$ Hz, 2H), 2,46 (s, 12H), 2,30 (ddd, $J = 14,0, 10,2, 4,1$ Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 212,0, 153,1, 147,6, 135,5 (d, $J = 29$ Hz), 133,9 (d, $J = 4$ Hz), 133,5 (d, $J = 7$ Hz), 132,7 – 131,8 (m), 128,3, 127,6, 125,5, 114,4, 53,7, 45,5, 35,1, 34,9, 33,4, 33,0, 29,6, 29,5. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 0,0 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OP}]^+$ 410,2487, encontrado 410,2491.



Ejemplo 6-d

1-(2',6'-Dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona

[0230] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,80 g, 15,4 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 19 horas (2,81 g, 84 % del área por HPLC, 65% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,83 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (ddd, $J = 7,5, 3,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,91 (dd, $J = 13,1, 3,9$ Hz, 2H), 2,29 (dt, $J = 21,8, 10,9$ Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,7, 156,8 (d, $J = 2$ Hz), 144,0 (d, $J = 38$ Hz), 135,8 (d, $J = 26$ Hz), 132,7 (d, $J = 4$ Hz), 131,6 (d, $J = 7$ Hz), 128,8, 128,5, 126,3, 119,8 (d, $J = 9$ Hz), 103,0, 55,3, 53,7, 35,6, 35,6, 35,4, 35,4, 32,6, 32,2, 29,5 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -0,5 (s). LRMS (ESI $^+$) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{P}]^+$ 385,1.

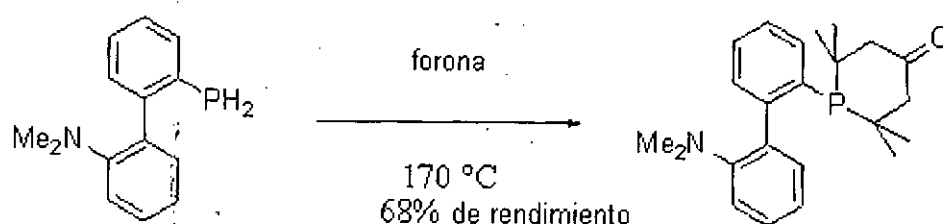


Ejemplo 6-e

1-(2',6'-Diisopropoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona

[0231] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando (2',6'-diisopropoxibifenil-2-

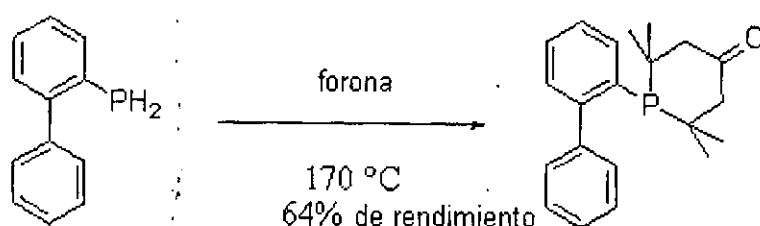
il)fosfina (3,93 g, 13,0 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 15 horas (2,81 g, 83 % del área por HPLC, 49% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,77 (dd, $J = 5,4, 3,7$ Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 7,3, 4,0$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J = 7,4, 3,8, 1,7$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,42 (hept, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,95 (dd, $J = 13,3, 2,2$ Hz, 2H), 2,27 (dd, $J = 13,3, 4,8$ Hz, 2H), 1,18 (dd, $J = 12,3, 8,6$ Hz, 12H), 1,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 0,99 (d, $J = 9,9$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -1,3(s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{P}]^+$ 441,2.



Ejemplo 6-f

1-(2'-(Dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona

[0232] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando *N,N*-dimetil-2'-fosfinobifenil-2-amina (1,05 g, 4,58 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 18,5 horas. (1,15 g, 68 % del área por HPLC, 68% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,05 – 6,96 (m, 3H), 3,06 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,48 (s, 6H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 2,05 (ddd, $J = 12,6, 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 1,33 – 1,15 (m, 6H), 1,00 (d, $J = 17,8$ Hz, 3H), 0,56 (d, $J = 9,9$ Hz, 3H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 9,5 (s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NOP}]^+$ 368,1.

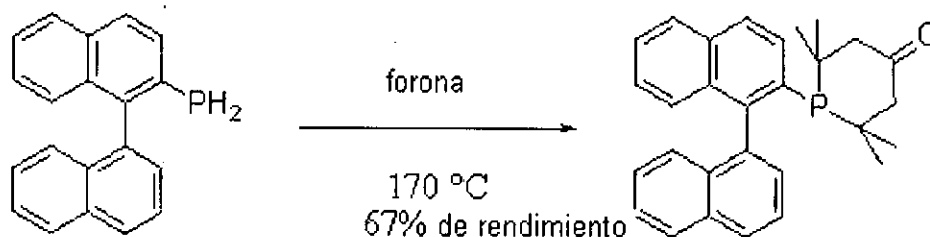


Ejemplo 6-g

1-(Bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona

[0233] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando bifenil-2-ilfosfina (2,73 g, 14,7 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina,

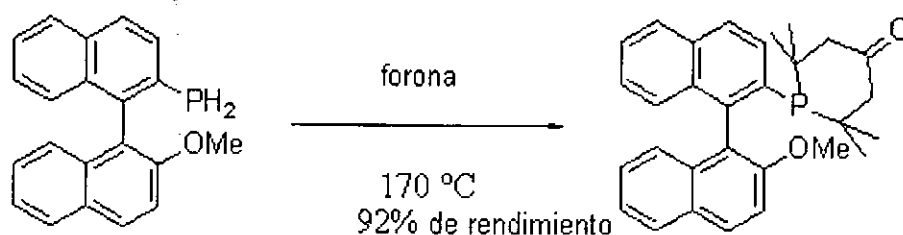
donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 21 horas (3,05 g, >99 % del área por HPLC, 64% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,96 – 7,86 (m, 1H), 7,52 – 7,33 (m, 6H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 3,07 – 2,86 (m, 2H), 2,32 (dd, $J = 13,0, 4,9$ Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,0, 151,7 (d, $J = 35$ Hz), 142,8 (d, $J = 8$ Hz), 134,0 (d, $J = 30$ Hz), 133,0 (d, $J = 4$ Hz), 130,9 (d, $J = 6$ Hz), 130,3 (d, $J = 5$ Hz), 128,7, 127,1, 126,5, 126,4, 53,4 (d, $J = 1$ Hz), 36,0 (d, $J = 21$ Hz), 32,2, 31,9, 30,1 (d, $J = 8$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -3,9 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{OP}]^+$ 324,1643, encontrado 324,1638.



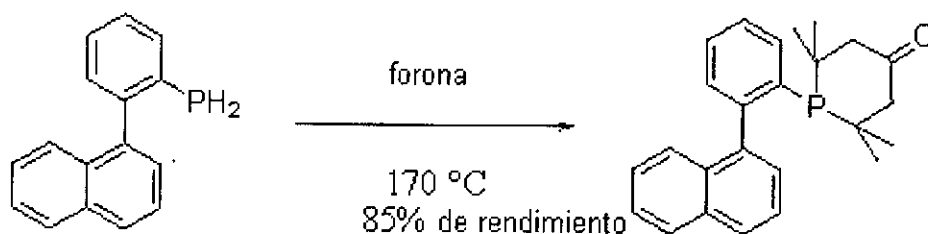
Ejemplo 6-h

1-(1,1'-Binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona

[0234] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando 1,1'-binaftil-2-ilfosfina (1,73 g, 6,04 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 20 horas (1,71 g, 91 % del área por HPLC, 67% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10 – 7,86 (m, 5H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 7,48 (dddd, $J = 16,4, 8,1, 6,8, 1,2$ Hz, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,19 – 2,90 (m, 2H), 2,31 (dddd, $J = 22,0, 13,0, 4,9, 1,1$ Hz, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 3H), 1,07 – 0,89 (m, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,1, 148,3 (d, $J = 37$ Hz), 138,1 (d, $J = 10$ Hz), 133,6 (d, $J = 16$ Hz), 133,4 (d, $J = 5$ Hz), 133,1, 133,0 (d, $J = 2$ Hz), 133,0, 129,0 (d, $J = 4$ Hz), 128,8 (d, $J = 3$ Hz), 128,0, 127,6 – 127,4 (m), 127,3 (d, $J = 11$ Hz), 126,7 (d, $J = 6$ Hz), 126,2, 125,4 (d, $J = 6$ Hz), 124,5, 54,1, 53,4, 36,3 (d, $J = 22$ Hz), 35,5 (d, $J = 22$ Hz), 32,7 (d, $J = 36$ Hz), 31,9 (d, $J = 34$ Hz), 30,7 (d, $J = 7$ Hz), 30,0 (d, $J = 8$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -1,1 (s). LRMS (ESI $^+$) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{OP}]^+$ 425,2.

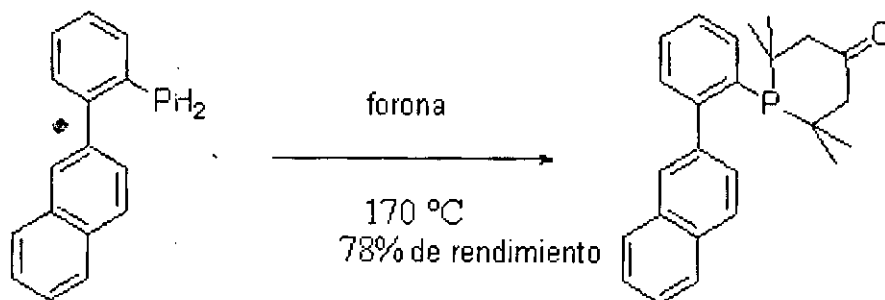
**Ejemplo 6-i****1-(2'-Metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

[0235] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando (2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)fosfina (808 mg, 2,55 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 19,5 horas (1,07 g, 92 % del área por HPLC, 92% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 – 7,81 (m, 5H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,44 – 2,23 (m, 2H), 1,19 – 1,09 (m, 3H), 1,06 (t, $J = 8,5$ Hz, 3H), 0,94 – 0,85 (m, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,5, 153,6, 145,1 (d, $J = 38$ Hz), 134,1 (d, $J = 28$ Hz), 133,9 (d, $J = 2$ Hz), 133,3, 133,2 (d, $J = 8$ Hz), 129,4, 129,3 (d, $J = 3$ Hz), 128,3, 127,6, 127,4, 127,0 (d, $J = 3$ Hz), 126,9, 126,6, 126,1, 125,9, 125,6, 122,9, 122,3 (d, $J = 10$ Hz), 112,2, 55,6, 54,0, 53,7, 35,7 (d, $J = 23$ Hz), 35,4 (d, $J = 22$ Hz), 32,9 (d, $J = 37$ Hz), 32,5 (d, $J = 36$ Hz), 30,4 (d, $J = 7$ Hz), 29,8 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -1,3 (s). LRMS (ESI $^+$) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{P}]^+$ 455,2.

**Ejemplo 6-j****2,2,6,6-Tetrametil-1-(2-(naftalen-1-il)fenil)fosfinan-4-ona**

[0236] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando 2-(naftalen-1-il)fenilfosfina (1,07 g, 4,52 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 18 horas (1,44 g, 87 % del área por HPLC, 85% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 – 7,96 (m, 1H), 7,96 – 7,87 (m, 2H), 7,61 – 7,47 (m, 4H),

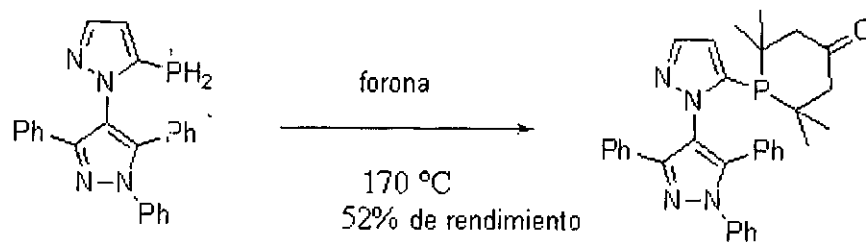
7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 2,99 (ddd, $J = 13,0, 11,3, 3,1$ Hz, 2H), 2,43 – 2,20 (m, 2H), 1,18 – 0,96 (m, 12H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,0, 149,5 (d, $J = 37$ Hz), 140,5 (d, $J = 9$ Hz), 135,9 (d, $J = 29$ Hz), 133,3 – 132,8 (m), 132,4 (d, $J = 2$ Hz), 131,5 (d, $J = 6$ Hz), 128,8, 127,9, 127,8 (d, $J = 3$ Hz), 127,2, 127,0, 126,6, 125,3, 125,2, 124,4, 54,0 (d, $J = 1$ Hz), 52,9 (d, $J = 1$ Hz), 36,2 (d, $J = 22$ Hz), 35,4 (d, $J = 22$ Hz), 32,5 (d, $J = 35$ Hz), 31,5 (d, $J = 33$ Hz), 30,4 (d, $J = 7$ Hz), 30,0 (d, $J = 8$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -4,9 (s). LRMS (ESI⁺) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{OP}]^+$ 375,2.



Ejemplo 6-k

2,2,6,6-Tetrametil-1-(2-(naftalen-2-il)fenil)fosfinan-4-ona

[0237] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando (2-(naftalen-2-il)fenil)fosfina (1,41 g, 5,98 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 18 horas (1,74 g, 99 % del área por HPLC, 78% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,99 – 7,80 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 6H), 3,07 – 2,84 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 210,9, 151,6 (d, $J = 34$ Hz), 140,6 (d, $J = 8$ Hz), 134,2 (d, $J = 30$ Hz), 133,0 (d, $J = 4$ Hz), 132,7, 131,9, 131,2 (d, $J = 6$ Hz), 129,3 (d, $J = 6$ Hz), 128,8, 128,6 (d, $J = 3$ Hz), 127,7, 127,5, 126,7, 126,2, 125,8, 125,5, 53,5, 36,2, 36,0, 32,1, 31,8, 30,2, 30,1. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -6,8 (s).

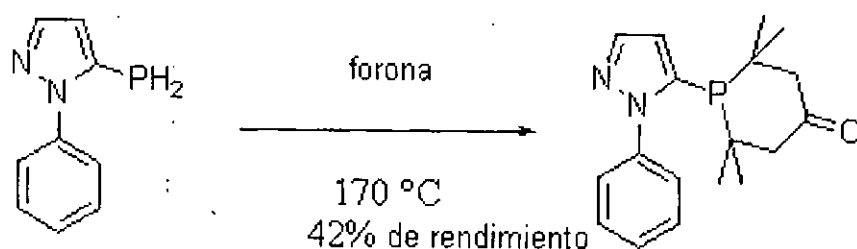


Ejemplo 6-l

2,2,6,6-Tetrametil-1-(1',3',5'-trifenil-1'H-1,4'-bipirazol-5-il)fosfinan-4-ona

[0238] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando 1',3',5'-trifenil-5-fosfino-1'H-

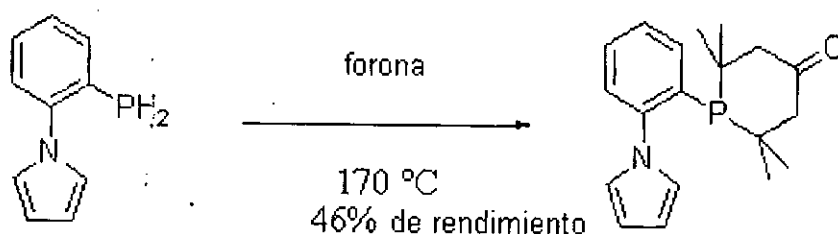
1,4'-bipirazol (2,36 g, 5,98 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 21,5 horas (1,64 g, 80 % del área por HPLC, 52% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 – 7,61 (m, 4H), 7,61 – 7,28 (m, 13H), 6,80 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 1,12 (dd, $J = 18,5$ Hz, 6H), 0,30 (d, $J = 12,1$ Hz, 3H), 0,01 (d, $J = 12,0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 210,3, 149,2, 141,9, 141,7, 141,0 (d, $J = 2$ Hz), 140,3 (d, $J = 2$ Hz), 139,6, 131,3, 129,4, 128,6, 128,5, 128,1, 128,1, 128,1, 128,0, 127,3, 127,2, 125,1, 120,4, 111,9 (d, $J = 5$ Hz), 52,7 – 52,4 (m), 35,5 (d, $J = 3$ Hz), 35,3 (d, $J = 4$ Hz), 30,0 (d, $J = 7$ Hz), 29,6 (d, $J = 7$ Hz), 29,4 (d, $J = 9$ Hz), 28,3 (d, $J = 9$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -21,6 (s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{OP}]^+$ 533,2.



