

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 790**

21 Número de solicitud: 201231702

51 Int. Cl.:

**C07F 9/50** (2006.01)

**B01J 31/24** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

07.11.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

12.05.2014

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
Edifici A, Campus de la UAB s/n  
08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

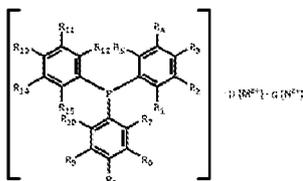
**HERRERA MIRANDA, Daniel;**  
**PERAL CRESPO, Daniel y**  
**BAYÓN RUEDA, Joan Carles**

54 Título: **Trifenilfosfinas carboxílicas**

57 Resumen:

Trifenilfosfinas carboxílicas.

La presente invención se refiere a una trifenilfosfina de fórmula general (I)



Fórmula (I)

en la que al menos un anillo de fenilo está sustituido con un grupo carboxílico y al menos otro anillo de fenilo está sustituido con un grupo sulfónico o un grupo trifluorometilo, así como a un proceso para su obtención y su uso como ligandos en el campo de la catálisis y en otras aplicaciones.

## DESCRIPCIÓN

### TRIFENILFOSFINAS CARBOXÍLICAS

#### 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

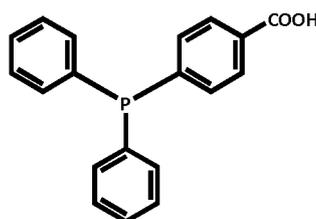
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tipo fosfina, más concretamente, a derivados de trifenilfosfinas carboxílicas, un proceso para la obtención de los mismos y su uso como ligandos en el campo de la catálisis y en otras aplicaciones.

10

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las fosfinas se encuentran entre los ligandos más ampliamente utilizados en catálisis homogénea. Estos compuestos de fósforo trivalente destacan de otros ligandos metálicos, entre otras cosas porque son, en general, fácilmente modificables mediante métodos  
15 químicos bien establecidos. En este sentido, el ajuste de la estereoelectrónica de los ligandos es la clave para optimizar una transformación catalizada.

Se han divulgado multitud de derivados de trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), dando lugar a una amplia  
20 batería de ligandos con diversas propiedades estereoelectrónicas. Así, por ejemplo, la trifenilfosfina ha sido mono y polisustituida con grupos carboxílicos en diferentes posiciones, como es el caso del compuesto comercial ácido 4-(difenilfosfino)benzoico:



Las fosfinas carboxílicas son muy versátiles dado que la presencia de grupos  $\text{COOH}$  permite  
25 preparar ligandos polidentados o anclar las fosfinas a diferentes soportes sólidos mediante simple derivatización, tal como en forma de éster o amida (véase por ejemplo: Wang, L; Reis, A; Seifert, A; Philippi, T; Ernst, S; Jia, M; Thiel, W.R. *Dalton Trans.*, 2009, 3315. Bortenschlager, M.; Schöllhorn, N.; Wittmann, A.; Weberskirch, R. *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 52. Chen, C.; Shao, X.; Yao, K.; Yuan, J.; Shanguan, W.; Kawaguchi, T.; Shimazu, K.  
30 *Langmuir*, 2011, 27, 11958). Asimismo, los grupos carboxílicos confieren a las fosfinas un comportamiento anfífilo, permitiendo la recuperación del catalizador mediante catálisis de intercambio de fase (véase por ejemplo: Buhling, A.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen,

P.W.N.M., *J. Mol. Catal. A: Chem*, 1995, 98, 69. Buhling, A.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Elgersma, J.W., *J. Mol. Catal. A: Chem*, 1997, 116, 297. Buhling, A.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Elgersma, J.W., Goubitz, K.; Fraanje, J., *Organometallics*, 1997, 16, 3027. Cole-Hamilton, D.J.; Desset, S.L.; Williams, D.R., D Bradley; Mokhadinyana, M., WO 2009/013525). Además, el carácter tensioactivo de estas fosfinas puede ser fácilmente modulado mediante simple derivatización con alcoholes o aminas apropiadas. En este sentido, se conoce que las fosfinas con carácter anfifílico son capaces de formar agregados tales como micelas y vesículas que ayudan a solubilizar sustratos no polares en la fase acuosa aumentando las velocidades de reacción en catálisis bifásica acuosa (véase por ejemplo: Ding, H.; Hanson, B.E.; Bartik, T.; Bartik, B., *Organometallics*, 1994, 13, 3761. Schreuder Goedheijt, M.; Hanson, B.E.; Reek, J.N.H.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 1650. Fu, H.; Li, M.; Chen, J.; Zhang, R.; Jiang, W.; Tuan, M.; Chen, H.; Li, X., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2008, 292, 21. Peng, Q.; Yang, Y.; Wang, C.; Liao, X.; Yuan, Y., *Catal. Lett.*, 2003, 88, 219. Fu, H.; Li, M.; Chen, H.; Li, X., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2006, 259, 156. Chen, H.; Li, Y.; Chen, J.; Cheng, P.; He, Y.; Li, X., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1999, 149, 1).

Por tanto, sería deseable disponer de nuevos derivados de trifenilfosfinas carboxílicas.

Por otro lado, a pesar de la enorme versatilidad de las fosfinas triarílicas carboxiladas, la preparación de este tipo de compuestos entraña ciertas dificultades. Así, la síntesis más común para la preparación de fosfinas triarílicas, consistente en la reacción de  $Ar_xPCl_{3-x}$  ( $x=0-2$ ) con un compuesto del tipo  $MAR'$  en el que  $M=Li, MgBr$ , etc., no puede ser aplicada debido a la incompatibilidad de los reactivos organometálicos de los grupos 1 y 2 (por ejemplo, magnesianos o litiados) con los grupos carboxílicos. Por consiguiente, se han desarrollado algunos procedimientos alternativos para preparar triarilfosfinas carboxílicas, mostrándose a continuación los más relevantes:

- reacción de acoplamiento P-C, catalizada en medio básico por compuestos de paladio o níquel, entre diarilfosfinas  $Ar_2PH$  y un haluro (normalmente bromuro o yoduro) de arilo con sustituyentes carboxílicos (S.S. Gunatilleke et al. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102(3), 555-563; 2008; A. Stadler, et al. *Organic Letters*, 4(20), 3541-3543; 2002; D.J. Brauer et al. *J. Organomet. Chem.* 645,14-26, 2002).
- reacción de  $MPAr_2$  ( $M = Na, K$ ) con  $Ar'X$ , donde  $Ar'X$  un es un haluro de arilo, en particular fluroruro, que contiene uno o más sustituyentes carboxilato de un metal

alcalino (S.M. Kuang, et al. *Inorganica Chimica Acta*, 338, 219-227, 2002; M. Hingst, *European Journal of Inorganic Chemistry* (1998),(1),73-82).

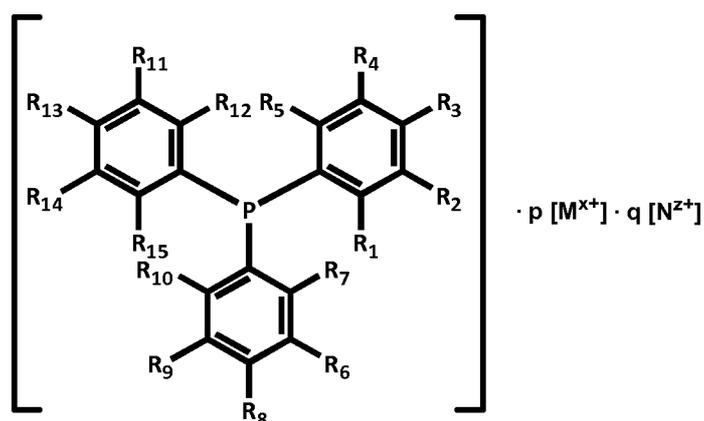
- 5 - hidrólisis de las correspondientes fosfinas arilnitrílicas, obtenidas éstas últimas a su vez por reacción de *n*-BuLi con un haloaromático con el sustituyente nitrilo, es decir, la formación a baja temperatura del reactivo litiado, seguida de la reacción con  $\text{Ar}_x\text{PCl}_{3-x}$  ( $x= 0-2$ ) (D.J. Cole-Hamilton et al., WO 2009013525 A1).
- 10 - reacción de triarilfosfinas substituidas con halógenos (Br fundamentalmente) con *n*-BuLi, seguido de reacción del organolítico con  $\text{CO}_2$  y posterior hidrólisis ácida (V. Ravindar et al., *Synthetic Communications* (1992), 22(6), 841-51).

En vista de lo anterior, sigue existiendo la necesidad de proporcionar nuevos derivados de trifenilfosfinas carboxílicas, ampliando así el abánico de alternativas estereoelectrónicas disponibles, de cara a su utilización como ligandos en procesos catalíticos y otras aplicaciones. Ventajosamente, dichos ligandos deben ser también fácilmente sintetizables de manera eficiente.

### **COMPENDIO DE LA INVENCION**

20 Los inventores han preparado satisfactoriamente derivados de trifenilfosfina en los que al menos un anillo de fenilo está sustituido con un grupo carboxílico y al menos otro anillo de fenilo está sustituido con un grupo sulfónico o un grupo trifluorometilo. La incorporación de grupos sulfónicos y/o trifluorometilos en diferentes posiciones de la estructura permite modular el comportamiento estérico y electrónico en función de la aplicación deseada. Además, la estabilidad frente a la oxidación de estas fosfinas es notable en comparación con otras fosfinas carboxiladas del estado de la técnica como el ácido 4-(difenilfosfino)benzoico. Por otra parte, las fosfinas de la invención se obtienen con buena calidad y rendimientos apropiados.

30 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención está dirigida a una trifenilfosfina de fórmula general (I) (también denominada como compuestos o fosfinas de la invención):



Fórmula (I)

5 en la que

M y N se seleccionan independientemente entre un protón o un catión monovalente o divalente,

10 x y z son un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2,

p y q toman un valor seleccionado independientemente entre 0,  $\frac{1}{2}$ , 1 y 2,

15  $R_1$ - $R_5$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , siendo al menos uno de  $R_1$ - $R_5$  un grupo  $COO^-$ ,

$R_6$  es o bien un grupo seleccionado entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , o bien  $SO_3^-$ , con la condición de que

20 si  $R_6$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , entonces al menos uno de  $R_6$ - $R_{10}$  es  $CF_3$ ,

si  $R_6$  es  $SO_3^-$ , entonces  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1$ - $C_6$  y  $R_9$  es H,

25  $R_{11}$  es o bien un grupo seleccionado entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , o bien  $SO_3^-$ , con la condición de que

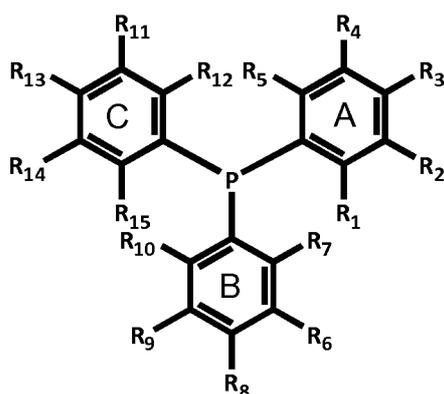
si  $R_{11}$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , entonces al menos uno de  $R_{11}-R_{15}$  es  $CF_3$  o  $COO^-$ ,

si  $R_{11}$  es  $SO_3^-$ , entonces  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1-C_6$  y  $R_{14}$  es H,

5

de modo que la suma del producto de x por p más la suma del producto de z por q es igual a la suma del número de los grupos  $COO^-$  y  $SO_3^-$  presentes.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un procedimiento para la obtención de una trifenilfosfina de fórmula general (I), que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

15

en la que

20  $R_1-R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1-C_6$  y  $CF_3$ , cumpliendo alguna de las siguientes condiciones:

cada anillo A, B y C está sustituido con al menos un grupo  $CF_3$ ;

25 cada anillo A y C está sustituido con al menos un grupo  $CF_3$ ,  $R_6$  y  $R_9$  son H, y  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1-C_6$ ;

el anillo A está sustituido con al menos un grupo  $CF_3$ ,  $R_6$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{14}$  son H, y  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1-C_6$ .

y un reactivo de sulfonación en presencia de un ácido de Lewis.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una trifenilfosfina de fórmula general (I)  
5 obtenible por el procedimiento antes mencionado.

Otros aspectos de la invención son los usos de las trifenilfosfinas de fórmula general (I). En este sentido, las fosfinas de la invención son particularmente útiles como ligandos de metales en diferentes transformaciones orgánicas catalizadas o promovidas por complejos  
10 metálicos. Otras aplicaciones incluyen su uso en técnicas de imagen para el reconocimiento de biomoléculas mediante fluorescencia (FRET) en bioquímica, en la preparación de materiales porosos tridimensionales y como agentes reductores en medio ácido.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos, también se definen adicionalmente  
15 más adelante en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

### **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

20 Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen a continuación los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención.

Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que  
25 comprende de 1 a 8 átomos de carbono, que no contiene ninguna insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Radicales alquilo preferidos tienen desde 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Radicales alquilo más preferidos tienen desde 1 a 4 átomos de carbono.

30 Por simplicidad, en ocasiones se emplea las letras A, B y C para denotar a los anillos de fenilo caracterizados por las variables R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>-R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>-R<sub>15</sub>, respectivamente, en las fórmulas generales mostradas.

35 Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales. Dichas sales pueden contener un catión o cationes de un determinado átomo o de dos átomos distintos.

Asimismo, dichas sales pueden contener simultáneamente un catión o cationes de un determinado átomo junto con uno o más protones. El experto en la materia apreciará que, con independencia del tipo de sal, el número de cargas positivas debe ser igual al número de cargas negativas. El experto en la materia también conoce que un protón tiene una carga  
5 positiva, por tanto en las fórmulas generales mostradas si M es H entonces x es igual a 1 y si N es H entonces z es igual a 1.

El catión o cationes de la fórmula (I) se selecciona(n) de tal manera que la carga general de la fórmula (I) sea neutra. Por lo tanto, la invención también proporciona sales de los  
10 compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, las sales de los compuestos del presente documento se sintetizan a partir del compuesto de origen, que contiene una posición ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan por reacción del o de los grupos carboxílicos y sulfónicos libres con una cantidad estequiométrica de la base apropiada en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla  
15 de disolventes.

Ejemplos de las sales de adición incluyen las sales inorgánicas en las que el catión o cationes está(n) seleccionado(s) entre cationes monovalentes o divalentes seleccionados del grupo que comprende los elementos alcalinos, los elementos alcalinotérreos,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  
20  $\text{Au}^+$  y cationes de la fórmula  $\text{R}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}\text{R}_{19}\text{N}^+$  en la que  $\text{R}_{16}$ ,  $\text{R}_{17}$ ,  $\text{R}_{18}$  y  $\text{R}_{19}$  se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por uno o más grupos hidroxilo. Más preferiblemente, los cationes se seleccionan del grupo constituido por sodio, potasio, calcio, cationes de amonio tales como, los derivados de, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de  
25 aminoácidos básicos. Sales preferentes de los compuestos de la invención son las sales de sodio.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma amorfa o cristalina. Los compuestos cristalinos pueden estar en forma libre o en forma solvatada (por ejemplo, hidratos,  
30 alcoholatos, en particular metanolatos) y se pretende que ambas formas estén dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, y se pretende que la invención englobe todas esas formas.

35 A menos que se indique lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas isotópicamente marcadas, es decir, compuestos que sólo difieren

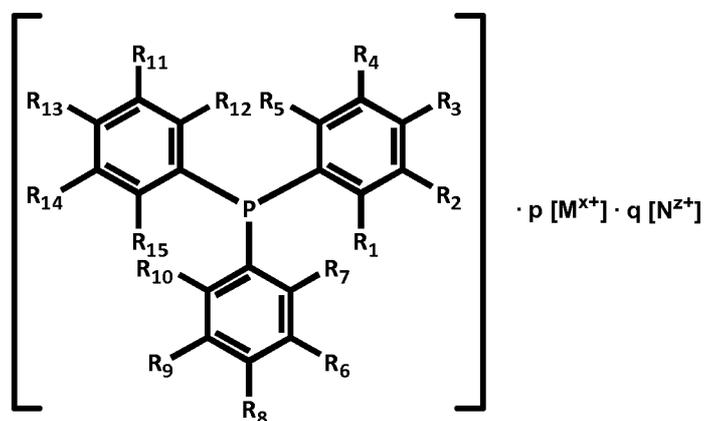
en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , o la sustitución de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ .

Tal como se usa en la presente memoria, el término "temperatura ambiente" se refiere en general a una temperatura que está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C.

Para proporcionar una descripción más concisa, no se cualifican algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento con el término "aproximadamente". Se entiende que, ya se use el término "aproximadamente" de manera explícita o no, cualquier cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor dado real, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en los conocimientos habituales de la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidos a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

La presente invención proporciona derivados de trifenilfosfina en los que al menos un anillo de fenilo está sustituido con un grupo carboxílico y al menos otro anillo de fenilo está sustituido con un grupo sulfónico o un grupo trifluorometilo.

En una realización particular, la presente invención está dirigida a trifenilfosfinas de fórmula general (Ia):



## Fórmula (Ia)

en la que

5 M y N se seleccionan independientemente entre un protón o un catión monovalente o divalente,

x y z son un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2,

10 p y q toman un valor seleccionado independientemente entre 0,  $\frac{1}{2}$ , 1 y 2,

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, siendo al menos uno de R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> un grupo COO<sup>-</sup>,

15 R<sub>6</sub>-R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, siendo al menos uno de R<sub>6</sub>-R<sub>10</sub> un grupo CF<sub>3</sub>,

R<sub>11</sub>-R<sub>15</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, siendo al menos uno de R<sub>11</sub>-R<sub>15</sub> un grupo CF<sub>3</sub> o COO<sup>-</sup>,

20 de modo que la suma del producto de x por p más la suma del producto de z por q es igual al número de grupos COO<sup>-</sup> presentes.

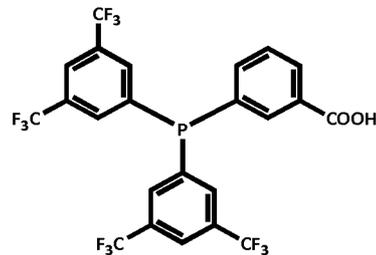
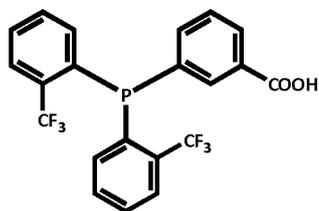
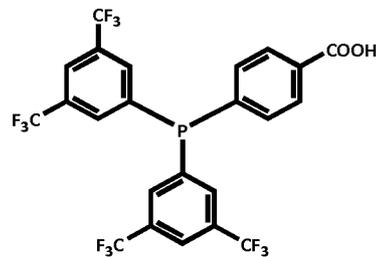
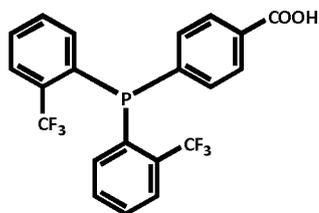
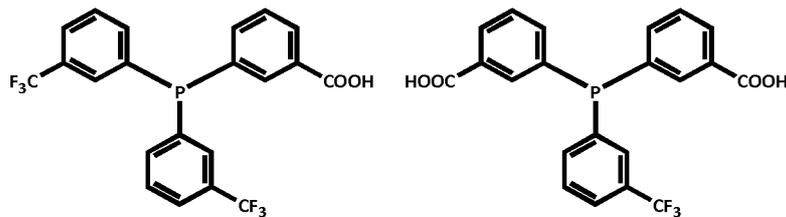
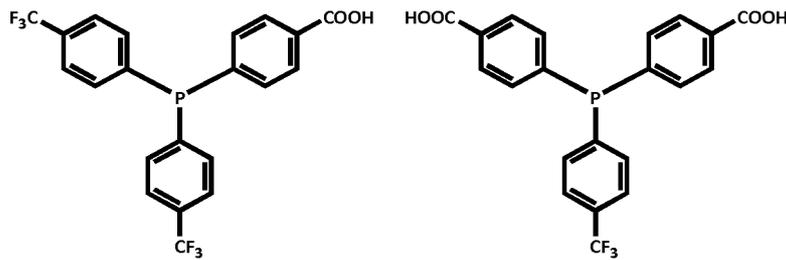
En una realización preferida de las trifenilfosfinas de fórmula general (Ia), los anillos A y/o C  
25 están sustituidos por un único grupo carboxílico en posición orto, meta o para con respecto al átomo de fósforo, preferiblemente meta o para. Además de dicho grupo carboxílico, los anillos A y/o C pueden presentar sustituyentes adicionales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o trifluorometilo.