Ejemplo 6-m

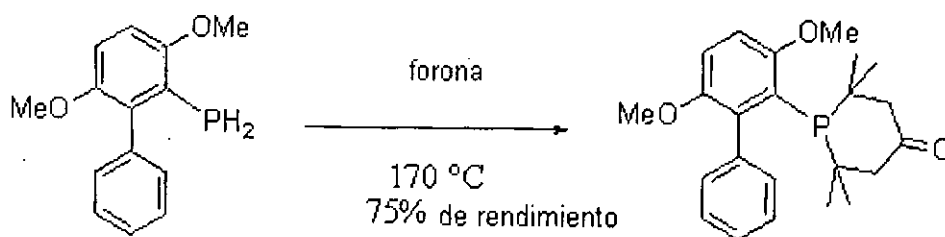
2,2,6,6-Tetrametil-1-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)fosfinan-4-ona

[0239] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando 1-fenil-5-fosfino-1H-pirazol (1,45 g, 8,23 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 18 horas (1,08 g, 67 % del área por HPLC, 42% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,81 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 5H), 6,87 – 6,71 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 2H), 2,25 (dd, $J = 12,7, 5,6$ Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 210,0, 139,7 (d, $J = 2$ Hz), 138,5 (d, $J = 28$ Hz), 128,3, 128,2, 127,7 (d, $J = 5$ Hz), 112,0 (d, $J = 5$ Hz), 52,7, 52,6, 36,1, 35,9, 30,3, 30,2, 30,2, 29,9. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -22,0 (s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OP}]^+$ 315,1.

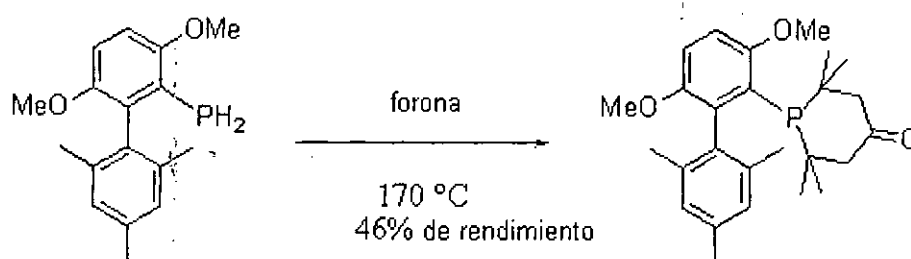


Ejemplo 6-n**1-(2-(1*H*-Pirrol-1-il)fenil)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

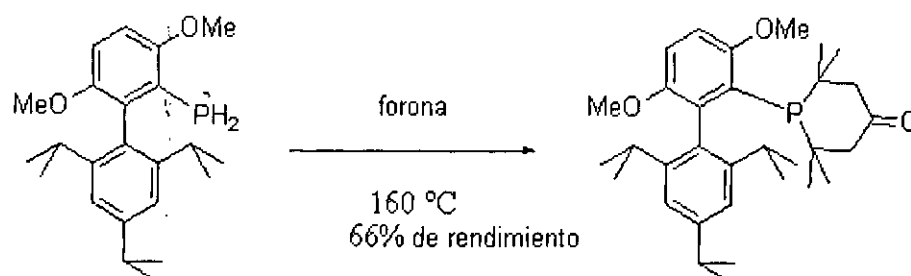
[0240] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando 1-(2-fosfinofenil)-1*H*-pirrol (2,00 g, 11,4 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 19 horas (1,65 g, 85 % del área por HPLC, 46% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 – 7,83 (m, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 2H), 6,37 – 6,23 (m, 2H), 2,91 (dd, *J* = 13,0, 3,3 Hz, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 210,5, 148,4 (d, *J* = 28 Hz), 134,2 (d, *J* = 34 Hz), 133,4 (d, *J* = 4 Hz), 129,9, 128,4 (d, *J* = 3 Hz), 127,4, 123,3 (d, *J* = 3 Hz), 108,4, 53,2, 35,7, 35,5, 32,2, 31,8, 30,0, 29,9. ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm -5,4 (s). LRMS (ESI⁺) encontrado para [M+H, C₁₉H₂₅NOP]⁺ 314,1.

**Ejemplo 6-o****1-(3,6-Dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

[0241] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando (3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,58 g, 6,42 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 18 horas (1,84 g, 87 % del área por HPLC, 75% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,44 – 7,27 (m, 3H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,15 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 214,0, 154,2 (d, *J* = 3 Hz), 151,4 (d, *J* = 11 Hz), 142,9 (d, *J* = 42 Hz), 139,2 (d, *J* = 12 Hz), 130,5 (d, *J* = 5 Hz), 126,9, 126,0, 124,6 (d, *J* = 44 Hz), 113,3, 108,5, 56,5, 54,6, 54,6, 54,4, 35,8, 35,5, 34,1, 33,6, 30,4, 30,3. ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm 0,1 (s). HRMS (TOF-ESI⁺) calculado para [M, C₂₃H₂₉O₃P]⁺ 384,1854, encontrado 384,1860.

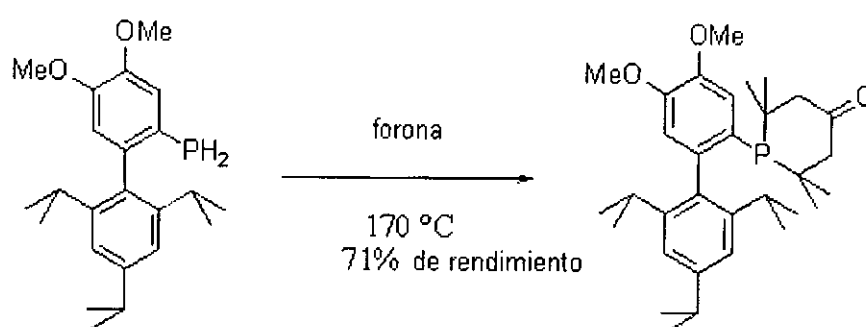
**Ejemplo 6-p****1-(3,6-Dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

[0242] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando (3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)fosfina (2,08 g, 7,23 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 19 horas (1,65 g, 88 % del área por HPLC, 46% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,03 – 6,95 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 12,9, 9,0$ Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,98 (dd, $J = 14,3, 4,3$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 – 2,21 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,17 – 1,11 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 213,4, 154,5, 151,4 (d, $J = 12$ Hz), 140,7 (d, $J = 41$ Hz), 135,7, 135,4 (d, $J = 3$ Hz), 134,5 (d, $J = 10$ Hz), 127,2, 124,2 (d, $J = 43$ Hz), 113,1, 108,5, 56,3, 54,3, 54,3, 54,2, 35,0, 34,5, 34,5, 34,2, 29,0 (d, $J = 3$ Hz), 21,6, 21,4, 21,3. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 6,8 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{P}]^+$ 426,2324, encontrado 426,2327.

**Ejemplo 6-q****2,2,6,6-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona**

[0243] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando (2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,80 g, 4,83 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 19 horas seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 80 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 80:20 heptano:acetato de etilo durante 8 volúmenes de columna, mantener a 80:20 durante 4 volúmenes de columna) (1,63 g, 93 % del área por HPLC, 66% de rendimiento). ^1H RMN

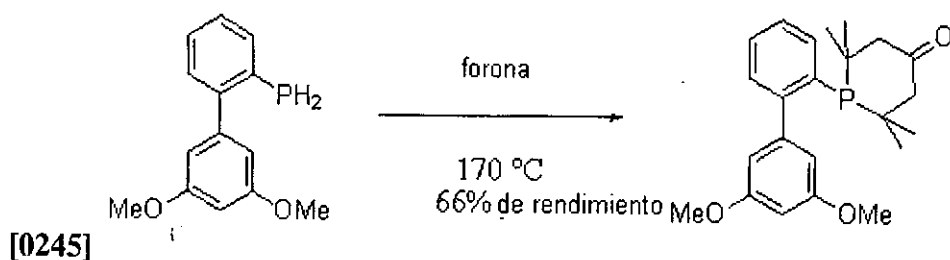
(CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7,00 (s, 2H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 12,8, 1,7 Hz, 1H), 2,98 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,48 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 12,8, 5,0 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,16 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,02 – 0,94 (m, 12H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 213,8, 154,1 (d, J = 2 Hz), 152,2 (d, J = 12 Hz), 146,9, 145,6 (d, J = 2 Hz), 140,5 (d, J = 42 Hz), 132,0 (d, J = 10 Hz), 125,4 (d, J = 44 Hz), 119,8, 111,4, 107,9, 55,3 (d, J = 4 Hz), 54,6, 54,2, 36,4, 36,1, 34,9, 34,4, 34,1, 30,9, 29,4 (d, J = 3 Hz), 25,5, 24,3, 23,9. ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm 6,2 (br s). HRMS (TOF-ESI⁺) calculado para [M, C₃₂H₄₇O₃P]⁺ 510,3263, encontrado 510,3267.



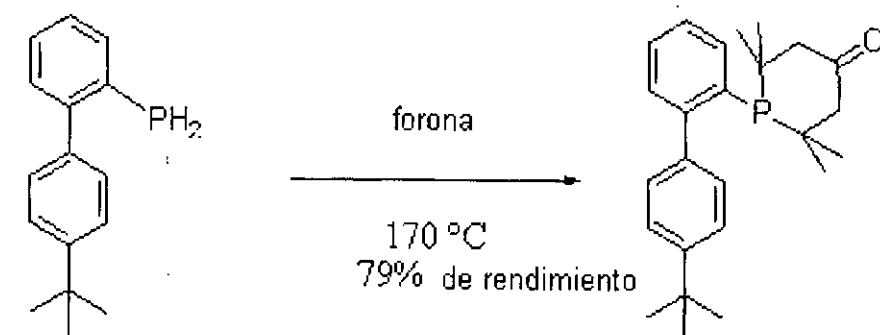
Ejemplo 6-r

2,2,6,6-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona

[0244] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona utilizando (2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (600 mg, 1,61 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y se calentó por 16 horas. El producto se suspendió en una mezcla de heptano y se recolectó mediante filtración (581 mg, 97% puro por ¹H RMN, 71% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,84 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 3,01 – 2,85 (m, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 2H), 2,34 (dt, J = 14,6, 5,2 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,26 – 1,21 (m, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,05 – 0,99 (m, 12H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 211,0, 148,6 (d, J = 1 Hz), 147,4, 146,4, 145,8, 143,0 (d, J = 39 Hz), 135,9 (d, J = 6 Hz), 126,0 (d, J = 29 Hz), 120,3, 115,9 (d, J = 3 Hz), 115,3 (d, J = 8 Hz), 56,1, 55,8, 53,9 (d, J = 1 Hz), 36,3, 36,0, 34,2, 32,9, 32,5, 30,7, 30,2 (d, J = 6 Hz), 26,7, 24,3, 23,3. ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm -0,9 (s). LRMS (ESI⁺) encontrado para [M+H, C₃₂H₄₈O₃P]⁺ 511,2.

**Ejemplo 6-s****1-(3',5'-Dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

[0246] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando (3',5'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,30 g, 5,28 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 18 horas (1,33 g, 94 % del área por HPLC, 66% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 (dt, $J = 6,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 6,46 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 2,94 (dd, $J = 13,0, 3,3$ Hz, 2H), 2,30 (dd, $J = 13,0, 4,9$ Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,0, 159,3, 151,6 (d, $J = 36$ Hz), 144,8 (d, $J = 8$ Hz), 134,0 (d, $J = 30$ Hz), 132,9 (d, $J = 4$ Hz), 130,4 (d, $J = 6$ Hz), 128,7, 126,6, 108,8 (d, $J = 4$ Hz), 98,6, 55,4, 53,5, 36,1, 35,9, 32,3, 31,9, 30,2 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -3,7 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{P}]^+$ 384,1854, encontrado 384,18604.

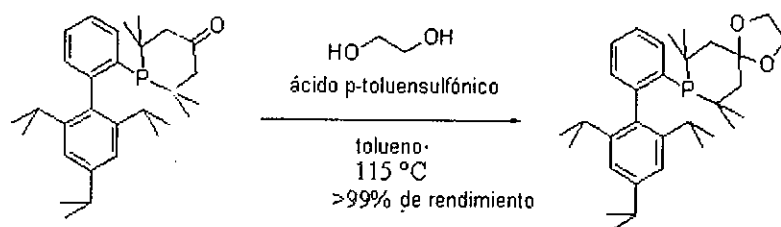
**Ejemplo 6-t****1-(4'-tert-Butilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona**

[0247] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la adición del conjugado doble a forona en una cámara con atmósfera de nitrógeno utilizando (4'-tert-butilbifenil-2-il)fosfina (1,24 g, 5,10 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosfina, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y calentando durante 17 horas seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 80 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 85:15 de heptano:acetato de etilo durante 8 volúmenes de columna,

mantener a 85:15 durante 2 volúmenes de columna) para dar el producto estable en el aire como un polvo blanco (1,53 g, 74 % del área por HPLC, 79% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 4H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,95 (dd, $J = 12,9, 2,7$ Hz, 2H), 2,28 (dd, $J = 13,0, 4,8$ Hz, 2H), 1,39 (s, 8H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,96 (d, $J = 10,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,3, 151,7 (d, $J = 34$ Hz), 148,8, 139,6 (d, $J = 8$ Hz), 134,1 (d, $J = 30$ Hz), 132,9 (d, $J = 4$ Hz), 131,2 (d, $J = 6$ Hz), 130,1 (d, $J = 5$ Hz), 128,7, 126,3, 124,0, 53,4, 36,2, 35,9, 34,7, 32,3, 31,9, 31,7, 30,2 (d, $J = 8$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -4,3 (br s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{OP}]^+$ 380,2269, encontrado 380,2282.

Ejemplo 7. Procedimiento general para la cetalización de fosforinona

[0248] En un recipiente de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó la fosforinona de biarilo (1 equiv) y ácido p-toluensulfónico (0,1 equiv). El recipiente se purgó con nitrógeno por 15 minutos, y luego se agregó tolueno anhidro inyectado con nitrógeno (0,1 M en la fosforinona), seguido por etilenglicol (10 equiv). Al recipiente de la reacción se le colocó una trampa Dean-Stark y se calentó a reflujo bajo atmósfera de N_2 . El tolueno destilado y el agua se recogieron en la trampa Dean-Stark. El grado de conversión de la reacción se determinó por HPLC de fase inversa. Al completarse de la reacción, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con bicarbonato de sodio saturado acuoso. Las fases se partitionaron, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa luego se lavó con acetato de etilo (3x), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El crudo resultante material luego se cristalizó a partir de una solución saturada de etanol. El material cristalino se aisló mediante filtración, se lavó con etanol enfriado con hielo, y se secó bajo vacío a temperatura ambiente.

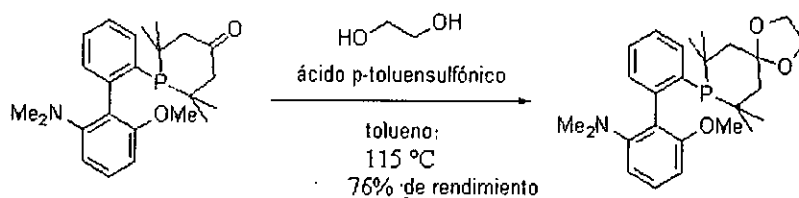


Ejemplo 7-a.

Preparación alternativa de 7,7,9,9-Tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (Ejemplo 1-d)

[0249] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-

triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (2,79 g, 6,19 mmol, 1 equiv) en lugar de biarilfosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 3 horas, seguido por purificación vía cristalización a partir de una solución saturada de etanol (3,06 g, 95 % del área por HPLC, >99% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,94 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,49 (hept, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,15 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 1,67 (dd, $J = 14,3, 5,7$ Hz, 2H), 1,36 – 1,29 (m, 9H), 1,28 – 1,19 (m, 9H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,87 (d, $J = 10,1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 148,8 (d, $J = 36$ Hz), 147,0, 145,5, 136,7 (d, $J = 16$ Hz), 136,5 (d, $J = 9$ Hz), 133,8 (d, $J = 3$ Hz), 132,3 (d, $J = 7$ Hz), 127,6, 125,8, 120,2, 110,6, 64,9, 63,1, 44,9 (d, $J = 3$ Hz), 34,2, 32,6, 32,3 (d, $J = 6$ Hz), 32,1, 31,3 (d, $J = 7$ Hz), 30,6, 26,3, 24,3, 23,4. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -9,4 (s). LRMS (ESI $^+$) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{P}]^+$ 495,3.

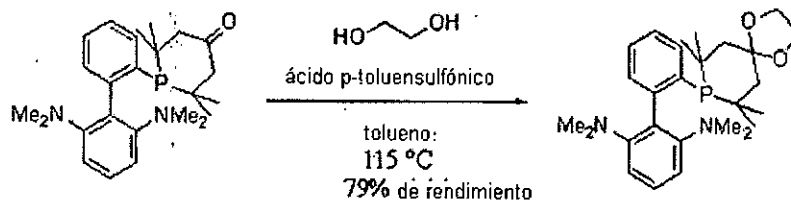


Ejemplo 7-b

6-Metoxi-*N,N*-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina

[0250] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(2'-(dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,48 g, 3,72 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 5,5 horas, seguido por purificación vía cristalización a partir de una solución saturada de metanol (1,24 g, 97 % del área por HPLC, 76% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,68 – 7,58 (m, 1H), 7,34 – 7,08 (m, 4H), 6,60 (dt, $J = 5,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 3,98 – 3,76 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,13 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 1,84 (dd, $J = 14,2, 1,1$ Hz, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 12,9$ Hz, 3H), 1,05 (t, $J = 14,9$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H), 0,43 (d, $J = 10,0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 157,0, 152,3 (d, $J = 3,0$ Hz), 145,2 (d, $J = 35,4$ Hz), 136,9 (d, $J = 28,6$ Hz), 133,5 (d, $J = 4,3$ Hz), 132,9 (d, $J = 6,6$ Hz), 127,8 (d, $J = 41,7$ Hz), 125,5, 124,6 (d, $J = 7,4$ Hz), 111,2, 110,4, 104,0, 64,8, 63,0, 55,2, 45,8 (d, $J = 2,8$ Hz), 43,6, 43,5 (d, $J = 2,4$ Hz), 33,2 (d, $J = 39,4$ Hz), 31,7 (d, $J = 37,1$ Hz), 31,2 (d, $J = 19,6$ Hz), 31,0 (d, $J = 13,9$ Hz), 30,9, 29,8 (d, $J = 7,2$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202

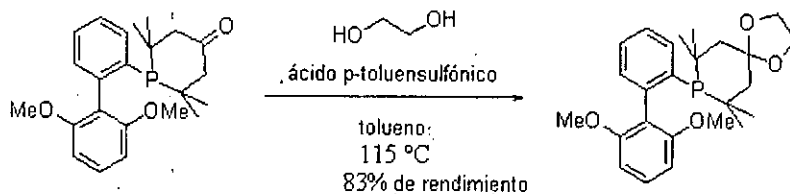
MHz) δ ppm -5,6 (s). LRMS (ESI⁺) encontrado para $[M+H, C_{26}H_{37}NO_3P]^+$ 442,2.



Ejemplo 7-c

***N*²,*N*²,*N*⁶,*N*⁶-Tetrametil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2,6-diamina**

[0251] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetelización de fosforinona utilizando 1-(2',6'-bis(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (2,72 g, 6,63 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 3 horas, seguido por purificación vía cristalización a partir de una solución saturada de etanol (2,37 g, 89 % del área por HPLC, 79% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 2,47 (s, 12H), 2,11 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 1,69 (dd, *J* = 14,2, 5,6 Hz, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 153,1, 147,1 (d, *J* = 36 Hz), 136,7 (d, *J* = 29 Hz), 134,0 (d, *J* = 4 Hz), 133,3 (d, *J* = 7 Hz), 128,1, 126,9, 125,3, 114,4, 110,9, 64,8, 63,0, 45,6, 45,3 (d, *J* = 3 Hz), 33,2, 32,8, 31,5, 31,3, 30,6 (d, *J* = 7 Hz). ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm -6,0 (s). HRMS (TOF-ESI⁺) calculado para $[M, C_{27}H_{39}N_2O_2P]^+$ 454,2749, encontrado 454,2753.

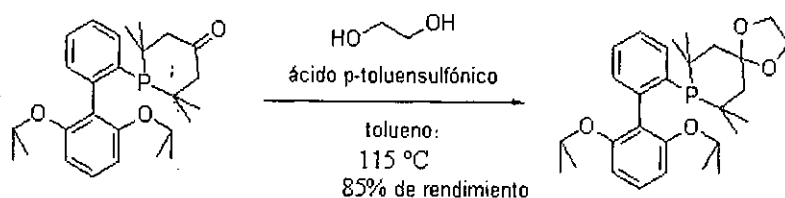


Ejemplo 7-d

8-(2',6'-Dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0252] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetelización de fosforinona utilizando 1-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (4,22 g, 11,0 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 3 horas, seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 330 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 78:22

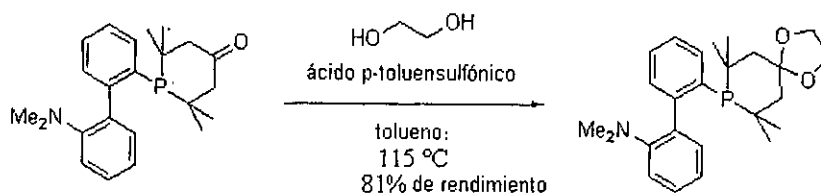
de heptano:acetato de etilo durante 8,5 volúmenes de columna, mantener a 78:22 durante 6 volúmenes de columna) (3,92 g, 92 % del área por HPLC, 83% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,88 – 7,66 (m, 1H), 7,50 – 7,25 (m, 3H), 7,24 – 7,12 (m, 1H), 6,61 (dd, $J = 15,2, 8,3$ Hz, 2H), 4,07 – 4,00 (m, 2H), 3,96 (ddd, $J = 13,1, 8,7, 3,7$ Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 2,11 (dd, $J = 14,2, 3,1$ Hz, 2H), 1,71 (dd, $J = 14,3, 5,5$ Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 156,8 (d, $J = 1,8$ Hz), 143,6 (d, $J = 37,3$ Hz), 137,0, 133,2 (d, $J = 4,3$ Hz), 131,1 (d, $J = 6,8$ Hz), 128,3, 123,2, 126,0, 120,3, 116,5 (m), 111,0, 102,9, 64,7, 63,2, 55,3, 44,9, 32,6, 32,2, 31,4, 31,2, 30,6, 30,6. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -5,6 (s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{P}]^+$ 429,2.



Ejemplo 7-e

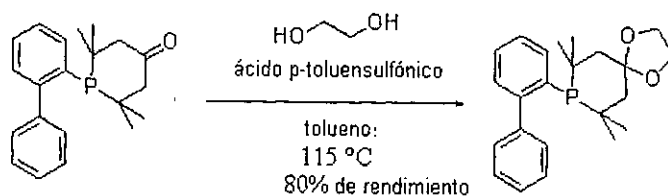
8-(2',6'-Diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxo-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0253] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (2,77 g, 6,29 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 3 horas (2,60 g, >99 % del área por HPLC, 85% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,78 – 7,64 (m, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 3H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,63 – 6,51 (m, 2H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 2,21 – 2,03 (m, 2H), 1,70 (dd, $J = 14,3, 5,6$ Hz, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,07 (d, $J = 3,4$ Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 155,7, 144,7 (d, $J = 37$ Hz), 137,3 (d, $J = 26$ Hz), 132,7 (d, $J = 4$ Hz), 131,3 (d, $J = 7$ Hz), 127,6 (d, $J = 24$ Hz), 125,3, 123,8, 111,2, 105,8, 70,3, 64,8, 63,0, 44,7 (d, $J = 3$ Hz), 32,6, 32,3, 31,4 (d, $J = 8$ Hz), 31,2 (d, $J = 19$ Hz), 22,5, 22,4. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -6,7 (s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{P}]^+$ 485,2.



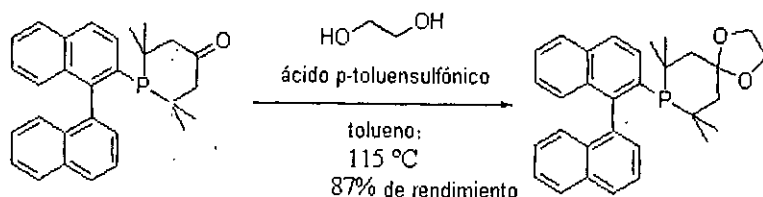
Ejemplo 7-f***N,N*-Dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina**

[0254] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(2'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,13 g, 3,07 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja por 5 horas (1,02 g, 98 % del área por HPLC, 81% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,73 (dd, $J = 6,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,1, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 3H), 7,01 (td, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 3H), 4,14 – 3,88 (m, 4H), 2,51 (s, 6H), 2,27 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,81 (ddd, $J = 14,5, 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 1,52 (ddd, $J = 14,2, 5,3, 1,6$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 19,9$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 18,9$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 9,7$ Hz, 3H), 0,51 (d, $J = 9,8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 151,0 (d, $J = 3,0$ Hz), 150,1 (d, $J = 36$ Hz), 136,6 (d, $J = 23$ Hz), 136,5, 133,3 (d, $J = 5$ Hz), 131,9, 130,7 (d, $J = 7$ Hz), 128,6, 127,6, 125,7, 120,7, 117,2, 111,0, 64,8, 63,0, 45,9 (d, $J = 3$ Hz), 43,3, 43,2 (d, $J = 3$ Hz), 33,3, 32,9, 31,9 (d, $J = 20$ Hz), 31,7, 31,3 (d, $J = 3$ Hz), 31,3, 30,9 (d, $J = 22$ Hz), 30,0 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -3,8 (s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{P}]^+$ 412,2.

**Ejemplo 7-g****8-(Bifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano**

[0255] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (2,00 g, 6,17 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 4 horas (1,81 g, >99 % del área por HPLC, 80% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (dd, $J = 5,3, 3,8$ Hz, 1H), 7,51 – 7,21 (m, 8H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,13 (dt, $J = 14,2, 4,0$ Hz, 2H), 1,70 (dd, $J = 14,3, 5,6$ Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 151,3 (d, $J = 34$ Hz), 143,2 (d, $J = 8$ Hz), 135,3, 133,6 (d, $J = 4$ Hz), 130,5 (d, $J = 6$ Hz), 130,3 (d, $J = 4$ Hz), 128,1, 127,0, 126,1, 110,9, 64,8, 63,2, 44,5 (d, $J = 2$ Hz), 32,2, 31,9, 31,7, 31,5, 31,3, 31,2. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -8,8 (s). LRMS (ESI^+) encontrado para $[\text{M}+\text{H},$

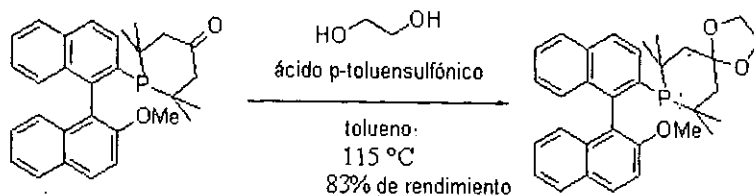
$C_{23}H_{30}O_2P]^+ 369,1$.



Ejemplo 7-h

8-(1,1'-Binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0256] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,66 g, 3,91 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja por 5 horas (1,60 g, >99 % del área por HPLC, 87% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,98 – 7,88 (m, 3H), 7,85 (dd, *J* = 8,3, 4,4 Hz, 2H), 7,55 (dt, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 7,42 (dddd, *J* = 8,1, 6,9, 5,8, 1,2 Hz, 2H), 7,30 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,18 (dddd, *J* = 22,1, 20,7, 10,3, 4,6 Hz, 3H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 4H), 2,20 (ddd, *J* = 25,6, 14,2, 1,8 Hz, 2H), 1,81 – 1,58 (m, 2H), 1,28 – 1,13 (m, 3H), 1,02 (d, *J* = 19,6 Hz, 3H), 0,89 (dd, *J* = 19,9, 10,0 Hz, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 147,6 (d, *J* = 37 Hz), 138,6 (d, *J* = 10 Hz), 134,9 (d, *J* = 29 Hz), 133,4 (d, *J* = 7 Hz), 133,1 (d, *J* = 2 Hz), 132,9, 129,6 (d, *J* = 4 Hz), 129,0 (d, *J* = 4 Hz), 127,9, 127,4 (d, *J* = 3 Hz), 127,3, 127,2, 127,0, 126,6, 126,2, 125,8, 125,3, 125,2, 124,5, 110,9, 64,8, 63,2, 45,1, 44,5, 32,7, 32,3, 32,2, 32,0, 31,9, 31,8, 31,2, 31,1, 31,0. ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm -8,8 (s). LRMS (ESI⁺) encontrado para [M+H, C₃₁H₃₄O₂P]⁺ 469,2.

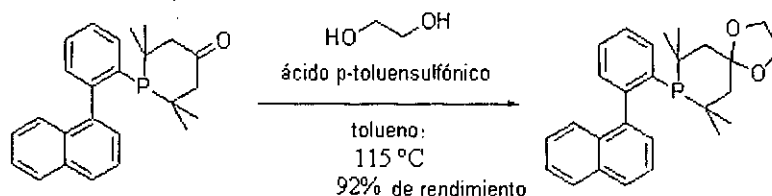


Ejemplo 7-i

8-(2'-Metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0257] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (955 mg, 2,19 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja por 5 horas (910 mg, 95 % del área por HPLC, 83% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

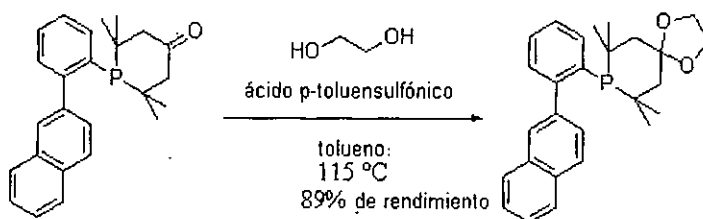
ppm 8,10 – 7,99 (m, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 4,10 – 3,91 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,34 – 2,16 (m, 2H), 1,82 – 1,64 (m, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 3H), 1,10 – 0,94 (m, 6H), 0,81 (dd, $J = 12,4, 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 153,6, 144,3 (d, $J = 37$ Hz), 135,5 (d, $J = 28$ Hz), 133,9, 133,2, 133,1, 130,0 (d, $J = 3$ Hz), 129,1, 128,3, 127,4 (d, $J = 12$ Hz), 126,9 (d, $J = 2$ Hz), 126,4, 126,2, 126,1, 125,8, 125,3, 122,8, 122,7 (d, $J = 10$ Hz), 112,2, 111,0, 64,8, 63,2, 55,6, 45,2, 44,9, 33,0, 32,6, 32,2, 31,7, 31,5 (dd, $J = 7, 4$ Hz), 31,3, 30,8 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm - 6,5 (s). LRMS (ESI $^+$) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{P}]^+$ 499,2.



Ejemplo 7-j

7,7,9,9-Tetrametil-8-(4-metil-2-(naftalen-1-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

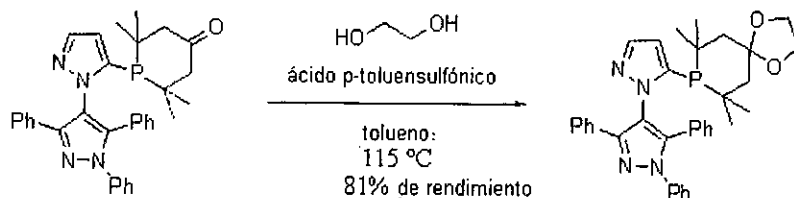
[0258] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-(2-(naftalen-1-il)fenil)fosfinan-4-onia (1,39 g, 3,71 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 4 horas (1,43 g, 88 % del área por HPLC, 92% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,98 – 7,83 (m, 3H), 7,58 – 7,24 (m, 8H), 4,10 – 3,91 (m, 4H), 2,31 – 2,04 (m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 18,8$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 19,2$ Hz, 3H), 0,94 (dd, $J = 11,2, 10,4$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 149,1 (d, $J = 36$ Hz), 141,0 (d, $J = 8$ Hz), 136,9 (d, $J = 30$ Hz), 133,5 (d, $J = 4$ Hz), 132,9, 132,4, 131,2 (d, $J = 6$ Hz), 128,1, 127,8, 127,8, 127,0, 126,9, 126,6, 125,1 (d, $J = 11$ Hz), 124,3, 110,8, 64,8, 63,1, 45,0 (d, $J = 2$ Hz), 44,1 (d, $J = 2$ Hz), 32,4, 32,0, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 31,5, 31,5, 31,2, 31,1, 31,0. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -9,8 (s).