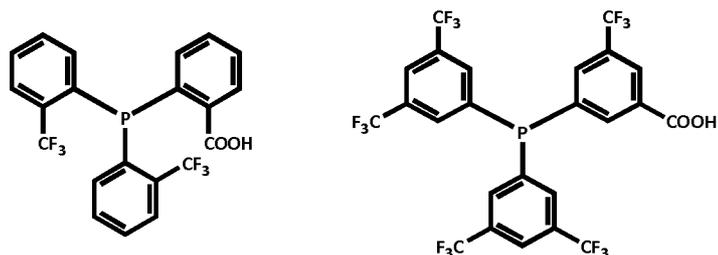
En otra realización preferida de las trifenilfosfinas de fórmula general (Ia), los anillos B y/o C  
30 están sustituidos por un único grupo trifluorometilo en posición orto, meta o para con respecto al átomo de fósforo o con dos grupos trifluorometilo en posición orto o meta con respecto al átomo de fósforo, preferiblemente meta. Además de dicho(s) grupo(s) trifluorometilo, los anillos B y/o C pueden presentar sustituyentes adicionales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o carboxilo.

35

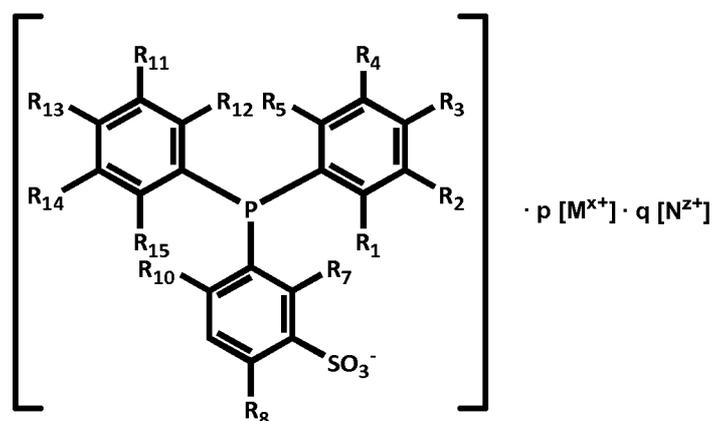
En una variante de la invención, las trifenilfosfinas de fórmula general (Ia) presentan dos anillos iguales. Así, en una realización preferida los anillos B y C son iguales. En otra realización preferida, los anillos A y C son iguales.

- 5 Ejemplos representativos, no limitativos, de trifenilfosfinas de fórmula general (Ia) se muestran a continuación:





En otra realización particular, la presente invención está dirigida a trifenilfosfinas de fórmula general (Ib):



5

Fórmula (Ib)

en la que

10

M y N se seleccionan independientemente entre un protón o un catión monovalente o divalente,

x y z son un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2,

15

p y q toman un valor seleccionado independientemente entre 0, ½, 1 y 2,

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, siendo al menos uno de R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> un grupo COO<sup>-</sup>,

20

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

$R_{11}$  es o bien un grupo seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , o bien  $SO_3^-$ , con la condición de que

- 5                    si  $R_{11}$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , entonces al menos uno de  $R_{11}-R_{15}$  es  $CF_3$  o  $COO^-$ ,  
                       si  $R_{11}$  es  $SO_3^-$ , entonces  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1-C_6$  y  $R_{14}$  es H,

10                   de modo que la suma del producto de x por p más la suma del producto de z por q es igual a la suma del número de los grupos  $COO^-$  y  $SO_3^-$  presentes.

Según el grado de sulfonación, las fosfinas de fórmula (Ib) se pueden dividir en fosfinas monosulfonadas (cuando  $R_{11}$  es un grupo seleccionado entre H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ ) y fosfinas disulfonadas (cuando  $R_{11}$  es un grupo  $SO_3^-$ ).

15                   En una realización preferida de las trifenilfosfinas de fórmula general (Ib), el anillo A está sustituido por un único grupo carboxílico en posición orto, meta o para con respecto al átomo de fósforo, preferiblemente meta o para. Además de dicho grupo carboxílico, el anillo A puede presentar sustituyentes adicionales alquilo  $C_1-C_6$  y/o trifluorometilo.

20                   En otra realización preferida de las trifenilfosfinas de fórmula general (Ib), el anillo B no presenta sustituyentes adicionales al grupo sulfónico, es decir, preferiblemente  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{10}$  son H.

25                   En otra realización preferida de las trifenilfosfinas de fórmula general (Ib), el anillo C está sustituido por un único grupo trifluorometilo en posición orto, meta o para con respecto al átomo de fósforo o con dos grupos trifluorometilo en posición orto o meta con respecto al átomo de fósforo, preferiblemente meta. Además de dicho(s) grupo(s) trifluorometilo, el anillo B pueden presentar sustituyentes adicionales alquilo  $C_1-C_6$  y/o carboxilo.

30                   En otra realización preferida de las trifenilfosfinas de fórmula general (Ib), el anillo C está sustituido por un único grupo carboxilo en posición orto, meta o para con respecto al átomo de fósforo, preferiblemente meta o para. Además de dicho grupo carboxílico, el anillo C puede presentar sustituyentes adicionales alquilo  $C_1-C_6$  y/o trifluorometilo.

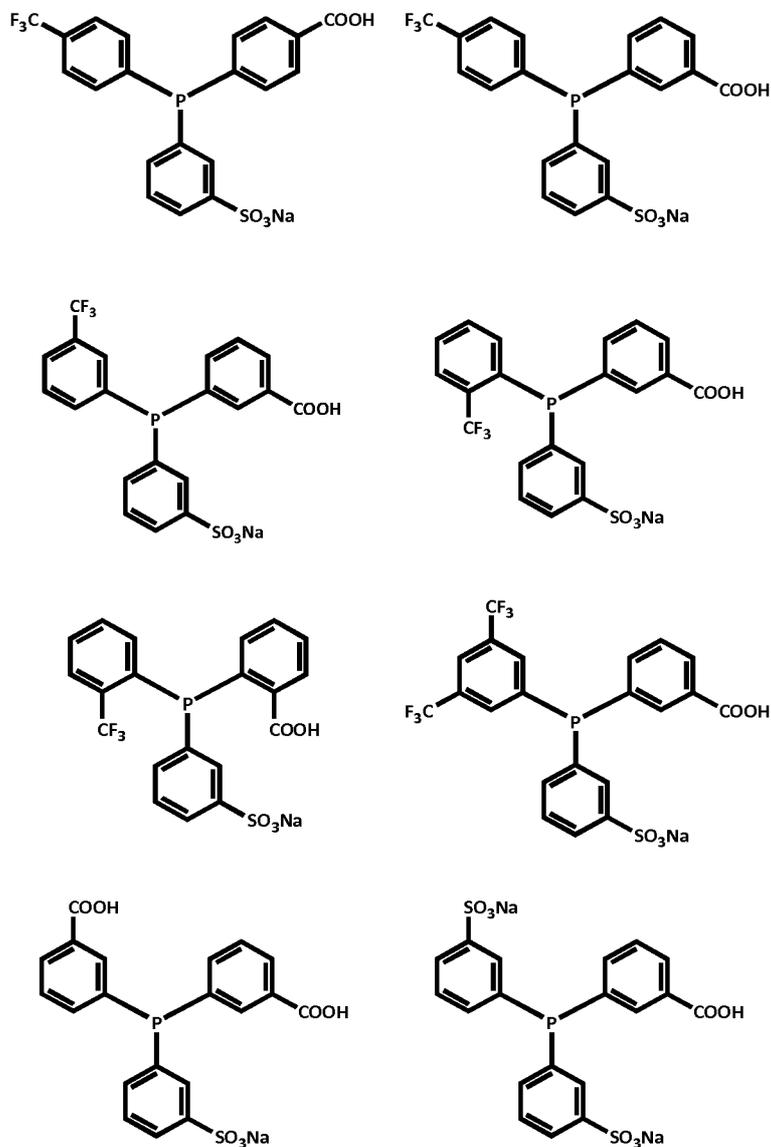
35

En otra realización preferida de las trifenilfosfinas de fórmula general (Ib),  $R_{11}$  es  $\text{SO}_3^-$ , y  $R_{12}$ - $R_{15}$  son H.

En una variante de la invención, las trifenilfosfinas de fórmula general (Ib) presentan dos anillos iguales. Así, si  $R_{11}$  es un grupo  $\text{SO}_3^-$ , en una realización preferida, los anillos B y C son iguales. En otra realización preferida, los anillos A y C son iguales.

Ejemplos representativos, no limitativos, de trifenilfosfinas de fórmula general (Ib) se muestran a continuación:

10



En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente invención también se refiere a tales combinaciones de sustituciones preferidas en las fórmulas generales anteriores.

## 5 Preparación de las trifenilfosfinas de fórmula (I)

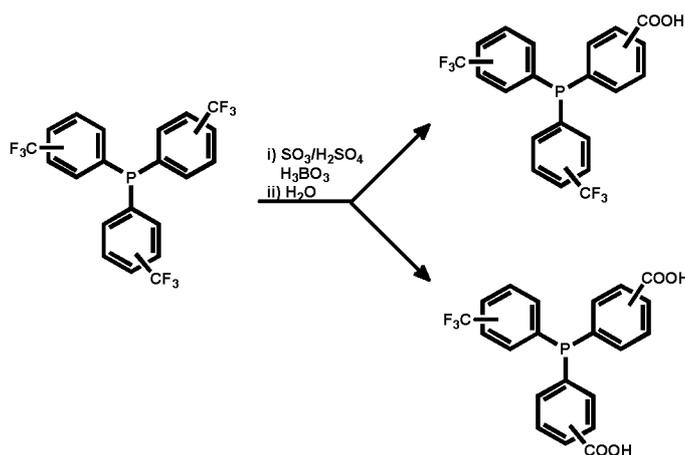
Tras extensa investigación, los inventores han desarrollado un método de síntesis adecuado para preparar las trifenilfosfinas de fórmula (I) fácilmente. En concreto, se ha observado que es posible acceder a los compuestos de la invención mediante reacción de trifenilfosfinas trifluorometiladas de fórmula (II) con un reactivo de sulfonación en presencia de un ácido de Lewis, sin afectar esencialmente a la oxidación del átomo de fósforo.