Ejemplo 7-k

7,7,9,9-Tetrametil-8-(2-(naftalen-2-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

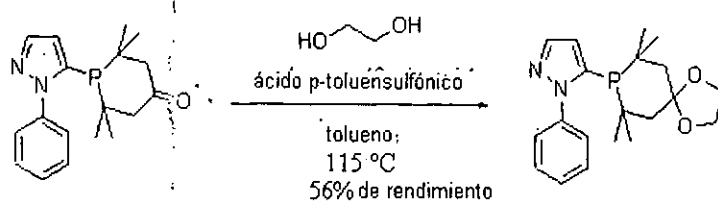
[0259] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-(2-(naftalen-2-il)fenil)fosfinan-4-ona (1,71 g, 4,56 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 15 horas (1,69 g, 99 % del área por HPLC, 89% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,93 – 7,76 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 14,3, 2,2$ Hz, 2H), 1,67 (dd, $J = 14,3, 5,6$ Hz, 2H), 1,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 151,2 (d, $J = 34$ Hz), 141,1 (d, $J = 8$ Hz), 135,2 (d, $J = 31$ Hz), 133,6 (d, $J = 4$ Hz), 132,7, 131,8, 130,8 (d, $J = 6$ Hz), 129,5 (d, $J = 6$ Hz), 128,5 (d, $J = 3$ Hz), 128,2, 127,6, 127,5, 126,3, 126,0, 125,6, 125,3, 110,8, 64,8, 63,2, 44,5 (d, $J = 2$ Hz), 32,2, 31,8, 31,8, 31,6, 31,3, 31,3. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -11,6 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{P}]^+$ 418,2062, encontrado 418,2068.



Ejemplo 7-I

1',3',5'-Trifenil-5-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)-1'-H-1,4'-bipirazol

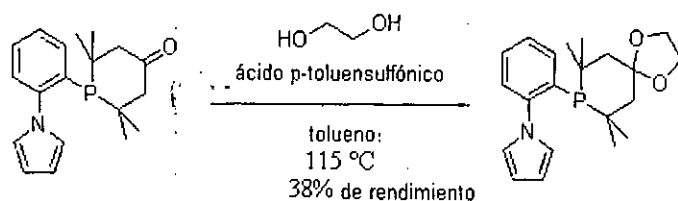
[0260] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-(1',3',5'-trifenil-1'-H-1,4'-bipirazol-5-il)fosfinan-4-ona (1,57 g, 2,95 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 4 horas (1,38 g, 95 % del área por HPLC, 81% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 4H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 5H), 7,20 – 7,11 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,95 – 3,78 (m, 4H), 1,72 (t, $J = 14,3$ Hz, 2H), 1,50 – 1,31 (m, 2H), 1,02 (dd, $J = 21,1, 19,0$ Hz, 6H), -0,01 (d, $J = 12,0$ Hz, 3H), -0,30 (d, $J = 11,9$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 149,9, 143,2 (d, $J = 27$ Hz), 141,6, 140,5, 140,3, 131,9, 129,9, 129,0, 128,9, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 127,7, 127,6, 125,5, 121,1, 112,6 (d, $J = 5$ Hz), 110,5, 64,7, 62,9, 43,6 (d, $J = 3,6$ Hz), 30,6, 30,5, 30,1, 30,0, 29,5 (d, $J = 3$ Hz), 29,2 (d, $J = 3$ Hz), 29,0, 28,9. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -16,0 (s). LRMS (ESI $^+$) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}]^+$ 577,2.



Ejemplo 7-m

1-Fenil-5-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)-1H-pirazol

[0261] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)fosfinan-4-ona (1,04 g, 3,30 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 15 horas (659 mg, 94 % del área por HPLC, 56% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,75 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 5H), 6,71 (dd, $J = 5,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 2,04 (dd, $J = 14,6, 5,1$ Hz, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 140,1 (d, $J = 126$ Hz), 139,3 (d, $J = 2$ Hz), 128,1, 127,9, 127,8, 127,7, 112,5 (d, $J = 5$ Hz), 110,3, 64,9, 63,1, 43,7 (d, $J = 4$ Hz), 31,6, 31,4, 31,3, 31,2, 30,1, 29,7. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -26,2 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}]^+$ 358,1810, encontrado 358,1814.

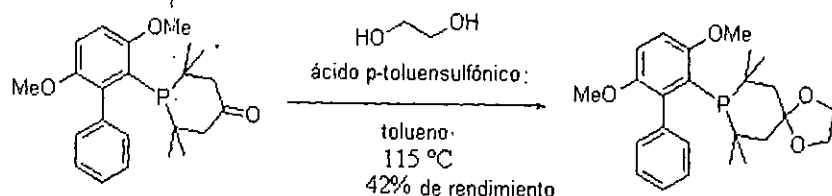


Ejemplo 7-n

1-(2-(7,7,9,9-Tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)fenil)-1H-pirrol

[0262] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(2-(1H-pirrol-1-il)fenil)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,32 g, 4,21 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante 3 horas, seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 40 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 85:15 heptano:acetato de etilo durante 7 volúmenes de columna, mantener a 85:15 durante 3 volúmenes de columna) (572 mg, 98 % del área por HPLC, 38% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,67 (dd, $J = 5,2, 3,8$ Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 7,21 (dddd, $J = 7,5, 5,7, 4,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 3,8, 2,0$ Hz, 2H), 6,21 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,99 –

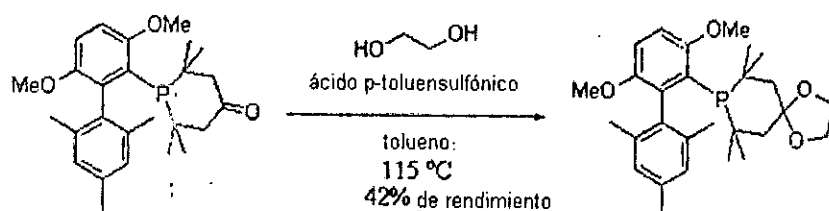
3,90 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 1,96 (dt, $J = 9,7, 4,9$ Hz, 2H), 1,61 (dd, $J = 14,4, 5,7$ Hz, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 148,1 (d, $J = 28$ Hz), 135,3 (d, $J = 35$ Hz), 133,9 (d, $J = 4$ Hz), 129,2, 128,0 (d, $J = 3$ Hz), 127,0, 123,3 (d, $J = 3$ Hz), 110,7, 108,1, 64,8, 63,2, 44,3 (d, $J = 2$ Hz), 32,2, 31,8, 31,3, 31,1, 31,1, 31,0. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -13,3 (s). LRMS (ESI⁺) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{P}]^+$ 358,1.



Ejemplo 7-o

8-(3,6-Dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

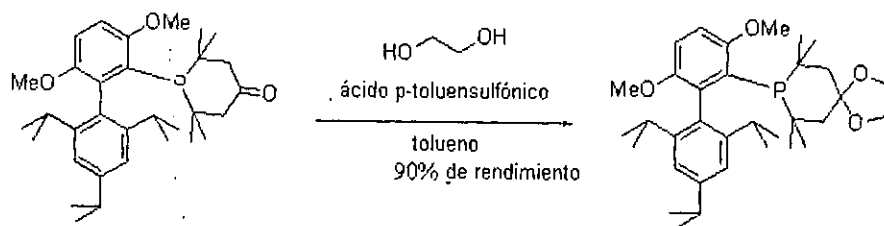
[0263] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,80 g, 4,67 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluxar por 5 horas, seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 80:20 heptano:acetato de etilo en 8,5 volúmenes de columna, mantener a 80:20 durante 6 volúmenes de columna) (1,27 mg, 88 % del área por HPLC, 63% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,37 (ddd, $J = 7,4, 4,4, 1,3$ Hz, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 9,8, 3,6$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 9,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,21 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 1,55 (dd, $J = 13,3, 6,2$ Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,82 (d, $J = 9,3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 154,5 (d, $J = 3$ Hz), 151,1 (d, $J = 11$ Hz), 142,7 (d, $J = 41$ Hz), 139,6 (d, $J = 12$ Hz), 130,6 (d, $J = 5$ Hz), 126,8, 126,2 (d, $J = 45$ Hz), 125,8, 112,8, 112,1, 107,8, 64,7, 62,9, 56,5, 54,2, 45,6 (d, $J = 4$ Hz), 33,9, 33,4, 31,7, 31,6 (d, $J = 1$ Hz), 31,4. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -5,6 (s). HRMS (TOF-ESI⁺) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{P}]^+$ 428,2117, encontrado 428,2122.



Ejemplo 7-p

8-(3,6-Dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0264] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,39 g, 3,25 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante ~14,5 horas, seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 80:20 heptano:acetato de etilo durante 8,5 volúmenes de columna, mantener a 80:20 durante 4 volúmenes de columna) (644 mg, >99 % del área por HPLC, 42% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,57 (dd, $J = 13,3, 6,4$ Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 154,7, 151,3 (d, $J = 11$ Hz), 140,7 (d, $J = 41$ Hz), 135,4, 135,4 (d, $J = 1$ Hz), 134,8 (d, $J = 10$ Hz), 127,1, 126,0 (d, $J = 45$ Hz), 112,5, 111,8, 107,7, 77,3, 77,0, 76,7, 64,6, 62,9, 56,3, 54,1, 46,2 (d, $J = 4$ Hz), 34,5, 34,1, 32,1, 31,9, 30,8 (d, $J = 4$ Hz), 21,6, 21,4 (d, $J = 3$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 0,1 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{P}]^+$ 470,2586, encontrado 470,2590.

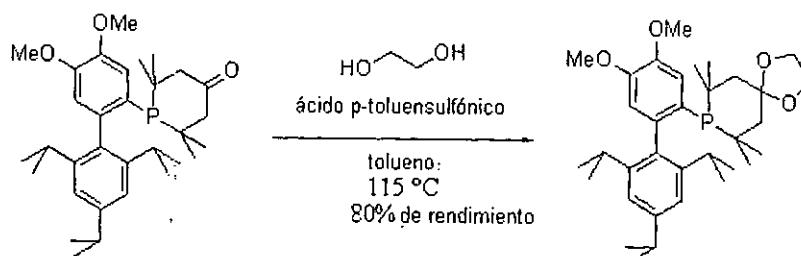


Ejemplo 7-q

7,7,9,9-Tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0265] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-

triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona (1,10 g, 2,15 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante ~15,6 horas, seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 80 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 80:20 heptano:acetato de etilo durante 8 volúmenes de columna, mantener a 80:20 durante 6 volúmenes de columna) (1,08 g, 94 % del área por HPLC, 90% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), δ ppm 6,99 (s, 2H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 9,6, 3,4$ Hz, 2H), 3,92 (dd, $J = 9,6, 3,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,98 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,51 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,59 (dd, $J = 13,2, 6,4$ Hz, 2H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,25 (dd, $J = 15,1, 8,3$ Hz, 6H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 154,2, 152,0 (d, $J = 12$ Hz), 146,4, 145,5 (d, $J = 2$ Hz), 140,3 (d, $J = 42$ Hz), 132,3 (d, $J = 9$ Hz), 127,0 (d, $J = 46$ Hz), 119,8, 111,6), 110,8, 107,2, 64,7, 62,9, 54,6, 54,0, 46,8 (d, $J = 4$ Hz), 34,4, 34,0, 33,9, 32,8, 32,5, 30,7, 30,7, 30,7, 25,5, 24,3, 24,2. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz), δ ppm -0,7 (br s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{P}]^+$ 554,3525, encontrado 554,3528.

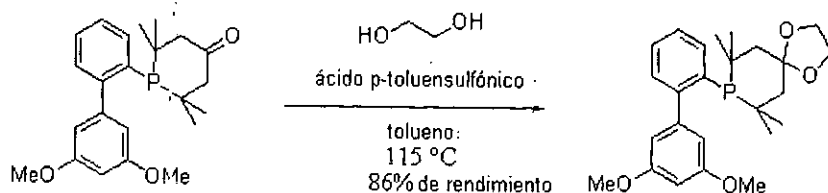


Ejemplo 7-r

7,7,9,9-Tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0266] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona (670 mg, 1,31 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante ~15,5 horas, seguido por purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 80 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 78:22 de heptano:acetato de etilo durante 8 volúmenes de columna, mantener a 78:22 durante 2 volúmenes de columna). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (585 mg, 85 % del área por HPLC, 80% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), δ ppm 6,99 (s, 2H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 9,6, 3,4$ Hz, 2H), 3,92 (dd, $J = 9,6, 3,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,98 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,51 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,59 (dd, $J = 13,2, 6,4$ Hz, 2H), 1,35

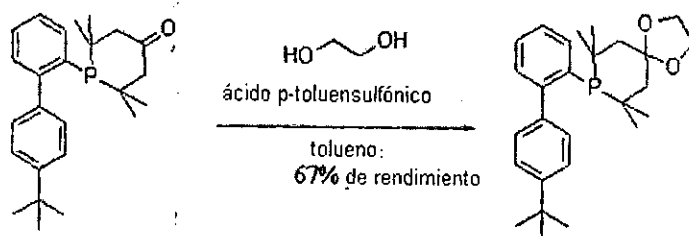
(d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,25 (dd, $J = 15,1, 8,3$ Hz, 6H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 148,0, 147,0, 146,1, 145,8, 142,5 (d, $J = 38$ Hz), 136,4 (d, $J = 6$ Hz), 127,4 (d, $J = 29$ Hz), 120,3, 116,0 (d, $J = 3$ Hz), 115,1 (d, $J = 8$ Hz), 110,5, 64,9, 63,2, 56,0, 55,7, 45,5 (d, $J = 2$ Hz), 34,2, 32,6, 32,4, 32,3 (d, $J = 4$ Hz), 32,1, 31,2 (d, $J = 7$ Hz), 30,5, 29,3, 26,6, 24,3, 23,5, 23,0, 14,5. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz), δ ppm -0,7 (br s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{P}]^+$ 554,3525, encontrado 554,3533.



Ejemplo 7-s

8-(3',5'-Dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

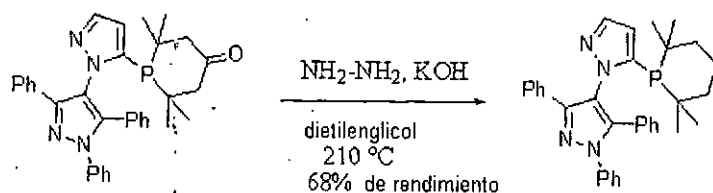
[0267] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(3',5'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,28 g, 3,33 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y refluja durante ~15,5 horas (1,23 g, >99 % del área por HPLC, 86% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 3H), 6,47 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 2,12 (dd, $J = 14,3, 2,4$ Hz, 2H), 1,71 (dd, $J = 14,3, 5,5$ Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 159,2, 151,2 (d, $J = 35$ Hz), 145,3 (d, $J = 9$ Hz), 135,1 (d, $J = 31$ Hz), 133,5 (d, $J = 4$ Hz), 130,0 (d, $J = 6$ Hz), 128,1, 126,2, 110,9, 108,7 (d, $J = 4$ Hz), 98,6, 64,8, 63,2, 55,4, 44,5, 32,3, 31,9, 31,6, 31,4, 31,4, 31,3. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz), δ ppm -8,5 (br s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{P}]^+$ 428,2117, encontrado 428,2121.



Ejemplo 7-t

8-(4'-tert-Butilbifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[0268] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento general para la cetalización de fosforinona utilizando 1-(4'-*tert*-butilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (1,49 g, 3,92 mmol, 1 equiv) en lugar de biaril fosforinona, donde todos los otros reactivos se ajustaron a escala de manera acorde, y reflujo durante ~15 horas (1,12 g, 93 % del área por HPLC, 67% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 2,13 (dd, $J = 14,3, 1,9$ Hz, 2H), 1,69 (dd, $J = 14,3, 5,5$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,88 (d, $J = 10,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 151,3 (d, $J = 34$ Hz), 148,4, 140,1 (d, $J = 8$ Hz), 135,1 (d, $J = 31$ Hz), 133,6 (d, $J = 4$ Hz), 130,9 (d, $J = 6$ Hz), 130,1 (d, $J = 5$ Hz), 128,1, 125,9, 123,9, 110,9, 64,8, 63,1, 44,5, 34,7, 32,3, 31,9, 31,7, 31,7, 31,5, 31,3, 31,3. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz), δ ppm -9,4 (br s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{P}]^+$ 424,2531, encontrado 424,2539.

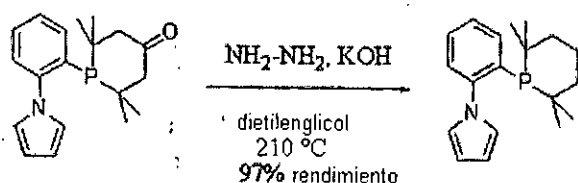


Ejemplo 8

1',3',5'-Trifenil-5-(2,2,6,6-tetrametilfosfinan-1-il)-1'-H-1,4'-bipirazol

[0269] Un balón se cargó con 2,2,6,6-tetrametil-1-(1',3',5'-trifenil-1'-H-1,4'-bipirazol-5-il)fosfinan-4-ona (1,25 g, 2,35 mmol, 1,0 equiv) y se purgó con nitrógeno por 15 minutos. Luego dietilenglicol inyectado con nitrógeno (12,3 mL, 129 mmol, 55 equiv) se agregó y el recipiente se equipó con un adaptador Claisen y una trampa Dean-Stark. La mezcla se cargó con hidrato de hidrazina (1,07 mL, 11,7 mmol, 5 equiv, 55 % en peso de hidrazina) e hidróxido de potasio (658 mg, 11,7 mmol, 5 equiv). La mezcla se sumergió en un baño de aceite a 125 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño se incrementó a 210 °C durante 1 hora y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo una presión positiva de nitrógeno, y luego se diluyó con heptano (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). Las fases se particionaron, y la capa acuosa se recogió. La capa acuosa luego se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El concentrado crudo se disolvió en una cantidad mínima de etanol caliente, y la solución se dejó enfriar, efectuando la cristalización del producto como un sólido blanco. (826 mg, 95 % del área por HPLC, 68% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 4H), 7,38 – 7,26 (m,

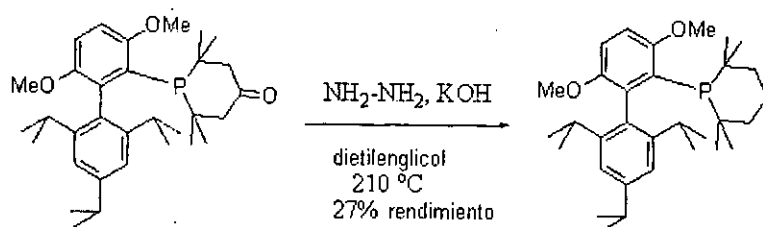
3H), 7,25 – 7,19 (m, 5H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 6,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 1,53 (dd, $J = 14,1$, 12,0 Hz, 5H), 1,21 (ddd, $J = 24,9$, 11,7, 5,7 Hz, 2H), 0,85 (dd, $J = 24,4$, 18,8 Hz, 6H), 0,01 (d, $J = 11,6$ Hz, 3H), -0,27 (d, $J = 11,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 149,3 (d, $J = 2$ Hz), 145,0, 143,2 (d, $J = 27$ Hz), 141,0 (d, $J = 2$ Hz), 139,8, 139,6 (d, $J = 2$ Hz), 131,5, 129,5, 128,5, 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,3, 127,2, 125,1, 120,9, 113,0 (d, $J = 5$ Hz), 37,1 (dd, $J = 8$, 2 Hz), 29,9, 29,8, 29,3 (d, $J = 2$ Hz), 29,2 (d, $J = 2$ Hz), 29,1 (d, $J = 2$ Hz), 28,8 (d, $J = 2$ Hz); 28,8 (d, $J = 8$ Hz), 20,2. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -17,0 (s). LRMS (ESI⁺) encontrado para $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{P}]^+$ 519,2.



Ejemplo 9

1-(2-(2,2,6,6-Tetrametilfosfinan-1-il)fenil)-1H-pirrol

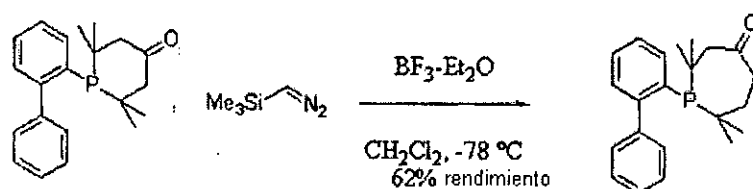
[0270] Un balón se cargó con 1-(2-(1H-pirrol-1-il)fenil)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (878 mg, 2,80 mmol, 1,0 equiv) y se purgó con nitrógeno por 15 minutos. Luego se agregó dietilenglicol inyectado con nitrógeno (14,7 mL, 154 mmol, 55 equiv) y el recipiente se equipó con un adaptador Claisen y una trampa Dean-Stark. El recipiente se llenó además con hidrato de hidrazina (1,24 mL, 14,0 mmol, 5 equiv, 55 % en peso de hidrazina) e hidróxido de potasio (786 mg, 14,0 mmol, 5 equiv), y la mezcla se sumergió en un baño de aceite a 60 °C. La temperatura del baño se aumentó gradualmente a 210 °C durante 1 hora y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo una presión positiva de nitrógeno y luego se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las fases se particionaron, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (4 x 20 mL), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (811 mg, 91 % del área por HPLC, 97% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,96 – 7,83 (m, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 2H), 6,20 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 1,87 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 2H), 1,50 – 1,33 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,76 (d, $J = 9,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 149,4 – 146,8 (m), 134,7 (d, $J = 4$ Hz), 129,0, 127,8 (d, $J = 3$ Hz), 126,5, 123,3 (d, $J = 3$ Hz), 107,9, 37,6, 31,4, 31,1, 30,2 (d, $J = 7$ Hz), 29,6 (d, $J = 18$ Hz), 20,5. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -7,6 (s).



Ejemplo 10

2,2,6,6-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinano

[0271] Un balón se cargó con 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona (1,03 g, 2,02 mmol, 1,0 equiv) y se purgó con nitrógeno por 15 minutos. Luego se agregó dietilenglicol inyectado con nitrógeno (10,6 mL, 111 mmol, 55 equiv) y el recipiente se equipó con un adaptador Claisen y una trampa Dean-Stark. El recipiente se cargó con hidrato de hidrazina (0,892 mL, 10,1 mmol, 5 equiv, 55 % en peso de hidrazina) e hidróxido de potasio (918 mg, 10,1 mmol, 5 equiv). La mezcla se sumergió en un baño de aceite a 170 °C. La temperatura del baño se aumentó gradualmente a 210 °C durante 1 hora y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo una presión positiva de nitrógeno. El material de reacción que se había condensado en el adaptador Claisen se lavó en el recipiente de la reacción con acetato de etilo (5 mL). Las fases se particionaron, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. La purificación del material crudo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice en un sistema Isco CombiFlash (columna de 40 g; gradiente: 2 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 85:15 de heptano:acetato de etilo durante 8 volúmenes de columna, mantener a 85:15 por 4 volúmenes de columna) dio el compuesto del título como un sólido blanco (266 mg, >99 % del área por HPLC, 27% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,95 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,95 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,49 (hept, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,10 – 1,89 (m, 2H), 1,71 – 1,51 (m, 2H), 1,45 – 1,26 (m, 8H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 154,3, 151,9 (d, $J = 11$ Hz), 146,3, 145,5 (d, $J = 2$ Hz), 140,1 (d, $J = 42$ Hz), 132,5 (d, $J = 9$ Hz), 127,7 (d, $J = 46$ Hz), 119,7, 110,6, 107,1, 54,3 (d, $J = 62$ Hz), 40,8 (d, $J = 4$ Hz), 34,0 (d, $J = 5$ Hz), 33,4, 30,7, 30,3 (d, $J = 24$ Hz), 30,1 (d, $J = 3$ Hz), 25,5, 24,2 (d, $J = 13$ Hz), 20,8. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm -6,0 (br s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{P}]^+$ 496,3470, encontrado 496,3465.

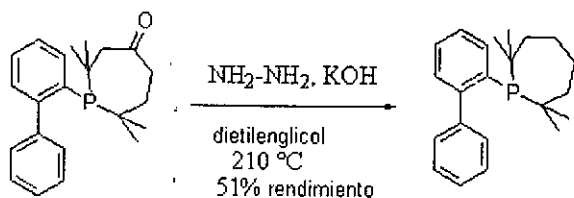


Ejemplo 11

1-(Bifenil-2-il)-2,2,7,7-tetrametilfosfepan-4-ona

[0272] En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética se agregó 1-(bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona (900 mg, 2,77 mmol, 1 equiv). El vial se selló con un tapón y luego se purgó con gas nitrógeno por 10 minutos. El sólido luego se disolvió con diclorometano desgasificado anhidro (9 mL). En otro recipiente de base redondeada de 250 ml se agregó diclorometano desgasificado anhidro (31 mL) que se enfrió a -78°C . Luego se agregó dietileterato de trifluoruro de boro (527 μL , 4,16 mmol, 1,5 equiv) al recipiente. La solución de fosfina se transfirió por cánula al recipiente de la reacción a lo largo del transcurso de 3 minutos usando una presión positiva de gas nitrógeno. Luego de agitar la solución por 5 minutos, se agregó lentamente (trimetilsilil)diazometano (2,1 mL, 4,16 mmol, 1,5 equiv, 2 M en hexano) durante 3 minutos. La solución de color amarillo brillante se agitó a -78°C por una hora, y luego se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 mL). La lechada se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se cargó en un embudo de separación y las fases se partitionaron. Se recogió la capa de diclorometano, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. La purificación del producto aceite crudo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice en un sistema Isco CombiFlash (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 98:2 de heptano:éter tert-butilmetílico durante 0,5 volúmenes de columna, mantener a 98:2 durante 2 volúmenes de columna, rampa hasta 75:25 heptano:éter tert-butilmetílico durante 8 volúmenes de columna, mantener a 75:25 durante 2 volúmenes de columna) dio el compuesto del título como un sólido blanco (578 mg, 98 % del área por HPLC, 62% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,88 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 5H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 2,91 (dd, $J = 12,2, 7,6$ Hz, 1H), 2,67 – 2,46 (m, 3H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,91 (dddd, $J = 21,9, 15,4, 6,4, 4,7$ Hz, 1H), 1,20 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 13,6$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 13,6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 211,3, 151,5 (d, $J = 34$ Hz), 143,2, 134,6 (d, $J = 3$ Hz), 133,1 (d, $J = 29$ Hz), 130,5 (d, $J = 6$ Hz), 130,0 (d, $J = 4$ Hz), 128,7, 126,9, 126,3, 125,7, 55,7 (d, $J = 17$ Hz), 41,5, 37,0 (d, $J = 18$ Hz), 35,2, 35,0, 33,2, 32,9, 32,6, 32,3,

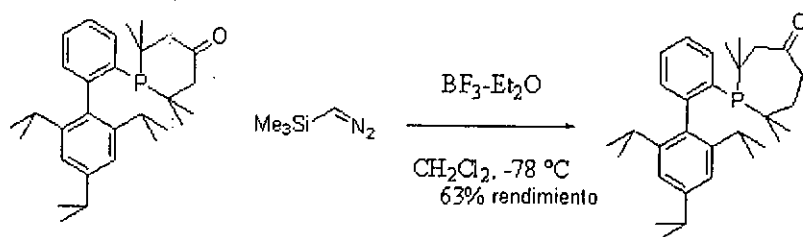
31,9, 31,6, 27,3, 26,3. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 15,1 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{OP}]^+$ 338,1800, encontrado 338,1805.



Ejemplo 12

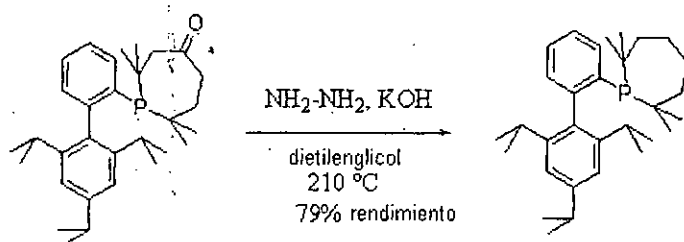
1-(Bifenil-2-il)-2,2,7,7-tetrametilfosfepano

[0273] Un balón se cargó con 1-(bifenil-2-il)-2,2,7,7-tetrametilfosfepan-4-ona (520 mg, 1,54 mmol, 1,0 equiv) y se purgó con nitrógeno por 15 minutos. Luego se agregó dietilenglicol inyectado con nitrógeno (8,0 mL, 85 mmol, 55 equiv) y el recipiente se equipó con un adaptador Claisen y una trampa Dean-Stark. La mezcla se cargó con hidrato de hidrazina (0,680 mL, 7,68 mmol, 5 equiv, 55 % en peso de hidrazina) e hidróxido de potasio (431 mg, 7,68 mmol, 5 equiv). La mezcla se sumergió en un baño de aceite a 175 °C. La temperatura del baño se aumentó gradualmente a 210 °C a lo largo de 30 minutos y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo una presión positiva de nitrógeno, y la mezcla de la reacción se diluyó con agua (10 mL) y heptano (30 mL). Las fases se partitionaron, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se lavó con heptano (2 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con cloruro de sodio saturado acuoso (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El producto crudo se cristalizó a partir de una solución saturada de etanol y aislado mediante filtración para dar un sólido blanco opaco (254 mg, 90 % del área por HPLC, 51% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,47 – 7,27 (m, 8H), 1,88 – 1,54 (m, 8H), 1,26 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 150,8 (d, $J = 34$ Hz), 143,5 (d, $J = 7$ Hz), 136,3 (d, $J = 3$ Hz), 134,8 (d, $J = 32$ Hz), 130,3 (d, $J = 4$ Hz), 130,2 (d, $J = 6$ Hz), 127,9, 126,7, 125,9, 125,3, 45,1 (d, $J = 18$ Hz), 35,2, 34,9, 32,3, 32,0, 28,1 (d, $J = 3$ Hz), 25,6 (d, $J = 3$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 14,4 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{P}]^+$ 324,2007, encontrado 324,2004.



Ejemplo 13**2,2,7,7-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepan-4-ona**

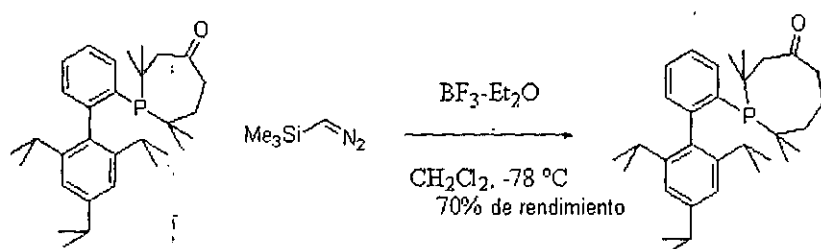
[0274] En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética se agregó 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona (1,38 g, 3,06 mmol, 1 equiv). El vial se selló con un tapón y luego se purgó con gas nitrógeno por 10 minutos. El sólido luego se disolvió con diclorometano desgasificado anhidro (10 mL). En otro recipiente de base redondeada de 250 ml se agregó diclorometano desgasificado anhidro (36 mL) que se enfrió a -78 °C. Luego se agregó al recipiente dietileterato de trifluoruro de boro (582 µL, 4,59 mmol, 1,5 equiv). La solución de fosfina se transfirió por cánula al recipiente de la reacción a lo largo del transcurso de 3 minutos usando una presión positiva de gas nitrógeno. Luego de agitar la solución por 5 minutos, se agregó lentamente (trimetilsilil)diazometano (2,3 mL, 4,59 mmol, 1,5 equiv, 2 M en hexano) durante 3 minutos. La solución de color amarillo brillante se agitó a -78 °C por una hora, luego se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 mL). La lechada se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se cargó en un embudo de separación y las fases se partitionaron. La capa orgánica se recogió y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. La purificación del crudo aceite incoloro mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice en un sistema Isco CombiFlash (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 98:2 heptano:éter tert-butilmetílico durante 0,5 volúmenes de columna, mantener a 98:2 durante 2 volúmenes de columna, rampa hasta 80:20 heptano: de éter tert-butilmetílico durante 8 volúmenes de columna, mantener a 80:20 durante 2 volúmenes de columna) dio el compuesto del título como un sólido blanco (900 mg, 90 % del área por HPLC, 63% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,10 – 2,86 (m, 2H), 2,73 – 2,37 (m, 5H), 2,34 – 2,18 (m, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 5H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,08 – 1,03 (m, 4H), 1,02 – 0,98 (m, 4H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 211,3, 148,6 (d, *J* = 35 Hz), 147,5, 145,8 (d, *J* = 16 Hz), 136,1 (d, *J* = 6 Hz), 135,5 (d, *J* = 31 Hz), 134,3 (d, *J* = 2 Hz), 132,6 (d, *J* = 7 Hz), 127,8, 125,5, 120,1 (d, *J* = 5 Hz), 56,5 (d, *J* = 10 Hz), 41,5, 36,3 (d, *J* = 10 Hz), 35,0 (d, *J* = 24 Hz), 34,3, 33,3 (d, *J* = 27 Hz), 32,2 (d, *J* = 31 Hz), 31,9 (dd, *J* = 6, 2 Hz), 30,7, 29,5 (d, *J* = 5 Hz), 29,3 (d, *J* = 3 Hz), 26,7 (d, *J* = 33 Hz), 24,3 (d, *J* = 8 Hz), 22,9 (d, *J* = 9 Hz). ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm 18,3 (s). HRMS (TOF-ESI⁺) calculado para [M, C₃₁H₄₅OP]⁺ 464,3208, encontrado 464,3216.