Tal como el experto en la materia apreciará, en esta reacción existen dos situaciones posibles:

15

- a) Si los tres arilos de la fosfina de partida de fórmula (II) contienen grupos  $\text{CF}_3$ , es decir, todos los anillos aromáticos están desactivados para una sulfonación, la única reacción que tiene lugar es la hidrólisis de los grupos trifluorometilo, obteniendo así la familia de trifenilfosfinas de fórmula (Ia). Esta situación se puede representar con el siguiente esquema simplificado:

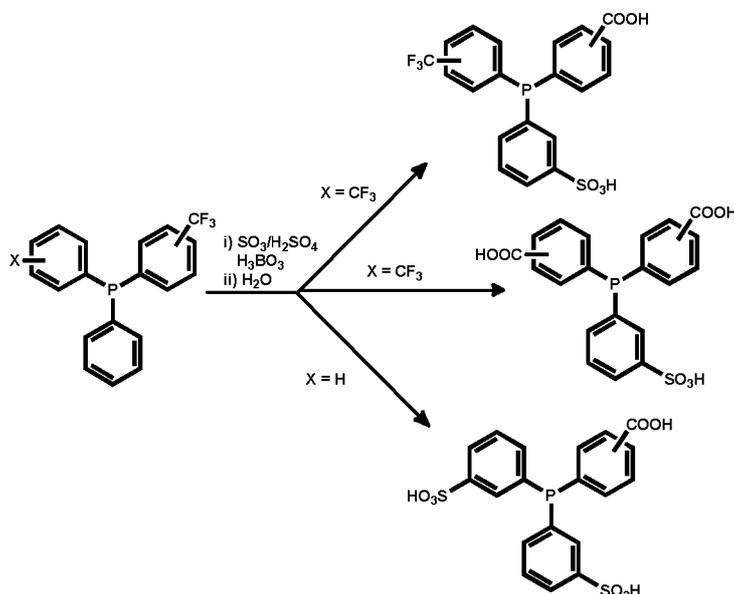
20



25

- b) Por el contrario, si alguno de los anillos no contiene un grupo  $\text{CF}_3$  desactivante para la sustitución electrofílica aromática, o algún anillo contiene grupos activantes, tales como alquilo, que no se encuentren en posición *meta* respecto al fósforo, previamente a la hidrólisis de los grupos  $\text{CF}_3$  de los otros anillos, se produce la sulfonación del anillo no desactivado o activado, pudiéndose obtener de esta forma

la familia de trifenilfosfinas de fórmula (Ib). Esta situación se puede representar con el siguiente esquema simplificado:



5

Un ácido de Lewis es una entidad molecular que es un aceptor de pares de electrones y por lo tanto capaz de reaccionar con una base de Lewis, como es el átomo de fósforo de las fosfinas para formar un aducto de Lewis, al compartir el par de electrones proporcionado por de la base de Lewis. Ejemplos de ácidos de Lewis son: ácido bórico, halogenuros de boro y otros haluros (como el de aluminio, fósforo, antimonio, arsénico, hierro, zinc y estaño). El ácido de Lewis utilizado en el procedimiento para la obtención de la fosfinas de la invención es preferentemente un compuesto de boro. Todavía más preferentemente, el ácido de Lewis es ácido bórico B(OH)<sub>3</sub>, que es un material barato, disponible comercialmente.

10

15 Típicamente, la fosfina de partida se disuelve en una disolución de ácido de Lewis (por ejemplo, ácido bórico) en ácido sulfúrico concentrado, como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98% a 0 °C y bajo atmósfera inerte (nitrógeno, argón, etc.). La cantidad de ácido de Lewis empleada en la preparación de las fosfinas de la invención preferentemente varía desde aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes por cada equivalente de fosfina de partida de fórmula (II), más preferentemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes. En general, una cantidad de aproximadamente 4 equivalentes de ácido de Lewis es adecuada para la reacción

20

Una vez que la fosfina está disuelta se añade, preferiblemente de forma lenta (p. ej. gota a gota) y a baja temperatura (p.ej aproximadamente 0 °C), el reactivo de sulfonación.

25

Reactivos de sulfonación incluyen, pero no se limitan a: ácido sulfúrico fumante,  $\text{SO}_3$  estabilizado, tal como  $\text{SO}_3$  estabilizado con amina,  $\text{SO}_3$  estabilizado con piridina, trimetilsilil cloruro de sulfonilo,  $\text{SO}_3$  disponible comercialmente y sus mezclas. En una realización preferida, dicho reactivo sulfonación es óleum o ácido sulfúrico fumante ( $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$ ). Las concentraciones de óleum se expresan generalmente en términos de % de  $\text{SO}_3$  en peso (denominado % óleum) o como % de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (la cantidad obtenida cuando se añade  $\text{H}_2\text{O}$ ). Concentraciones comunes y adecuadas para la presente invención son de 20% a 65% de oleum, como óleum 20% ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  104,5%), óleum 40% ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  109%) y óleum 65% ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  114,6%). Preferentemente, la concentración es óleum 65%. Además, el ácido sulfúrico fumante es normalmente añadido en una cantidad de aproximadamente 20 equivalentes a aproximadamente 120 equivalentes por cada equivalente de fosfina de partida de fórmula (II), por ejemplo aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 o 120 equivalentes.

La reacción transcurre convenientemente a temperatura ambiente. A temperaturas elevadas podrían aparecer productos de la oxidación de fósforo. El progreso de la reacción puede ser monitorizado por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  o RMN de  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ , que permiten diferenciar fácilmente entre las fosfinas usadas como reactivos y los diferentes productos de reacción. Experimentos de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  pueden ser llevados a cabo conforme a la práctica convencional. Por ejemplo, se toma una pequeña alícuota de la mezcla y luego se disuelve en un disolvente adecuado, como una mezcla de metanol: $\text{D}_2\text{O}$  (0,9 ml:0,1 ml), de tal manera que se disuelven todas las especies. Los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  pueden ser calibrados usando 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  y los espectros de RMN de  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  usando fluorobenceno como referencia externa. El producto de reacción puede purificarse mediante medios de purificación convencionales conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo, mediante técnicas de lavado y extracción ajustando el pH.

Brevemente, desde el punto de vista experimental, el procedimiento para la obtención de una trifenilfosfina de fórmula (I) comprende en una realización particular:

- 30 • disolver un ácido de Lewis en ácido sulfúrico concentrado;
- disolver la fosfina de partida de fórmula (II) en la disolución de ácido formada en el paso anterior, preferentemente a 0 °C;
- añadir un reactivo de sulfonación, preferentemente de forma lenta y a una temperatura de aproximadamente 0 °C;
- 35 • dejar reaccionar a temperatura ambiente;

- parar la reacción añadiendo lentamente la mezcla de reacción a agua fría o congelada, que ha sido preferentemente degaseada; y
- si se desea obtener el compuesto en forma de una sal, neutralizar la mezcla con una base o bases apropiada(s).

5

Las fosfinas de partida de fórmula (II) pueden prepararse fácilmente siguiendo procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica [por ejemplo, Miller, GR; Yankowsky, AW; Grim, SO, J. Chem. Phys., 1969, 51, 3185, Adams, DJ; Bennett, JA; Cole-Hamilton, DJ; Esperanza, EG; Hopewell, J.; Kight, J.; Pogorzelec, P.; Stuart, AM, Dalton  
10 Trans., 2005, 24, 3862; Zhmurova, IN; Kirsanov, AV, Zhurnal Obshchei Khimii, 1966, 7, 1248]. Estos procedimientos podrán incluir en primer lugar, un intercambio metal / haluro entre un haluro de arilo trifluorometilado y un reactivo organometálico (por ejemplo, con un organolitio o un organomagnesiano) o la reacción directa del haluro de arilo trifluorometilado con Li o Mg. Posteriormente, el intermedio formado reacciona con un clorodiarilfosfina  
15 (relación estequiométrica 1:1), una dicloroarilfosfina (relación estequiométrica 2:1) o tricloruro de fósforo (relación estequiométrica 3:1). En estos dos últimos casos, la adición secuencial de dos o tres compuestos diferentes arilorganometálicos puede dar lugar a una fosfina de fórmula (II), que incluye tres anillos de diferentes arilos. Dicha adición secuencial preferentemente comprende el aislamiento de la dicloroarilfosfina y la clorodiarilfosfina  
20 obtenidas, antes de añadir el segundo o tercer compuesto arilorganometálico. Tanto las clorodiarilfosfinas como las diclorodiarilfosfinas son productos comerciales o pueden ser preparadas según procedimientos bien conocidos [por ejemplo, Liddle, ST; Izod, K., Organometallics, 2004, 23, 5550; Whitaker, CM; Kott, KL, McMahon, RJ, Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 3499].

25

#### Usos y aplicaciones de trifenilfosfinas de fórmula (I)

Como se ha descrito, las propiedades estéricas y electrónicas de las fosfinas de la invención son fácilmente ajustables variando el patrón de sustitución, lo que favorece su uso como  
30 ligandos en transformaciones químicas catalizadas o promovidas con complejos metálicos, al permitir alcanzar el ligando más adecuado para cada proceso.

Dada la solubilidad de las fosfinas carboxílicas y de sus sales, en medios orgánicos y en agua, respectivamente, estos ligandos se pueden emplear como co-catalizadores de fase  
35 intercambiable ("*phase switchable catalysts*") (D.J. Cole-Hamilton et al. WO 2009013525) o directamente en procesos catalíticos en medios acuosos, si se emplean las fosfinas en la

forma de carboxilatos de Na, K o similares (véase por ejemplo L. Leseurre et al. *Advanced Synthesis & Catalysis* (2011), 353(18), 3269-3277; R. Amengual, *Advanced Synthesis & Catalysis* (2002), 344, 393-398).

5 Además, la presencia de grupos atractores de electrones (electronegativos) como es el trifluorometilo en los anillos de una arilfosfina incrementa la acidez pi, con lo que se aumenta la resistencia frente a la oxidación, proporcionando por tanto mayor estabilidad al catalizador. La elevada acidez pi puede resultar ventajosa para ciertos procesos catalíticos como reacciones de acoplamiento C-C (véase por ejemplo: Vogler, T.; Studer, A., *Org. Lett.*,  
 10 **2008**, 10, 129. Ng, S.; Ho, C.Y.; Jamison, T.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 11513. McConville, M.; Saidi, O.; Blacker, J.; Xiao, J., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2692. Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8773. Hirata, Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 10964) o reacciones de carbonilación (véase por ejemplo: Koeken, A.C.J.; van Vliet M.C.A.; van den Roeke, L.J.P.; Deelma, B.J.; Keurentjes, J.T.F., *Adv. Synth. Catal.*,  
 15 **2008**, 350, 179. Palo, D.R.; Erkey, C., *Organometallics*, **2000**, 19, 81. Davis T.; Erkey, C., *In. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3671. Fujita, S.; Fujisawa, S.; Bhanage, B.M.; Arai, M., *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 1307). Asimismo, los grupos sulfónicos confieren un carácter hidrófilo a las fosfinas.