Ejemplo 14

2,2,7,7-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepano

[0275] Un balón se cargó con 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepan-4-ona (1,06 g, 2,29 mmol, 1,0 equiv) y se purgó con nitrógeno por 15 minutos. Se agregó dietilenglicol inyectado con nitrógeno (12,0 mL, 126 mmol, 55 equiv) y el recipiente se equipó con un adaptador Claisen y una trampa Dean-Stark. La mezcla se cargó con hidrato de hidrazina (1,01 mL, 11,4 mmol, 5 equiv, 55 % en peso de hidrazina) e hidróxido de potasio (641 mg, 11,4 mmol, 5 equiv). La mezcla se sumergió en un baño de aceite a 175 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño se aumentó gradualmente a 210 °C durante 40 minutos y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo una presión positiva de nitrógeno y luego la mezcla de la reacción se diluyó con heptano (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las fases se partitionaron, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (columna de 80 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 92:8 heptano:acetato de etilo durante 8,5 volúmenes de columna, mantener a 92:8 durante 2 volúmenes de columna) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (810 mg, >99 % del área por HPLC, 79% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 – 7,83 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 2,91 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,48 (hept, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 6H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,21 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 12H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,82 (s, 3H), 0,78 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 148,0, 147,7, 147,2, 145,8, 137,0 (d, *J* = 34 Hz), 136,7, 136,2 (d, *J* = 2 Hz), 131,7 (d, *J* = 7 Hz), 126,9, 125,1, 119,9, 46,3 (d, *J* = 17 Hz), 35,1, 34,8, 34,3, 32,1, 31,9, 31,1 (d, *J* = 3 Hz), 28,8 (d, *J* = 3 Hz), 26,7, 26,2 (d, *J* = 3 Hz), 24,4, 22,9 (d, *J* = 2 Hz). ³¹P RMN (CDCl₃, 202 MHz) δ ppm 20,1 (s). HRMS (TOF-ESI⁺) calculado para [M, C₃₁H₄₇P]⁺ 450,3415, encontrado 450,3429.

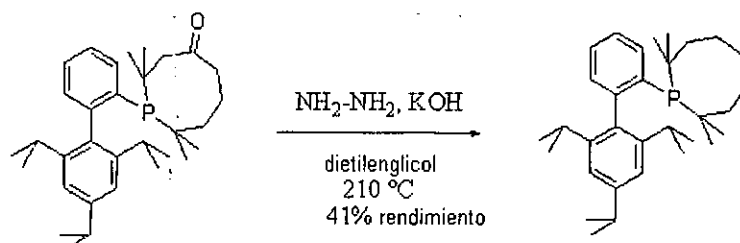


Ejemplo 15

2,2,8,8-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfocan-4-ona

[0276] A un recipiente de 250 ml de base redondeada equipado con una barra de agitación magnética se agregó 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepan-4-ona (1,24 g, 2,67 mmol, 1 equiv). El recipiente se selló con un tapón y se purgó con gas nitrógeno por 10 minutos. El sólido se disolvió con diclorometano desgasificado anhidro (38 mL), y la solución se enfrió a -78°C . Se agregó al recipiente dietileterato de trifluoruro de boro (507 μL , 4,00 mmol, 1,5 equiv) a lo largo del transcurso de 3 minutos. Luego de agitar la solución por 5 minutos, se agregó lentamente (trimetilsilil)diazometano (2,0 mL, 4,00 mmol, 1,5 equiv, 2 M en hexano) durante 3 minutos. La solución de color amarillo brillante se agitó a -78°C por una hora, luego se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 mL). La lechada se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se cargó en un embudo de separación y las fases se particionaron. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas luego se lavaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró vía un evaporador rotativo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice en un sistema Isco CombiFlash (columna de 120 g; gradiente: 1,5 volúmenes de columna de heptano, rampa hasta 90:10 de heptano:acetato de etilo durante 8,5 volúmenes de columna, mantener a 90:10 durante 4 volúmenes de columna) dio el compuesto del título como un sólido blanco (905 mg, >99 % del área por HPLC, 71% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 – 7,80 (m, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 7,22 (ddd, $J = 4,2, 3,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 2H), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,92 (dq, $J = 13,7, 6,9$ Hz, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,30 (m, 2H), 2,24 (dq, $J = 15,0, 5,7$ Hz, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 2H), 1,65 (tdd, $J = 13,5, 9,4, 3,9$ Hz, 1H), 1,55 – 1,41 (m, 4H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,27 (t, $J = 4,5$ Hz, 6H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 12,2$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 16,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 213,9, 148,5, 148,1, 147,4, 145,9, 145,6, 136,9 (d, $J = 2$ Hz), 136,1 (d, $J = 5$ Hz), 134,9, 134,6, 132,2 (d, $J = 7$ Hz), 127,6, 124,9, 120,0 (d, $J = 14$ Hz), 59,7 (d, $J = 27$ Hz), 42,9 (d, $J = 12$ Hz), 42,6, 36,9 (d, $J = 31$ Hz), 36,0 (d, $J = 28$ Hz), 34,3, 31,8 (d, $J = 14$ Hz), 31,2 (d,

$J = 4$ Hz), 31,0, 30,3 (d, $J = 26$ Hz), 29,0 (d, $J = 4$ Hz), 27,1, 26,4 – 26,0 (m), 24,4 (d, $J = 7$ Hz), 23,2 – 22,8 (m), 21,3 (d, $J = 7$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 10,5 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{OP}]^+$ 478,3365, encontrado 478,3369.



Ejemplo 16

2,2,8,8-Tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfocano

[0277] Un balón se cargó con 2,2,8,8-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfocan-4-ona (1,25 g, 2,61 mmol, 1,0 equiv) y se purgó con nitrógeno por 15 minutos. Se agregó dietilenglicol inyectado con nitrógeno (13,7 mL, 144 mmol, 55 equiv), y el recipiente se equipó con un adaptador Claisen y una trampa Dean-Stark. La mezcla se cargó con hidrato de hidrazina (1,16 mL, 13,1 mmol, 5 equiv, 55 % en peso de hidrazina) e hidróxido de potasio (733 mg, 13,1 mmol, 5 equiv). La mezcla se sumergió en un baño de aceite a 160 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño se aumentó gradualmente a 210 °C a lo largo de 30 minutos y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo una presión positiva de nitrógeno durante la noche. El adaptador Claisen se lavó con acetato de etilo (30 mL). Las fases se partitionaron, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua (50 mL) y cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotativo. El producto purificado se trituró a partir de metanol caliente y se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (499 mg, 92 % del área por HPLC, 41% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,96 – 7,87 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 1H), 2,61 – 2,44 (m, 2H), 1,91 – 1,61 (m, 5H), 1,61 – 1,41 (m, 5H), 1,39 (d, $J = 2,5$ Hz, 6H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,74 (d, $J = 15,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 148,2 (d, $J = 35$ Hz), 147,1, 145,8, 137,3, 136,8 (d, $J = 8$ Hz), 136,6 (d, $J = 21$ Hz), 132,0 (d, $J = 7$ Hz), 126,9, 124,6, 119,8, 43,8 (d, $J = 18$ Hz), 36,3 (d, $J = 30$ Hz), 34,3, 31,1, 31,0 (d, $J = 18$ Hz), 28,3 (d, $J = 4$ Hz), 26,8 (d, $J = 11$ Hz), 26,7, 24,4, 23,1 (d, $J = 2$ Hz), 22,4 (d, $J = 6$ Hz). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 202 MHz) δ ppm 10,5 (s). HRMS (TOF-ESI $^+$) calculado para $[\text{M}, \text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{P}]^+$ 464,3572, encontrado 464,3584.

[0278] **Cálculo de rendimiento de los ensayos para los ejemplos 17-29.** Se determinaron estándares de producto usando material comercialmente disponible o purificado. El producto estándar de interés se pesó en un recipiente volumétrico (Wt_{std}) y se disolvió en un volumen apropiado de acetonitrilo (Vol_{std}). Se inyectó una muestra en un instrumento HPLC y se registró el área correspondiente al producto (A_{std}). Se obtuvo la masa de solución cruda de reacción posterior a la filtración y el enjuague (Wt_{pdt}). Una muestra de masa conocida (Wt_{sample}) se tomó de la solución global y se agregó a un recipiente volumétrico, luego se diluyó en acetonitrilo (Vol_{soln}). Luego se inyectó una muestra en un instrumento HPLC, y se registró el área correspondiente al producto (A_{soln}). Luego se determinó el rendimiento de producto del ensayo usando la fórmula siguiente:

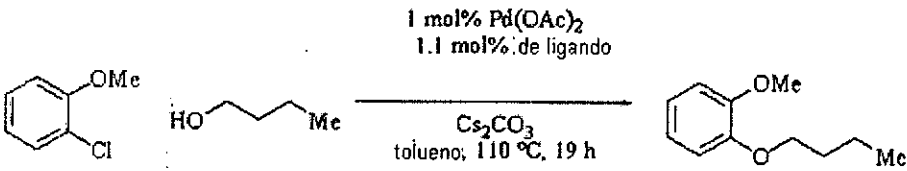
$$\text{rendimiento (\%)} = \frac{A_{soln} \times Vol_{soln} \times Wt_{std} \times Wt_{pdt} \times 100}{A_{std} \times Wt_{sample} \times Vol_{std} \times \text{rendimiento teórico}}$$

[0279] A menos que se indique lo contrario, se utilizó el siguiente método HPLC para los análisis de la reacción para los ejemplos 17-29.

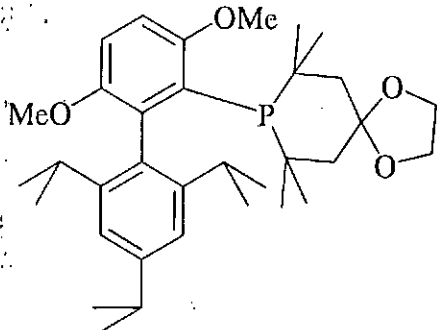
- Fase móvil A: 0,1% $HClO_4$ en agua (volumen/volumen).
- Fase móvil B: acetonitrilo.
- Columna: Ascentis® Express C8 2,7 μm , 4,6 mm×150 mm.
- Caudal: 1,25 mL/minuto.
- Temperatura de columna: 40 °C.
- Monitoreo a 210 nm.

Tiempo (minutos)	% A	% B
0	40%	60%
6	5%	95%
10	5%	95%
11	40%	60%

[0280] **Ejemplo 17. Acoplamiento cruzado C–O catalizado por Paladio de un alcohol primario con un cloruro de arilo.**

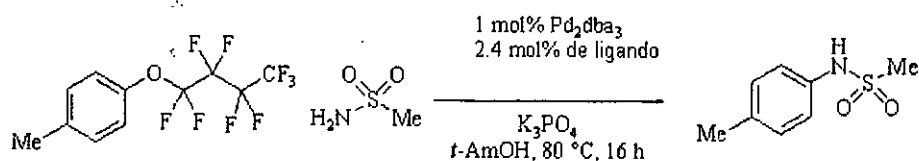


[0281] 1-Butoxi-2-metoxibenceno. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial de centelleo de 40 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con acetato de paladio (II) (3,2 mg, 0,014 mmol, 0,01 equivalentes), 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (8,6 mg, 0,015 mmol, 0,011 equivalentes) y carbonato de cesio (686 mg, 2,10 mmol, 1,5 equivalentes). Los sólidos luego se dispersaron en tolueno (2,8 mL) y *n*-butanol (385 µL, 4,21 mmol, 3 equivalentes). Se agregó 2-cloroanisol (178 µL, 1,40 mmol, 1 equivalente) se agregó mediante jeringa, luego el vial se selló con un tapón roscado de politetrafluoroetileno (PTFE) y se calentó a 110 °C por 19 horas. Luego de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el vial se retiró de la cámara de manipulación. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (2 mL) y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea. Después el vial se enjuagó con acetato de etilo (2×2 mL) y se filtró, la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (2 mL). El acetato de etilo se eliminó cuidadosamente en un evaporador rotativo. Luego se realizó un análisis porcentual en peso (% en peso) sobre el concentrado crudo para determinar un rendimiento del ensayo de 62% (literatura de referencia: Wolter M, et al. Org. Lett. 2002; 4: 973-976). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,96 – 6,84 (m, 4H), 4,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,57 – 1,44 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

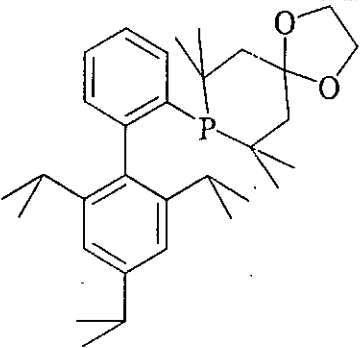
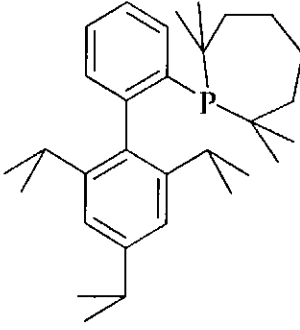
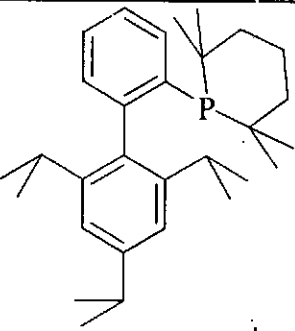
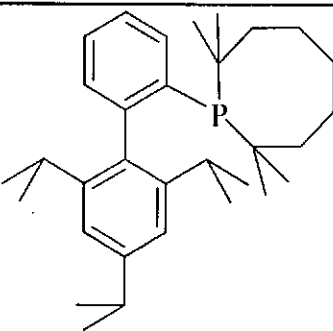
Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	62

^a El rendimiento del ensayo se determinó en peso porcentual del análisis versus el producto aislado caracterizado.

[0282] Ejemplo 18. Acoplamiento cruzado C-N catalizado por Paladio de un nonaflato de arilo con metilsulfonamida.