20 Las fosfinas carboxílicas de la invención también pueden ser útiles en técnicas de imagen para el reconocimiento de biomoléculas mediante fluorescencia (FRET) en células vivas (M.J. Hangauer et al. *Angewandte Chemie, International Edition*, 47(13), 2394-2397; 2008).

Asimismo, las fosfinas carboxílicas de la invención tienen aplicabilidad en la preparación de  
 25 materiales porosos tridimensionales con centros básicos P(III) adecuados para posterior funcionalización, que son capaces de absorber gases selectivamente (A.J. Nuñez, *Chemical Communications* (2011), 47(43), 11855-11857; I.A. Ibarra *Dalton Transactions* (2012), 41(26), 8003-8009).

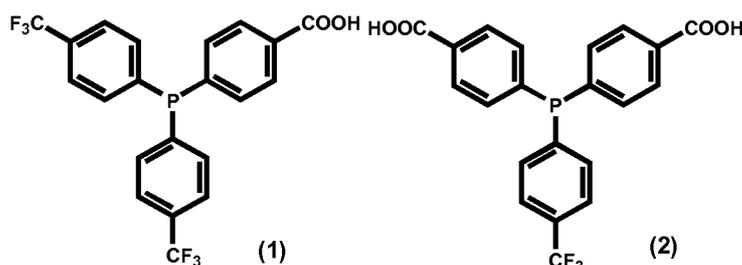
30 Otra posible aplicación de estas fosfinas es su empleo como agentes reductores en medio ácido, alternativos a los habitualmente empleados en medio básico, para la reducción de uniones disulfuro en el proceso de permanente en peluquería (J.R. Lau, WO 9711672).

La invención se describe a continuación mediante los siguientes ejemplos que deben ser  
 35 considerados como meramente ilustrativos y no limitativos de la misma.

**EJEMPLOS**

## SINTESIS DE FOSFINAS:

- 5 Ejemplo 1 - Preparación del ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (1) y del ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (2)



En una reacción modelo, a 0 °C se disuelven 3,5 g de *tris*(4-trifluorometilfenil)fosfina (7,5 mmol), bajo atmósfera inerte, en 15 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%) junto con 5 equivalentes de ácido bórico (2,3 g). Una vez disuelta la fosfina por completo, la disolución se mantiene en un baño de hielo antes de adicionar lentamente, durante 30 minutos, 32,5 mL de óleum al 65% de SO<sub>3</sub> (70 equivalentes de SO<sub>3</sub>). La mezcla se deja reaccionar 18 h a temperatura ambiente para obtener una mezcla de ca. 42% de (1), 50% de (2) y 8% de fosfina usada como reactivo. Es conveniente controlar la reacción por RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} ya que la proporción de los productos es sensible a la concentración del óleum. Una vez obtenida la mezcla de productos deseada, la mezcla se añade lentamente sobre 100 g de hielo preparados congelando agua previamente desoxigenada mediante burbujeo de nitrógeno. Los productos se extraen de la disolución acuosa mediante éter dietílico (3 x 100 mL). Se combinan las fases orgánicas y se añaden 50 mL de agua desoxigenada. Si el análisis mediante RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} de la disolución etérea muestra la presencia del óxido de la fosfina (2), ésta se extrae, junto con las trazas del ácido 4,4',4''-fosfinitriiltribenzoico que se hayan podido formar, añadiendo NaOH (5%) hasta un pH = 6,0 y extrayendo las impurezas en la fase acuosa. A continuación, se añade agua de nuevo a la solución etérea y se basifica la disolución acuosa agregando NaOH(ac) 5% hasta alcanzar pH = 7,6 en la fase acuosa. Se extrae la fosfina (2) en forma de sal sódica en la fase acuosa y se reserva la fase etérea. La fase acuosa se acidifica de nuevo hasta pH 2 para extraer de nuevo la forma ácida de la fosfina (2) mediante 3 x 30 mL de éter dietílico. Se evapora el éter obteniéndose 1,1 g (35% de rendimiento) de fosfina (2) con una pureza aproximada del 97%. A continuación, se evapora a sequedad la fase etérea obtenida tras la extracción a pH= 7,6, que contiene la fosfina de partida y la fosfina (1), y se trata con una disolución de NaOH (5%

en metanol), suficiente para neutralizar el grupo ácido carboxílico de (1). La neutralización se puede seguir por cromatografía de capa fina en sílica. Se evapora el metanol y el residuo resultante se trata con ciclohexano para extraer la fosfina de partida no reaccionada. Después de evaporar el ciclohexano, se obtienen 0,2 g (6% de recuperación) de ésta  
 5 fosfina, que se puede reutilizar en la siguiente preparación. Al residuo no extraído con ciclohexano, que es la sal sódica de la fosfina (1), se añade 30 mL de agua y 30 mL de éter y el pH se lleva hasta 2 mediante la adición de una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(ac) (10%). Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae con 2x30 mL adicionales de éter. Se combinan las fases orgánicas y se evaporan, obteniéndose 1,40 g de fosfina (1) (42%  
 10 rendimiento sobre la fosfina inicial), con una pureza del 97% aproximadamente.

*Ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (1):*

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN: 101,27 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): -5,27 (s).**

**<sup>1</sup>H RMN: 400,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm):** 8,1 (dd, 2H, H<sub>C3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5Hz -  
 15 <sup>4</sup>J<sub>HP</sub>=1,5Hz); 7,6 (d, 4H, H<sub>C3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0Hz); 7,4 (m, 6H, H<sub>C2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}-  
 H<sub>C2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN: 100,61 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm):** 171,66 (s, C {COOH}); 142,77 (d, C<sub>1</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=14,4Hz); 140,37 (d, C<sub>1</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=14,2Hz); 134,20 (d, C<sub>2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=20,2Hz); 133,70 (d, C<sub>2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=19,6Hz); 131,67 (q, C<sub>4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=32,6Hz); 130,45 (d, C<sub>3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=6,9Hz); 130,19 (s, C<sub>4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}); 125,77 (dq, C<sub>3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=7,4Hz - <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,6Hz); 125,46 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=272,5Hz).

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} RMN: 235,39 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): -62,28.**

**HRMS: ESI<sup>+</sup> m/z:** [M-H<sup>+</sup>] = 441,0486 exp.; 441,0485 calculada para C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>P.

25

*Ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodil)dibenzoico (2):*

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN: 161,98 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): -4,83 (s).**

**<sup>1</sup>H RMN: 400,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm):** 8,1 (dd, 4H, H<sub>C3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4Hz -  
 30 <sup>4</sup>J<sub>HP</sub>=1,4Hz); 7,63 (d, 2H, H<sub>C3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0Hz); 7,4 (m, 6H, H<sub>C2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}-  
 H<sub>C2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN: 100,61 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm):** 171,79 (s, C {COOH}); 142,77 (d, C<sub>1</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=14,5Hz); 140,39 (d, C<sub>1</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=14,2Hz); 134,10 (d, C<sub>2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=20,4Hz); 133,76 (d, C<sub>2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>=19,8Hz); 131,69 (q, C<sub>4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=32,9Hz); 130,46 (d, C<sub>3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=6,9Hz); 130,24 (s, C<sub>4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}); 125,77 (dq, C<sub>3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>=7,3Hz - <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,5Hz); 125,34 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=272,8Hz).

35

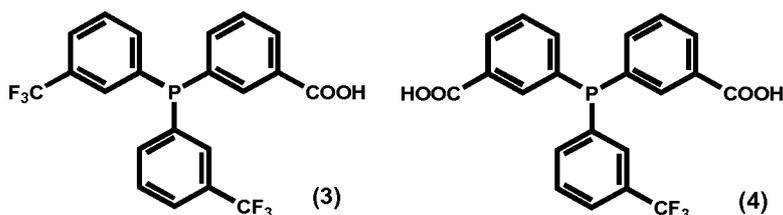
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  RMN: 376,50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : -62,27.

HRMS: ESI $^+$   $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}^+]$  = 417,0503 exp.; 417,0509 calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_4\text{P}$ .

En caso de que el objetivo sea obtener únicamente la fosfina (1), la reacción con el óleum se detiene después de 4 horas. De esta forma se obtiene una mezcla que contiene el 50% de la fosfina de partida y el otro 50% de (1). La mezcla se añade lentamente sobre 100 g de hielo, preparados congelando agua previamente desoxigenada mediante burbujeo de nitrógeno. Los productos se extraen de la disolución acuosa mediante éter dietílico (3 x 100 mL). Se combinan las fases orgánicas y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se trata con una disolución de NaOH (5% en metanol), suficiente para neutralizar el grupo ácido carboxílico de (1). La neutralización se puede seguir por cromatografía de capa fina en sílica. Se evapora el metanol y el residuo resultante se trata con ciclohexano para extraer la fosfina de partida no reaccionada. Después de evaporar el ciclohexano, se recupera un 45% la fosfina de partida. Al residuo no extraído con ciclohexano, que es la sal sódica de la fosfina (1), se añade 30 mL de agua y 30 mL de éter y el pH se lleva hasta 2 mediante la adición de una disolución de  $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{ac})$  (10%). Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae con 2x30 mL adicionales de éter. Se combinan las fases orgánicas y se evaporan, obteniéndose 1,5 g de fosfina (1) (45% rendimiento sobre la fosfina inicial), con una pureza del 97% aproximadamente.

20

Ejemplo 2 - Preparación del ácido 3-(bis(3-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (3) y del ácido 3,3'-((3-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (4)



En este caso, tanto las condiciones de reacción, como el procedimiento experimental a seguir, son los mismos que los descritos anteriormente en el ejemplo 1 para las fosfinas para sustituidas, pero partiendo de *tris*(3-trifluorometilfenil)fosfina. En este caso, para obtener (4), después de 20 h de reacción tras la adición de óleum, se obtiene una mezcla compuesta por 6% de fosfina (3), 60% de fosfina (4) y un 20% del ácido 3,3',3''-fosfinitriiltribenzoico. Para obtener la fosfina (3), tras la adición de óleum se deja reaccionar la mezcla 0,5 h y se obtiene un 48% de fosfina sin reaccionar, 41% de fosfina (3) y 6% de fosfina (4).

30

Ácido 3-(bis(3-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (3):

$^{31}\text{P}\{1\text{H}\}$  RMN: 161,98 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm}) = -4,93$  (s).

$^1\text{H}$  RMN: 400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm}) = 8,13$  (m, 1H,  $\text{H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ); 8,10 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HP}} = 8,7\text{Hz}$ ); 7,65 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,7\text{Hz}$ ); 7,60 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HP}} = 7,9\text{Hz}$ ); 7,51 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ -  $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ -  $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ); 7,44 (dd, 2H,  $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = ^3\text{J}_{\text{HP}} = 7,1\text{Hz}$ ).

$^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$  RMN: 100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 171,35 (s, C {COOH}); 138,79 (d,  $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 17,2\text{Hz}$ ); 137,42 (d,  $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^1\text{J}_{\text{CP}} = 14,0\text{Hz}$ ); 136,81 (d,  $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 16,1\text{Hz}$ ); 136,55 (d,  $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^1\text{J}_{\text{CP}} = 13,3\text{Hz}$ ); 135,54 (d,  $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 23,9\text{Hz}$ ); 131,46 (qd,  $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32,5\text{Hz} - ^3\text{J}_{\text{CP}} = 8,1\text{Hz}$ ); 131,44 (s,  $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ); 130,44 (dq,  $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 25,0\text{Hz} - ^3\text{J}_{\text{CF}} = 3,8\text{Hz}$ ); 130,15 (d,  $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7,7\text{Hz}$ ); 129,50 (d,  $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5,6\text{Hz}$ ); 129,39 (d,  $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,1\text{Hz}$ ); 126,42 (q,  $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 3,6\text{Hz}$ ); 123,95 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1\text{J}_{\text{CF}} = 272,2\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}\{1\text{H}\}$  RMN: 376,50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm}) = -62,12$  (s).

HRMS: ESI<sup>+</sup> m/z:  $[\text{M}-\text{H}^+] = 441,0489$  exp.; 441,0485 calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_2\text{P}$ .

Ácido 3,3'-((3-(trifluorometil)fenil)fosfinodil)dibenzoico (4):

$^{31}\text{P}\{1\text{H}\}$  RMN: 161,98 MHz, MeOD,  $\delta(\text{ppm}) = -4,61$  (s).

$^1\text{H}$  RMN: 400,13 MHz, MeOD,  $\delta(\text{ppm})$ : 8,07 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ); 7,98 (bd, 2H,  $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HP}} = 8,0\text{Hz}$ ); 7,70 (bd, 1H,  $\text{H}_{\text{C}_4}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,9\text{Hz}$ ); 7,59 (bt, 1H,  $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HP}} = 7,7\text{Hz}$ ); 7,52 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ -  $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ -  $\text{H}_{\text{C}_5}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ -  $\text{H}_{\text{C}_6}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ).

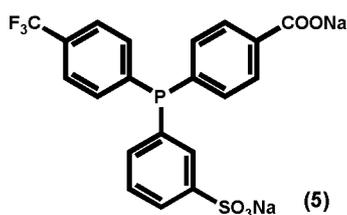
$^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$  RMN: 100,61 MHz, MeOD,  $\delta(\text{ppm})$ : 169,08 (s, C{COOH}); 139,74 (d,  $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 14,7\text{Hz}$ ); 138,97 (d,  $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 19,3\text{Hz}$ ); 138,17 (d,  $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^1\text{J}_{\text{CP}} = 17,9\text{Hz}$ ); 137,92 (d,  $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^1\text{J}_{\text{CP}} = 12,9\text{Hz}$ ); 135,81 (d,  $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 21,9\text{Hz}$ ); 132,69 (d,  $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7,0\text{Hz}$ ); 132,15 (qd,  $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32,2\text{Hz} - ^3\text{J}_{\text{CP}} = 7,2\text{Hz}$ ); 131,79 (s,  $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ); 130,87 (dq,  $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^2\text{J}_{\text{CP}} = 22,4\text{Hz} - ^3\text{J}_{\text{CF}} = 3,9\text{Hz}$ ); 130,73 (d,  $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5,9\text{Hz}$ ); 130,22 (d,  $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,7\text{Hz}$ ); 127,06 (q,  $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ ,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 3,7\text{Hz}$ ); 125,33 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1\text{J}_{\text{CF}} = 272,2\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}\{1\text{H}\}$  RMN: 376,50 MHz, MeOD,  $\delta(\text{ppm}) = -62,07$  (s).

HRMS: ESI<sup>+</sup> m/z:  $[\text{M}-\text{H}^+] = 417,0512$  exp.; 417,0509 calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_4\text{P}$ .

Ejemplo 3 - Preparación del 4-((3-sulfonatofenil)(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoato

35 disódico (5)



Se prepara una disolución de ácido bórico (2,3 g; 37,7 mmol) en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado que se desoxigena y se enfría a 0°C. Posteriormente, se disuelve la *bis*(*p*-trifluorometilfenil)fenilfosfina (3,0 g; 7,5 mmol) en la disolución anterior, manteniendo la temperatura a 0°C. Bajo atmosfera de nitrógeno, se adicionan lentamente 32,6 mL de óleum al 65% en SO<sub>3</sub> (0,53 mol de SO<sub>3</sub>) mediante un embudo de presión compensada. Una vez acabada la adición, la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. Es necesario controlar el avance de la reacción mediante RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} para verificar que el producto deseado es mayoritario (aproximadamente el 80% de los compuestos fosforados). En este momento, bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se adiciona lentamente sobre 110 g de hielo preparados congelando agua previamente desoxigenada mediante burbujeo de nitrógeno. Las fosfinas se extraen de la disolución acuosa, y en atmosfera de nitrógeno, con 3 x 100 mL de éter dietílico también desoxigenados. El conjunto de fracciones orgánicas se lleva a sequedad, obteniendo una mezcla de fosfinas con grupos sulfónicos.

Se añaden 30 mL de agua desoxigenada a la mezcla de fosfinas y a continuación una disolución con 20,3 mmol de *n*-trioctilamina en 30 mL de tolueno. La disolución acuosa se ajusta a un pH= 2, mediante la adición de una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(ac) (5%). Se decanta entonces la fase orgánica que contiene las sales amónicas de las fosfinas y se transfieren a un Schlenk. Se adiciona una disolución de NaOH(ac) (10%) lentamente hasta alcanzar un pH de 6,5. En este punto, se separan las fases y la fase acuosa se descarta. Se adiciona más NaOH sobre la fase orgánica hasta obtener un pH de 8,0. Se separan las fases, y la fase acuosa se lleva a sequedad para obtener la fosfina deseada como sólido blanco (2,4 g; 65 % de rendimiento).

*4-((3-sulfonatofenil)(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoato disódico (5):*

<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN: 161,98 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm): -4,17 (s).

<sup>1</sup>H RMN: 400,13 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm): 7,95 (dd, 2H, H<sub>C3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5Hz - <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 1,5Hz); 7,90 (bd, 1H, H<sub>C2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 8,1Hz); 7,87 (bd, 1H, H<sub>C6</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7Hz); 7,65 (bd, 2H, H<sub>C3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9Hz); 7,46 (m, 3H, H<sub>C2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>} +

H<sub>C5</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}); 7,36 (tt, 1H, H<sub>C4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 7,5Hz - <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,4Hz); 7,31 (dd, 2H, H<sub>C2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH}, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5Hz - <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 7,8Hz).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN: 100,61 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm):** 174,64 (s, C{COONa}); 146,88 (d, C<sub>1</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 7,4Hz); 143,92 (d, C<sub>1</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 15,0Hz); 140,27 (s, C<sub>4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa}); 139,04 (d, C<sub>1</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa}, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 11,1Hz); 138,06 (d, C<sub>3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 13,6Hz); 136,54 (d, C<sub>4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 18,5Hz); 134,94 (d, C<sub>2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 19,3Hz); 134,32 (d, C<sub>2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 20,7Hz); 132,28 (d, C<sub>2</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 23,8Hz); 131,78 (q, C<sub>4</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 32,6Hz); 130,56 (d, C<sub>3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 7,6Hz); 129,91 (d, C<sub>5</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6,5Hz); 128,01 (s, C<sub>6</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na}); 126,30 (dq, C<sub>3</sub>{C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>}, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6,5Hz - <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3,6Hz); 125,53 (q, C{CF<sub>3</sub>}, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 272,4Hz).

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} RMN: 376,50 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ (ppm):** -64,29 (s).

**HRMS: ESI<sup>+</sup> m/z:** [M-Na<sup>+</sup>] = 453,0169 exp.; 453,0179 calculada para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>PS.

#### APLICACIONES DE LAS FOSFINAS:

15

##### Ejemplo 4 - Aplicación de la fosfina (2) a la hidroformilación de estireno

El ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (2) se ha utilizado como co-catalizador en la reacción de hidroformilación del estireno catalizada por rodio y los resultados se han comparado con los obtenidos con su análogo no fluorado, el ácido 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzoico (*p*-TPPDC). En ambos casos, se utilizaron 1,71·10<sup>-3</sup> mmol de [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>], 6,84·10<sup>-2</sup> mmol de ligando fosfina, 42,3 mmol de estireno disueltos en 7 mL de tolueno y 0,6 mL de MeOH. La temperatura fue de 80°C y la presión de gas 30 bar, CO:H<sub>2</sub> (1:1). A la mezcla de reacción se añadieron 0,5 mL *n*-dodecano como patrón interno.

25 El tiempo de reacción fue de 2h. Al final de la reacción con la fosfina (2), la conversión fue 96%, mientras que la reacción con la fosfina no fluorada (*p*-TPPDC) sólo alcanzó un 46 % de conversión de estireno, demostrando un claro efecto acelerador de la reacción cuando se usó la fosfina (2), respecto a su equivalente no fluorada, a causa del mayor carácter ácido de la primera.