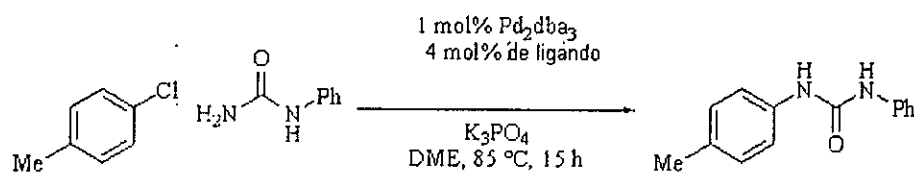


[0283] *N*-*p*-tolilmetansulfonamida. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con fosfato de potasio (71,6 mg, 0,337 mmol, 1,1 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (2,8 mg, 0,00307 mmol, 0,01 equivalentes) y ligando de fosfina (0,00736 mmol, 0,024 equivalentes). Se inyectó mediante jeringa alcohol *t*-amílico (1,1 mL) en el vial y la mezcla se agitó por 30 minutos a 80 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron a la solución de la reacción metansulfonamida (35,0 mg, 0,368 mmol, 1,2 equivalentes) y nonaflato de *p*-metilbenceno (100 mg, 0,307 mmol, 1 equivalente). El vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 80 °C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (2 mL) y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea. El vial se enjuagó con CH_2Cl_2 (2×2 mL), luego la torta de filtrado se lavó con CH_2Cl_2 (2×2 mL). El material filtrado se transfirió a un recipiente tarado y se concentró en un evaporador rotativo para obtener un aceite naranja. El concentrado crudo se muestreó para un análisis de % en peso. El material purificado se pudo aislar como un sólido blanco opaco mediante cromatografía flash de columna de gel de sílice (30 g gel de sílice, gradiente de 85:15 a 70:30 heptano:acetato de etilo) (literatura de referencia: Shekhar S, et al. J. Org. Chem. 2011; 76: 4552-4563.). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,22 – 7,07 (m, 4H), 6,57 (br s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a	Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	>99 (92)		87
	>99		79

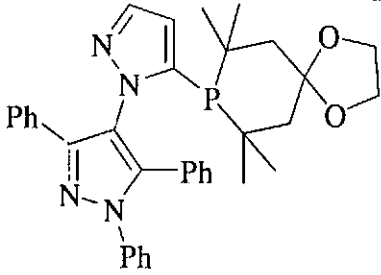
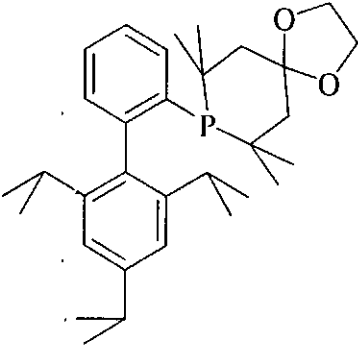
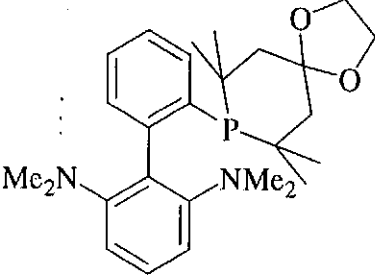
^aLos rendimientos de ensayo se determinaron en por ciento en peso del análisis versus el producto aislado caracterizado.

[0284] Ejemplo 19. Acoplamiento de fenilurea y 4-clorotolueno catalizado por Paladio.



[0285] 1-Fenil-3-*p*-tolilurea. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con fenilurea (100 mg, 0,734 mmol, 1 equivalente), fosfato de potasio (234 mg, 1,10 mmol, 1,5 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (6,7 mg, 0,00734 mmol, 0,01 equivalentes) y ligando de fosfina (0,029 mmol, 0,04 equivalentes). Luego se inyectó mediante jeringa 1,2-dimetoxietano (1,34 mL) en el vial. Luego de agitar la mezcla por 1 hora a temperatura ambiente, se agregó 4-clorotolueno (96 μL , 0,808 mmol, 1,1 equivalentes). El vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 85 °C. Luego de 15 horas, el vial de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con

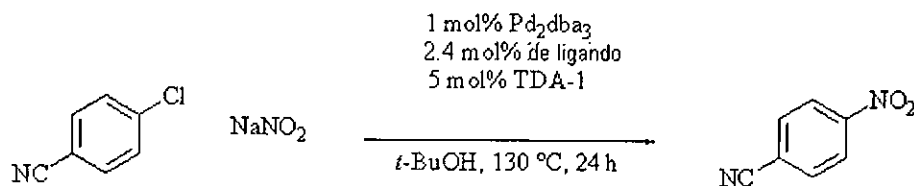
dimetilformamida (0,6 mL) y se agitó por 15 minutos. La lechada luego se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea. El vial se enjuagó con dimetilformamida (0,6 mL) antes de pasar a través del filtro. El material filtrado combinado se concentró en un evaporador rotativo para obtener un aceite naranja. Una mezcla 1:1 de metanol:agua (3,5 mL) se agregó por goteo al concentrado crudo, causando la precipitación de producto. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavó con metanol:agua 1:1 (3 mL). El producto de urea aislado se secó en un horno de vacío por 6 horas a 60 °C/150 mm Hg. (literatura de referencia: Kotecki BJ, et al. Org. Lett. 2009; 11: 947-950). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,52 (t, *J* = 22,7 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 10,7, 5,2 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (dd, *J* = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H).

Ligando	Conversión (%) ^a	Rendimiento (%) ^b
	>99	96 (>99)
	>99	98 (>99)
	96 ^c	—

^a Conversión de la reacción determinada por HPLC de fase inversa versus producto aislado caracterizado. La conversión es una relación de ((deseado)/(materia de partida + deseado)). ^b Rendimientos aislados. Valores entre paréntesis son los rendimientos de ensayo de la mezcla de reacción cruda

medidos en peso por ciento del análisis. ° Conversión de la reacción medida después de 22 horas a 85 °C.

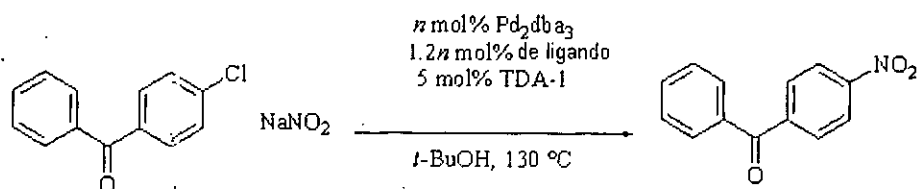
[0286] Ejemplo 20. Nitración catalizada por Paladio de un cloruro de arilo.



[0287] 4-Nitrobenzonitrilo. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-clorobenzonitrilo (100 mg, 0,727 mmol, 1 equivalente), nitrito de sodio (100 mg, 1,45 mmol, 2 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (6,7 mg, 0,00727 mmol, 0,01 equivalentes) y ligando de fosfina (0,017 mmol, 0,024 equivalentes). Los sólidos se dispersaron en alcohol *t*-butílico (1,3 mL) antes de agregar tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (TDA-1) (12 μL , 0,036 mmol, 0,05 equivalentes). El vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 130 °C. Después de 24 horas, el vial de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se enjuagó con tetrahidrofurano (3×1 mL) antes de lavar la torta de filtrado con tetrahidrofurano (2 mL). Se realizó un análisis de % en peso sobre el material filtrado y se midió el rendimiento del ensayo (literatura de referencia: Fors BP, et al. J. Am. Chem. Soc. 2009; 131: 12898-12899).

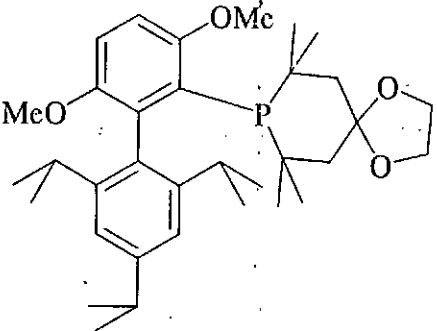
Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	92
	32

^a Se determinaron los rendimientos de ensayo en análisis de peso porcentual versus 4-nitrobenzonitrilo disponible comercialmente.



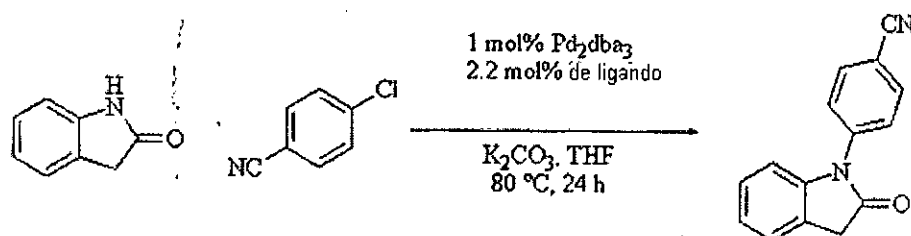
[0288] 4-Nitrobenzofenona. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-clorobenzofenona (100 mg, 0,462 mmol, 1 equivalente), nitrito de sodio (63,7 mg, 0,923 mmol, 2 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (0,005 o 0,0025 equivalentes) y 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (0,012 o 0,006 equivalentes, respectivamente). Los sólidos se dispersaron en alcohol *t*-butílico (0,84 mL) antes de agregar tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (TDA-1) (7,4 μL , 0,023 mmol, 0,05 equivalentes). El vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 130°C . Después del tiempo de reacción indicado, el vial se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a

través de una almohadilla de tierra diatomea a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se enjuagó con tetrahidrofurano (5×1 mL) antes de lavar la torta de filtrado con tetrahidrofurano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso sobre el material filtrado y se midió el rendimiento del ensayo.

Ligando	mol % Pd ₂ dba ₃	mol % Ligando	Tiempo (h)	Rendimiento del ensayo (%)
	0,5%	1,2%	22	93
	0,25%	0,6%	24	96

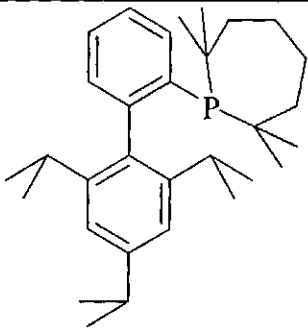
^a Se determinaron los rendimientos de ensayo en análisis de peso porcentual versus 4-nitrobenzofenona disponible comercialmente.

[0289] Ejemplo 21. N-arilación selectiva de oxindol catalizada por Paladio.



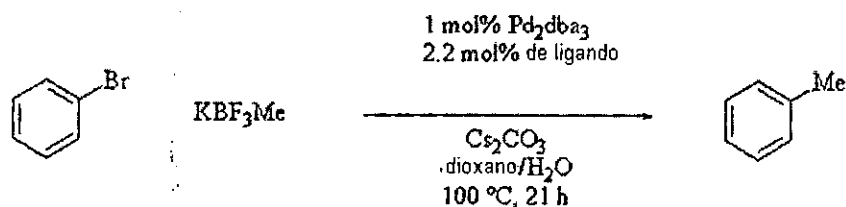
[0290] 4-(2-Oxoindolin-1-il)benzonitrilo. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con oxindol (40 mg, 0,300 mmol, 1 equivalente), 4-clorobenzonitrilo (50 mg, 0,361 mmol, 1,2 equivalentes), carbonato de potasio (83 mg, 0,601 mmol, 2 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃) (2,8 mg, 0,0030 mmol, 0,01 equivalentes) y 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepano (3,0 mg, 0,0066 mmol, 0,022 equivalentes). Luego se inyectó mediante jeringa tetrahidrofurano (0,3 mL) en el vial. El vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 80 °C. Después de 24 horas, el vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial

se enjuagó con tetrahidrofurano (2×2,5 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con tetrahidrofurano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso en la solución filtrada y se midió un rendimiento del ensayo de 71% (literatura de referencia: Altman RA, et al. J. Am. Chem. Soc. 2008; 130: 9613-9620). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 9,8, 2,1$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H).

Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	71

^a El rendimiento del ensayo se determinó en peso porcentual del análisis versus el producto aislado caracterizado.

[0291] Ejemplo 22. Acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura de alquilo con un bromuro de alquilo catalizado por Paladio



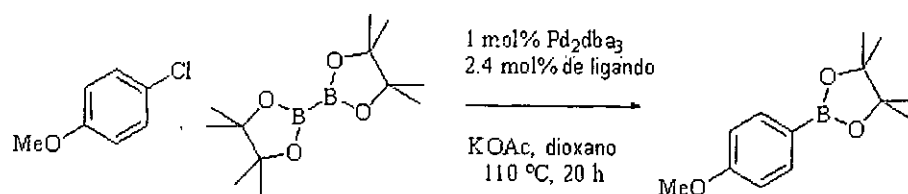
[0292] Tolueno. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con trifluorometilborato de potasio (140 mg, 1,15 mmol, 1,2 equivalentes), carbonato de cesio (934 mg, 2,87 mmol, 3 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (8,8 mg, 0,00955 mmol, 0,01 equivalentes), y ligando de fosfina (0,021 mmol, 0,022 equivalentes). Se agregó dioxano (1,7 mL) al vial y la lechada resultante se agitó por 1 hora antes de agregar agua (190 μL) y bromobenceno (101 μL , 0,955 mmol, 1 equivalente). El vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 100 °C. Después de 21 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se filtró a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se enjuagó con dioxano (5×1 mL), seguido por lavado de la torta

de filtrado con dioxano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso sobre el material filtrado para obtener un rendimiento del ensayo para tolueno.

Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	68
	72

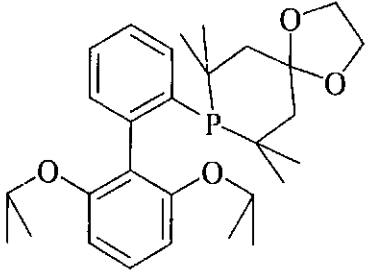
^a Se determinaron los rendimientos de ensayo en análisis de peso porcentual versus a tolueno estándar.

[0293] Ejemplo 23. Borilación de un cloruro de arilo catalizada por Paladio.



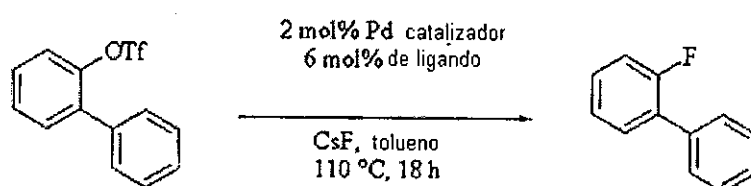
[0294] Pinacol éster del ácido 4-metoxifenilborónico. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó bis(pinacolato)diboro (107 mg, 0,421 mmol, 1,2 equivalentes), acetato de potasio (68,8 mg, 0,701 mmol, 2 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (3,2 mg, 0,00351 mmol, 0,01 equivalentes), y 8-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (4,1 mg, 0,00842 mmol, 0,024 equivalentes). Luego se inyectó mediante jeringa dioxano (0,7 mL) en el vial, seguido por 4-cloroanisol (43 μL , 0,351 mmol, 1 equivalente). El vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 110 °C. Después de 20 horas, el vial de reacción se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se filtró a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se

enjuagó con dioxano (5×1 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con dioxano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso en la solución filtrada para obtener un rendimiento del ensayo de 73%.

Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	73 (42) ^b

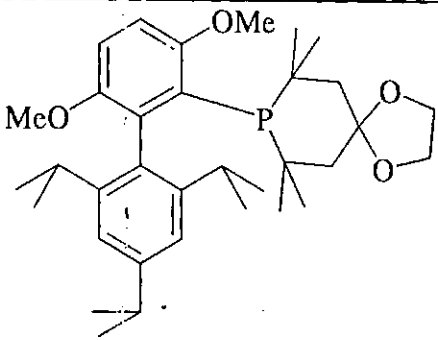
^a Se determinaron los rendimientos de ensayo en análisis de peso porcentual versus material disponible comercialmente. ^b Valor entre paréntesis es el rendimiento del ensayo del borilación cuando se utilizó 0,25 mol % de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) y 0,6 mol % de ligando bajo las mismas condiciones de reacción.

[0295] Ejemplo 24. Fluoración de trifluorometansulfonato de arilo catalizada por Paladio



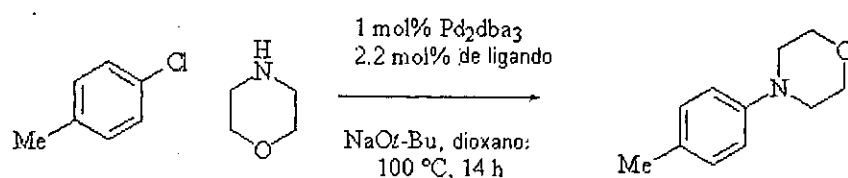
[0296] 2-Fluorobifenilo. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con fluoruro de cesio (101 mg, 0,662 mmol, 2 equivalentes), catalizador de paladio (0,00662 mmol, 0,02 equivalentes), 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (11,0 mg, 0,020 mmol, 0,06 equivalentes) y trifluorometansulfonato de bifenil-2-ilo (Wang J-Q, et al. Tetrahedron 2002; 58: 5927-5931) (100 mg, 0,331 mmol, 1 equivalente). Después de agregar tolueno (1,65 mL) el vial se selló con un tapón indentado y se colocó en un bloque calefactor a 110 °C. Después de 18 horas, el vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se enjuagó con tetrahidrofurano (5×1 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con

tetrahidrofurano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso en la solución filtrada y se midió el rendimiento del ensayo versus 2-fluorobifenilo disponible comercialmente (literatura de referencia: Watson DA, et al. Science 2009; 325: 1661-1664).