30

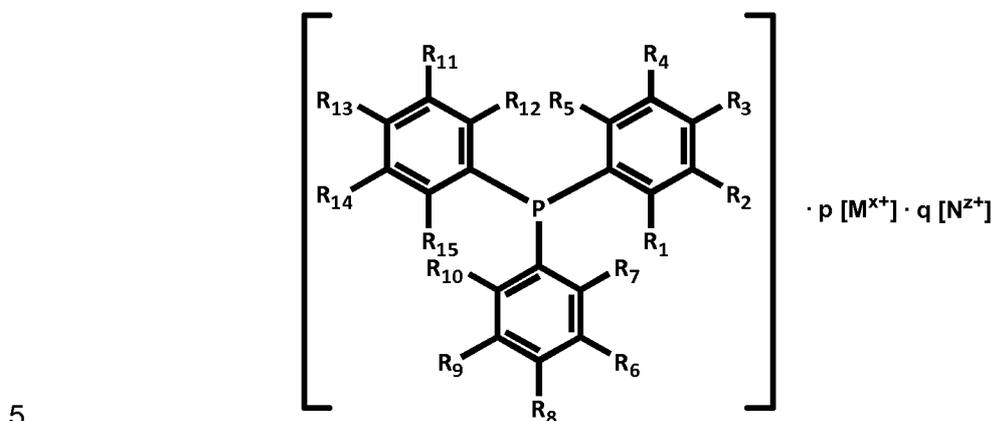
Las especiales características de la fosfina (2) permiten la recuperación y reciclaje del catalizador de hidroformilación Rh/fosfina, mediante un proceso de intercambio de fase promovido por variación de pH. Para este experimento se usaron las siguientes condiciones de reacción: 1,71·10<sup>-3</sup> mmol [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>], 0,342 mmol de la fosfina (2), 42,3 mmol de estireno, disueltos en 7 mL tolueno, 0,6 mL MeOH, 80°C, 30 bar CO:H<sub>2</sub> (1:1), 0,5 mL *n*-dodecano como patrón interno. El tiempo de reacción fue de 2 h. Una vez terminada la

35

reacción, se transfiere el contenido del reactor a un balón schlenk en atmosfera de nitrógeno y se determina mediante GC la conversión, que resulta ser del 99%, con una quimioselectividad completa en aldehídos y una regioselectividad del 88% en 2-fenilpropanal. Se añaden a la mezcla de reacción 10 mL de una disolución acuosa de  
5  $\text{NaHCO}_3$  y se agita la mezcla durante 5 min. Se observa como la coloración amarilla debida al catalizador de rodio desaparece de la fase orgánica y aparece ahora en la fase acuosa. Se separan las fases y la fase orgánica, que contiene los productos de reacción, se vuelve a extraer con 2 x 10 mL de agua. Se reúnen las fracciones acuosas y se acidifican mediante una disolución de  $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{ac})$  (10%) hasta pH 2. Se extrae la fase acuosa con 3 x 15 mL de  
10 éter dietílico y se observa como la coloración amarilla debida al catalizador se transfiere ahora de la fase acuosa a la fase orgánica. Se combinan las fases etéreas y se evaporan hasta obtener un sólido amarillo que se utiliza como catalizador en una nueva reacción en idénticas condiciones a las anteriormente descritas. En esta segunda reacción, después de 2 h se obtiene también una conversión del 99%, con una quimioselectividad completa en  
15 aldehídos y un 87% de regioselectividad en 2-fenilpropanal.

**REIVINDICACIONES**

1. Trifenilfosfina de fórmula general (I)



Fórmula (I)

en la que

10

M y N se seleccionan independientemente entre un protón o un catión monovalente o divalente,

x y z son un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2,

15

p y q toman un valor seleccionado independientemente entre 0, ½, 1 y 2,

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, siendo al menos uno de R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> un grupo COO<sup>-</sup>,

20

R<sub>6</sub> es o bien un grupo seleccionado entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, o bien SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, con la condición de que

si R<sub>6</sub> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, entonces al menos uno de R<sub>6</sub>-R<sub>10</sub> es CF<sub>3</sub>,

25

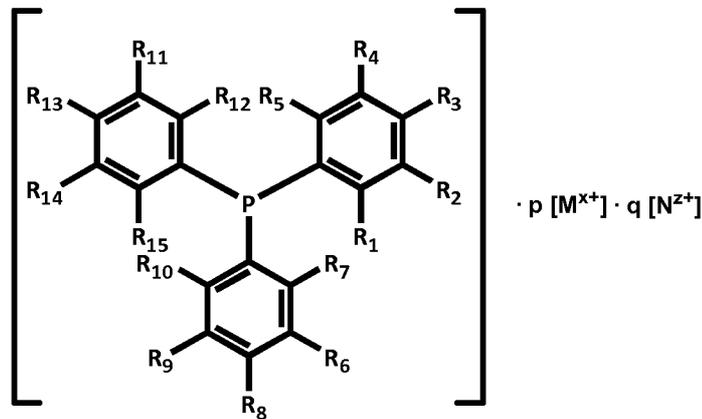
si R<sub>6</sub> es SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, entonces R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> es H,

R<sub>11</sub> es o bien un grupo seleccionado entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, o bien SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, con la condición de que

- 5 si R<sub>11</sub> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>, entonces al menos uno de R<sub>11</sub>-R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> o COO<sup>-</sup>,  
 si R<sub>11</sub> es SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, entonces R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>15</sub> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>14</sub> es H,

de modo que la suma del producto de x por p más la suma del producto de z por q es  
 10 igual a la suma del número de los grupos COO<sup>-</sup> y SO<sub>3</sub><sup>-</sup> presentes.

2. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (Ia)



15 Fórmula (Ia)

en la que

M y N se seleccionan independientemente entre un protón o un catión  
 20 monovalente o divalente,

x y z son un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2,

p y q toman un valor seleccionado independientemente entre 0, ½, 1 y 2,  
 25

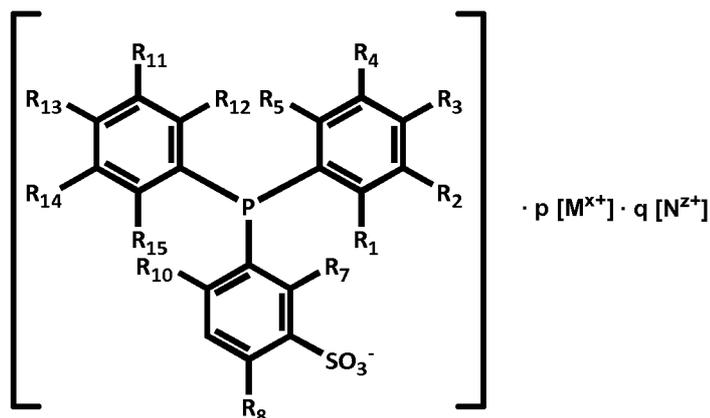
R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> y COO<sup>-</sup>,  
 siendo al menos uno de R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> un grupo COO<sup>-</sup>,

$R_6$ - $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ ,  
siendo al menos uno de  $R_6$ - $R_{10}$  un grupo  $CF_3$ ,

$R_{11}$ - $R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ ,  
5 siendo al menos uno de  $R_{11}$ - $R_{15}$  un grupo  $CF_3$  o  $COO^-$ ,

de modo que la suma del producto de x por p más la suma del producto de z por q es  
igual al número de grupos  $COO^-$  presentes en la que

- 10 4. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que  $R_2$  o  $R_3$  es  $COO^-$ .
5. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que  $R_{11}$  o  $R_{13}$  es  $COO^-$ .
6. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que  $R_2$  o  $R_3$  es  $COO^-$  y  $R_{11}$  o  
15  $R_{13}$  es  $COO^-$ .
7. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que  $R_8$  es  $CF_3$  o  $R_6$  y  $R_9$  son  
 $CF_3$ .
- 20 8. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que  $R_{13}$  es  $CF_3$  o  $R_{11}$  y  $R_{14}$  son  
 $CF_3$ .
9. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que  $R_8$  y  $R_{13}$  son  $CF_3$ .
- 25 10. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que  $R_6$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{14}$  son  
 $CF_3$ .
11. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (Ib)



Fórmula (Ib)

5 en la que

M y N se seleccionan independientemente entre un protón o un catión monovalente o divalente,

10 x y z son un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2,

p y q toman un valor seleccionado independientemente entre 0,  $\frac{1}{2}$ , 1 y 2,

15  $R_1$ - $R_5$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , siendo al menos uno de  $R_1$ - $R_5$  un grupo  $COO^-$ ,

$R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,

20  $R_{11}$  es o bien un grupo seleccionado entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , o bien  $SO_3^-$ , con la condición de que

si  $R_{11}$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$  y  $COO^-$ , entonces al menos uno de  $R_{11}$ - $R_{15}$  es  $CF_3$  o  $COO^-$ ,

25 si  $R_{11}$  es  $SO_3^-$ , entonces  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1$ - $C_6$  y  $R_{14}$  es H,

de modo que la suma del producto de x por p más la suma del producto de z por q es igual a la suma del número de los grupos  $COO^-$  y  $SO_3^-$  presentes.

12. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 11, en la que  $R_2$  o  $R_3$  es  $\text{COO}^-$ .

13. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 11, en la que  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{10}$  son H.

5

14. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 11, en la que  $R_{11}$  es  $\text{CF}_3$ ,  $R_{13}$  es  $\text{CF}_3$  o  $R_{11}$  y  $R_{14}$  son  $\text{CF}_3$ .

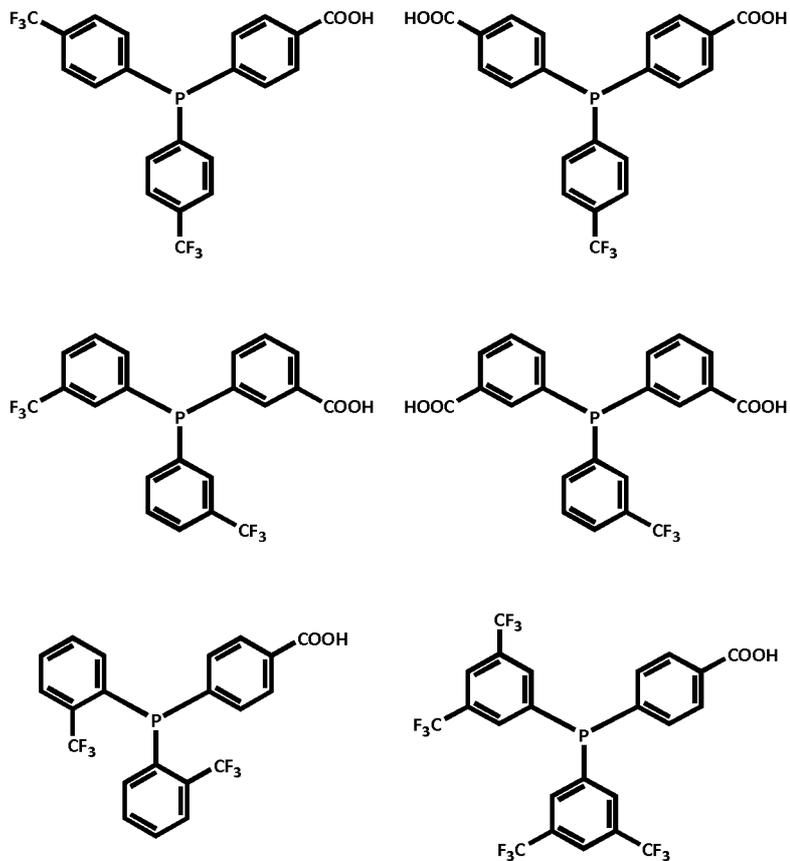
15. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 11, en la que  $R_{11}$  o  $R_{13}$  es  $\text{COO}^-$ .

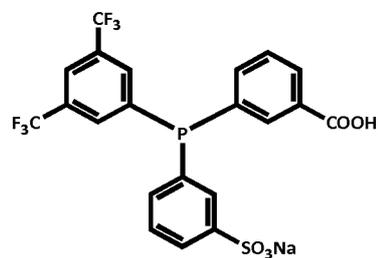
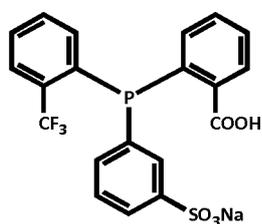
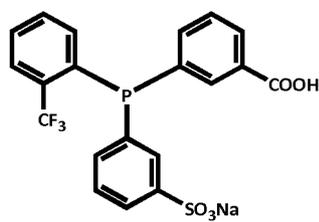
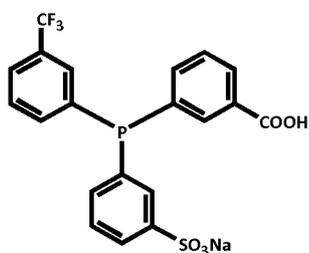
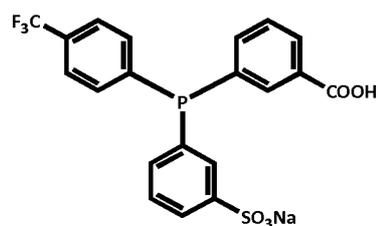
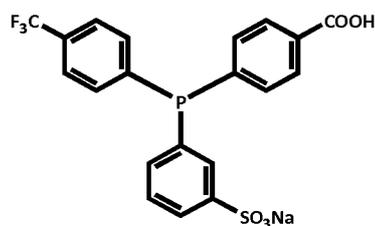
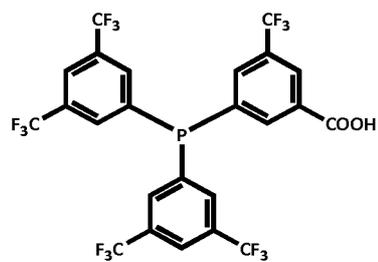
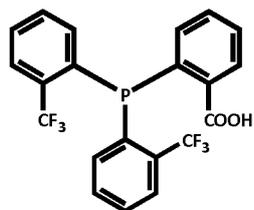
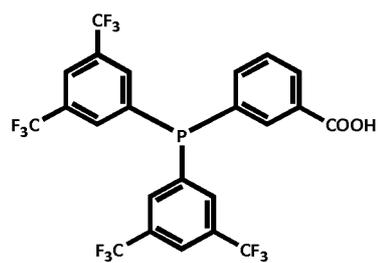
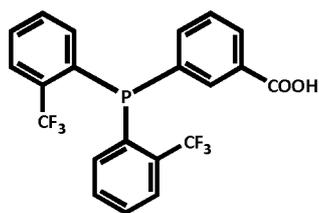
10

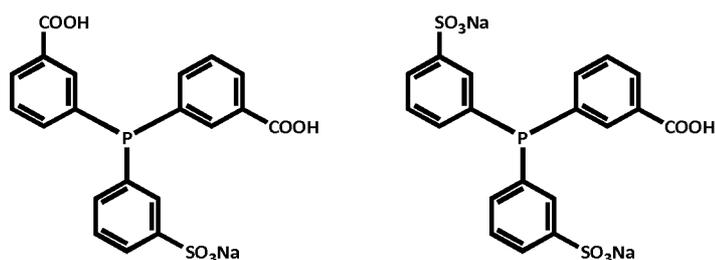
16. Trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 11, en la que  $R_{11}$  es  $\text{SO}_3^-$ , y  $R_{12}$ - $R_{15}$  son H.

17. Un trifenilfosfina de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de uno de los siguientes compuestos:

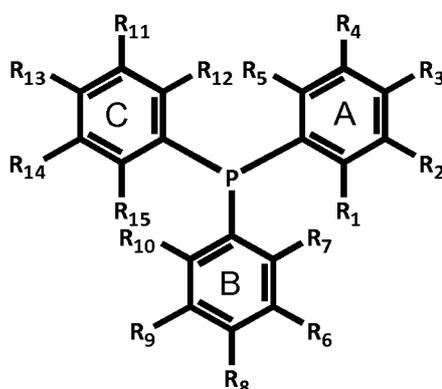
15







18. Procedimiento para la obtención de una trifenilfosfina tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

5

en la que

10  $R_1$ - $R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$  y  $CF_3$ , cumpliendo alguna de las siguientes condiciones:

cada anillo A, B y C está sustituido con al menos un grupo  $CF_3$ ;

15 cada anillo A y C está sustituido con al menos un grupo  $CF_3$ ,  $R_6$  y  $R_9$  son H, y  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1$ - $C_6$ ;

el anillo A está sustituido con al menos un grupo  $CF_3$ ,  $R_6$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{14}$  son H, y  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{15}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo

20  $C_1$ - $C_6$ .

y un reactivo de sulfonación en presencia de un ácido de Lewis.

19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18 en el que el ácido de Lewis es un compuesto de boro.
20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 en el que el compuesto de boro es ácido bórico.
21. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 en el que el reactivo de sulfonación es ácido sulfúrico fumante.
22. Uso de una trifenilfosfina tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 como ligando de metales en catálisis.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201231702

22 Fecha de presentación de la solicitud: 07.11.2012

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: **C07F9/50** (2006.01)  
**B01J31/24** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2011045417 A1 (UNIV. AUTONOMA BARCELONA) 21.04.2011, todo el documento.	1-21
A	US 4483801 A (J-L. SABOT) 13.12.2007, columna 1, línea 59 – columna 2, línea 39.	1-21
A	US 2011/0077426 A1 (J. GAO et al.) 31.03.2011, párrafos [0005],[0006].	1-21
A	P. P. PHADNIS et al., "Synthesis, spectroscopy and structures of o-diphenylphosphinobenzoic acid complexes of diorganotin (IV), palladium (II) and platinum (II)", Polyhedron, 2006, vol. 25, páginas 87-94.	1-21
A	US 20070287627 A1 (N. T. ALLEN et al.) 13.12.2007, párrafos [0008],[0012],[0018],[0019]; Tabla 1.	1-21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
17.06.2013

Examinador  
E. Dávila Muro

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07F, B01J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.06.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-21	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-21	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2011045417 A1 (UNIV. AUTONOMA BARCELONA)	21-4-2011
D02	US 4483801 A (J-L. SABOT)	13.12.2007
D03	US 20110077426 A1 (J. GAO et al.)	31.03.2011
D04	P. P. PHADNIS et al., Polyhedron, 2006, vol. 25, pp. 87-94	
D05	US 20070287627 A1 (N. T. ALLEN et al.)	13.12.2007

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a unas trifenilfosfinas de fórmula general I que tienen un anillo de fenilo sustituido con un grupo carboxílico y al menos otro de los anillos de fenilo sustituido con un grupo sulfónico o un grupo trifluorometilo. La invención también se refiere al procedimiento de obtención de las mismas y a su uso como ligandos en complejos metálicos que actúan como catalizadores en reacciones orgánicas.

El documento D01 se considera el estado de la técnica más próximo a la invención y divulga unas trifenilfosfinas con distintos sustituyentes en las que al menos uno de los anillos de fenilo está sustituido con un grupo  $\text{SO}_3\text{Na}$  y otro con un grupo  $\text{CF}_3$ . La síntesis se lleva a cabo mediante sulfonación de trifenilfosfinas con sustituyentes  $\text{CF}_3$  precursoras utilizando un reactivo de sulfonación ( $\text{SO}_4\text{H}_2/\text{SO}_3$ ) en presencia de un ácido de Lewis ( $\text{BO}_3\text{H}_3$ ). Estos compuestos se utilizan como ligandos de metales en catálisis. La diferencia entre el documento D01 y los compuestos de la invención radica en que en D01 no se contempla la presencia de grupos carboxilo como sustituyentes en ninguno de los anillos de fenilo de la trifenilfosfina.

El documento D02 divulga la preparación de triarilfosfinas sulfonadas por tratamiento de las correspondientes triarilfosfinas con una mezcla de  $\text{SO}_4\text{H}_2/\text{SO}_3$  seguido de hidrólisis. En este caso las triarilfosfinas pueden tener otros sustituyentes (alquilo, alcoxilo, halógeno, hidroxilo, nitrilo, nitro, amino) pero no se mencionan grupos carboxilo.

El documento D03 se refiere a un método de síntesis del ácido *o*-difenilfosfinobenzoico a partir de clorodifenilfosfina y ácido *o*-clorobenzoico en presencia de una sal de metal alcalino. Se obtiene una trifenilfosfina sustituida con un grupo  $\text{COOH}$  en uno de los anillos de fenilo, pero no hay sustituyentes  $\text{CF}_3$  y/o  $\text{SO}_3\text{H}$  como en los compuestos de la invención.

El documento D04 divulga complejos organometálicos de los metales Sn(IV), Pd(II) y Pt(II) coordinados con un ligando ácido *o*-difenilfosfinobenzoico. Por su parte, el documento D05 divulga complejos de Pd con al menos un ligando trifenilfosfina con distintos sustituyentes en los anillos de fenilo y que se utilizan como catalizadores de polimerización; en los ejemplos se divulgan triarilfosfinas con un grupo  $\text{SO}_3\text{H}$  y otros sustituyentes, en ningún caso con  $\text{COOH}$  y  $\text{CF}_3$ .

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen triarilfosfinas carboxílicas que correspondan a la fórmula general I con un anillo de fenilo sustituido con un grupo  $\text{COOH}$  y al menos otro anillo de fenilo sustituido con un grupo  $\text{SO}_3\text{H}$  y/o un grupo  $\text{CF}_3$ . Tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a un procedimiento de síntesis de estos compuestos mediante sulfonación en presencia de un ácido de Lewis de triarilfosfinas sustituidas con grupos  $\text{CF}_3$ , ni su uso como ligandos de metales en catálisis.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 1-21 de la invención se considera nueva, que implica actividad inventiva y con aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP/1986).