Ligando	Catalizador de Pd	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	[(allyl)PdCl] ₂	78 (4)
	[(cinnamyl)PdCl] ₂	73 (3)

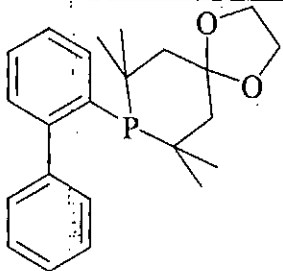
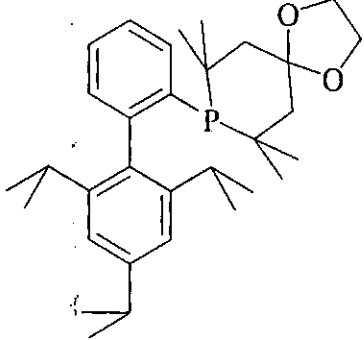
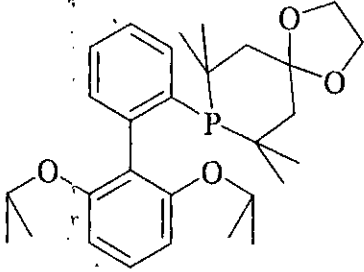
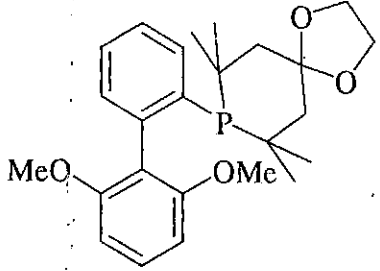
^a Se determinaron los rendimientos de ensayo en análisis de peso porcentual versus disponible comercialmente material. Los valores entre paréntesis son los rendimientos de ensayo medidos de bifenilo formado por vía de la reducción del triflato de partida.

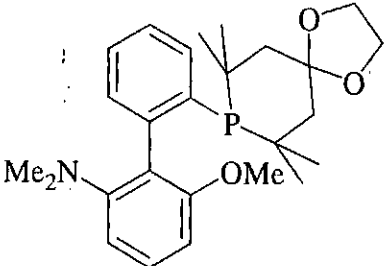
[0297] Ejemplo 25. Arilación de una amina secundaria catalizada por Paladio.



[0298] 4-Tolilmorfolina. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con tert-butoxido de sodio (56,9 mg, 0,592 mmol, 1,5 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃) (3,62 mg, 0,00395 mmol, 0,01 equivalentes), ligando de fosfina (0,00869 mmol, 0,022 equivalentes) y dioxano (0,79 mL). A la lechada se agregó 4-clorotolueno (47 µL, 0,395 mmol, 1 equivalentes) y morfolina (42 µL, 0,474 mmol, 1,2 equivalentes). El vial se selló con un tapón indentado y se agitó a 100 °C. Después de 14 horas, el vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. Para ensayar la reacción cruda, (7 µL) se colocó una alícuota y se diluyó en acetonitrilo (1,5 mL), luego se inyectó en un instrumento HPLC. Con el propósito de aislamiento, la solución de la reacción se procesó diluyendo con CH₂Cl₂ (2 mL) y filtrando en un recipiente de fondo esférico. El vial se enjuagó con CH₂Cl₂ (5 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con CH₂Cl₂ (2 mL). Los volátiles se eliminaron en un evaporador rotativo y el concentrado crudo se purificó

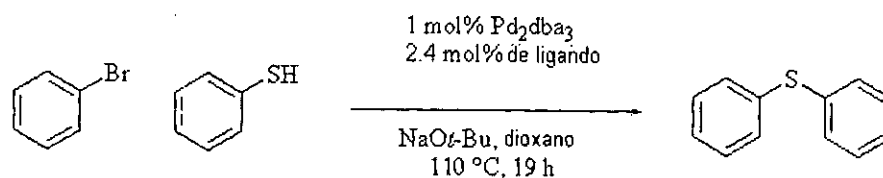
mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (25 g gel de sílice, 85:15 heptano:acetato de etilo). El producto purificado se aisló como un sólido beige. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 3,87 (dd, $J = 5,7$, 3,9 Hz, 4H), 3,15 – 3,09 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

Ligando	Conversión (%) ^a	Area% ^b
	>99	87,8 (93%) ^c
	>99	74,3
	>99	75,1
	>99	81,9 (83%) ^c

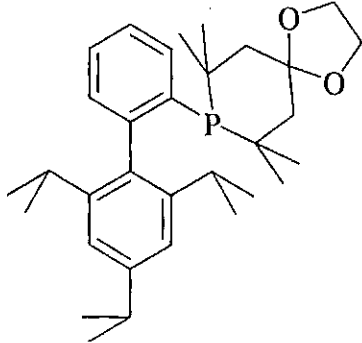
	>99	77,6
---	-----	------

^a Conversión de la reacción determinada por HPLC de fase inversa versus producto aislado caracterizado. La conversión es una relación de ((deseado)/(material de partida + deseado)). ^b % del área de producto deseado en la solución de reacción cruda medida a 210 nm por HPLC. ^c Rendimiento del producto aislado luego de la cromatografía de columna.

[0299] Ejemplo 26. Acoplamiento de bromobenceno con un tiol catalizado por Paladio.

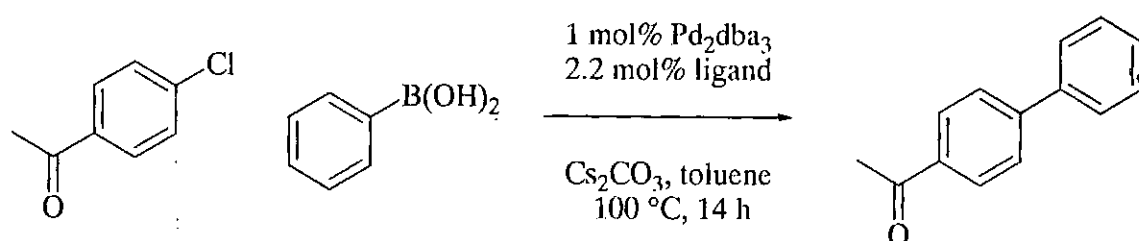


[0300] Sulfuro de difenilo. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con tert-butoxido de sodio (33,7 mg, 0,350 mmol, 1,1 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃) (2,9 mg, 0,00318 mmol, 0,01 equivalentes), 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (3,8 mg, 0,00764 mmol, 0,024 equivalentes) y dioxano (0,48 mL). La lechada se agitó a temperatura ambiente por 1 hora antes de agregar bromobenceno (34 µL, 0,318 mmol, 1 equivalente) y benzenotiol (33 µL, 0,318 mmol, 1 equivalente). El vial se selló con un tapón indentado y se agitó a 110 °C. Después de 19 horas, el vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se enjuagó con tetrahidrofurano (5×1 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con tetrahidrofurano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso en la solución filtrada y se midió un rendimiento del ensayo de 88% versus sulfuro de difenilo disponible comercialmente.

Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	88

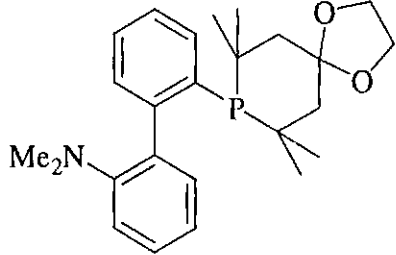
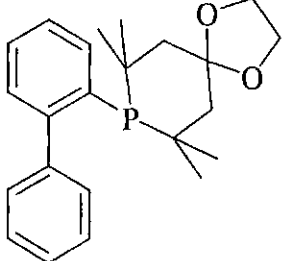
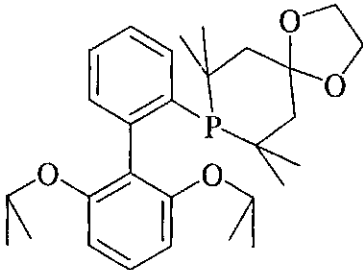
^a El rendimiento del ensayo se determinó en análisis de peso por ciento versus material disponible comercialmente.

[0301] Ejemplo 27. Acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizado por Paladio.



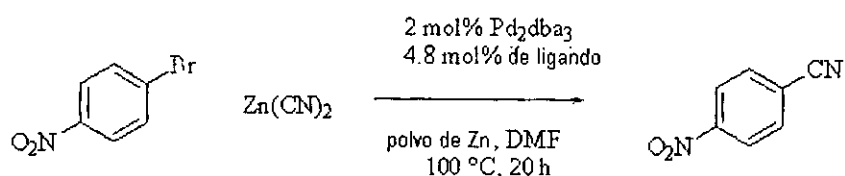
[0302] 4-Acetilbifenilo. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con ácido fenilborónico (59 mg, 0,485 mmol, 1,5 equivalentes), carbonato de cesio (316 mg, 0,970 mmol, 3 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (3,0 mg, 0,00323 mmol, 0,01 equivalentes), ligando de fosfina (0,00712 mmol, 0,022 equivalentes) y tolueno (0,65 mL). La lechada se agitó a temperatura ambiente por 1 hora antes de agregar 4'-cloroacetofenona (42 μL , 0,323 mmol, 1 equivalentes). El vial se selló con un tapón indentado y se agitó a 100 °C. Después de 14 horas, el vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se enjuagó con tetrahidrofurano (3×2 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con tetrahidrofurano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso en la solución filtrada y se midió el rendimiento del ensayo versus 4-acetilbifenilo disponible comercialmente. Se utilizó un gradiente modificado de solvente en el método HPLC método para los análisis de peso %. En una columna Ascentis®

Express C8 (2,7 μm , 4,6 mm $\times$ 150 mm) a 40 $^{\circ}\text{C}$ con una caudal de 1,5 mL/minuto, se utilizó el siguiente gradiente: comenzando con 60% A (0,1% HClO_4 en agua) y 40% B (acetonitrilo), creciendo en rampa hasta 5% A y 95% B a lo largo de 8 minutos, seguido por una retención de 2 minutos, y un descenso en rampa hasta 60% A y 40% B a lo largo de 1 minuto.

Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	80
	85
	87

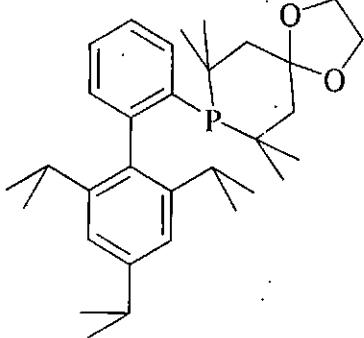
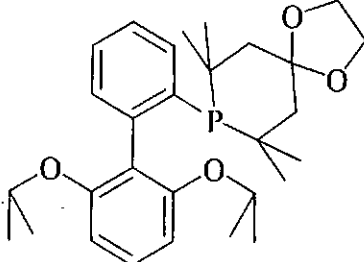
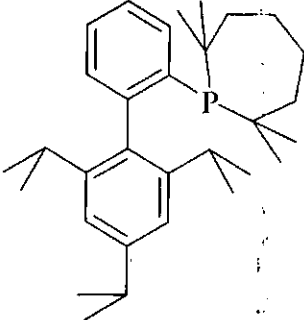
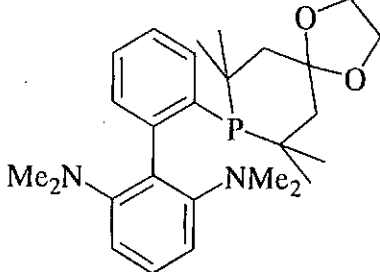
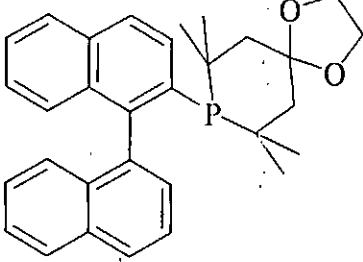
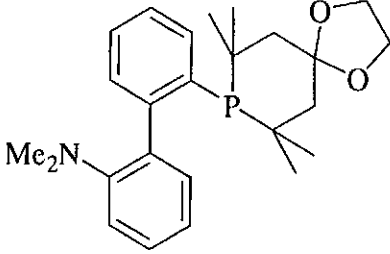
^a Se determinaron los rendimientos de ensayo en análisis de peso porcentual versus material disponible comercialmente.

[0303] Ejemplo 28. Cianación de un bromuro de arilo catalizada por Paladio



[0304] 4-Nitrobenzonitrilo. En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 1-bromo-4-nitrobenceno (50 mg, 0,248 mmol, 1 equivalente), cianuro de cinc

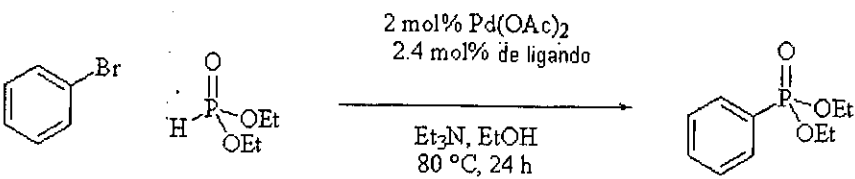
(16,0 mg, 0,136 mmol, 0,55 equivalentes), polvo de zinc (1,6 mg, 0,025 mmol, 0,1 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (4,5 mg, 0,00495 mmol, 0,02 equivalentes), ligando de fosfina (0,012 mmol, 0,048 equivalentes) y dimetilformamida (0,55 mL). El vial se selló con un tapón indentado y se agitó a 100 °C. Después de 20 horas, el vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a un recipiente Erlenmeyer recipiente tarado de 50 mL. El vial se enjuagó con tetrahidrofurano (5×1 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con tetrahidrofurano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso en la solución filtrada y se midió el rendimiento del ensayo versus 4-nitrobenzonitrilo disponible comercialmente.

Ligando	Rendimiento o del ensayo (%) ^a	Ligando	Rendimiento o del ensayo (%) ^a
	82		81
	81		77
	78		74

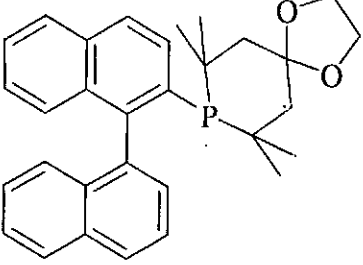
^a Se determinaron los rendimientos de ensayo en análisis de peso

porcentual versus material disponible comercialmente.

[0305] **Ejemplo 29. Acoplamiento de dietilfosfito con bromobenceno catalizado por Paladio.**



[0306] **Fenilfosfonato de dietilo.** En una cámara de manipulación bajo atmósfera de nitrógeno, un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con acetato de paladio (II) (1,4 mg, 0,00637 mmol, 0,02 equivalentes), 8-(1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (3,6 mg, 0,00764 mmol, 0,024 equivalentes) y etanol (0,64 mL). A la lechada se agregaron trietilamina (67 µL, 0,478 mmol, 1,5 equivalentes), bromobenceno (34 µL, 0,318 mmol, 1 equivalente) y dietilfosfito (49 µL, 0,382 mmol, 1,2 equivalentes). El vial se selló con un tapón indentado y se agitó a 80 °C. Después de 24 horas, el vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró de la cámara de manipulación. La solución de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL) y se filtró a un recipiente Erlenmeyer tarado de 125 mL. El vial se enjuagó con tetrahidrofurano (5×1 mL), seguido por lavado de la torta de filtrado con tetrahidrofurano (5 mL). Se realizó un análisis de % en peso sobre el material filtrado y se midió un rendimiento del ensayo de 59% versus fenilfosfonato de dietilo disponible comercialmente.

Ligando	Rendimiento del ensayo (%) ^a
	59

^a El rendimiento del ensayo se determinó en análisis de peso por ciento versus material disponible comercialmente.

Se da por entendido que la descripción detallada y los ejemplos que anteceden son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitativos del alcance de la invención, el que está definido solamente por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones divulgadas resultarán evidentes

para los expertos de la técnica. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación los relativos a estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones y métodos, o cualquier combinación de dichos cambios o modificaciones de utilización de la invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Un método para preparar fosfaciclos de fórmula (I) que comprende:
metilación de un halogenuro de biarilo para formar una especie de biarillitio;
reacción de un clorofosfato con dicha especie de biarillitio para formar un fosfonato de biarilo;
reducción del segundo producto para formar una fosfina primaria; y
reacción de la fosfina primaria con una divinilcetona.

RESUMEN

La invención hace referencia a: (a) ligandos fosfaciclo; (b) métodos de uso de dichos ligandos fosfaciclo en reacciones de formación de enlaces; y (c) métodos para preparar ligandos fosfaciclo.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADI
---	------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 15-062552- -00000-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-029369- -00010-0000

Fecha: 2015-03-18 15:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 147

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	