



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 569**

51 Int. Cl.:  
**C25B 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07786853 .7**

96 Fecha de presentación : **27.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2041336**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Preparación electroquímica de aminas estéricamente impedidas.**

30 Prioridad: **04.07.2006 EP 06116551**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.04.2011**

73 Titular/es: **BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Griesbach, Ulrich;**  
**Waldvogel, Siegfried R.;**  
**Kulisch, Joerg y**  
**Malkowsky, Itamar**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 357 569 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## PATENTE EUROPEA Nº 2 041 336

## DESCRIPCIÓN

Preparación electroquímica de aminas estéricamente impedidas

5 La presente invención se refiere a un método para la preparación de una amina mediante reducción catódica de un derivado de oxima respectivo.

10 Los compuestos orgánicos con varios centros quirales con frecuencia son unidades estructurales y auxiliares importantes en la síntesis de otros compuestos orgánicos para incorporar a los centros quirales acabados de nombrar o para constituir un centro no racémico en éstos. En este caso con frecuencia como auxiliares se seleccionan compuestos que tienen un esqueleto comparativamente rígido y además grupos voluminosos que pueden ejercer una acción dirigente en la síntesis de otros compuestos orgánicos.

En este caso con frecuencia son de interés compuestos cíclicos que provienen del llamado "chiral pool". En particular pueden nombrarse terpenoides cíclicos.

Un ejemplo de tal compuesto es 8-fenilmentol que se emplea como auxiliar en la reacción asimétrica de Diels-Alder (E. Corey, Angew. Chem. 114 (2002), 1724-1741; K.C. Nicolaou, Angew. Chem. 114 (2002), 1742-1773).

15 Aquí el grupo hidroxilo del mentol sirve como grupo funcional para introducir el auxiliar a un molécula para que en una reacción química posterior un centro proquiral se convierta en un centro quiral bajo la acción dirigente del auxiliar. Aunque aquí el mentol, que puede usarse a manera de ejemplo como componente alcohol de un éster, es comparativamente lábil y por lo tanto no es el agente de elección para cada reacción.

20 Por lo tanto existe una necesidad de proporcionar un análogo amínico del mentol, sus derivados o auxiliares quirales análogos.

El análogo amínico de mentol y 8-metilmentol se emplea, por ejemplo, por M. C. Schopohl et al., Angew. Chem. 115 (2003), 2724-2727 para investigar la diferenciación enantiofacial de moléculas individuales huéspedes de cafeína.

25 Para obtener análogos amínicos del mentol, M.C. Schopohl et al., Synthesis 17 (2003), 2689-2694 proponen preparar la amina correspondiente a partir de (+)-pulegona. Como primer paso en la síntesis el enlace doble etilénico se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para introducir un radical en la posición 8. Esto hace posible la derivación en dicha posición 8. Debido a la reacción se produce un centro quiral en el carbono de anillo en posición 4, en cuyo caso la reacción de Grignard no es adecuada para discriminar entre la forma R y S. De esta manera se genera una mezcla de epímeros durante la reacción. Después de convertir la función ceto en una oxima se logra la obtención del (4S) epímero. En la subsiguiente reacción de Beauvaul-Blanc con sodio en tolueno se convierte la función oxima en una función amino, en cuyo caso la función amino está presente en configuración trans en posición 4 con respecto del residuo alquilo.

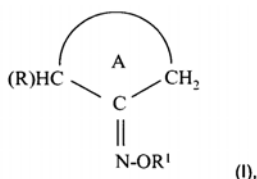
Esto representa un paso decisivo en la síntesis para obtener una configuración de manera correspondiente a la del mentol.

35 En contraste con la reducción con sodio descrita arriba, en el caso de reducción heterogénea sobre catalizadores de metales de transición o bien no tiene lugar una reacción o la amina correspondiente se acompaña de una cantidad equimolar de una amina epimérica que puede separarse sólo con dificultad.

Sin embargo, lo desventajoso en la reacción descrita arriba es el empleo de sodio que se emplea además en cantidades comparativamente grandes.

40 De esta manera, un objetivo de la presente invención es proporcionar un método alternativo para preparar una amina con ayuda de un derivado de oxima correspondiente, que haga posible la discriminación de la forma R o S en un carbono del anillo que lleva la función oxima o un derivado de la misma y que tiene un sustituyente en la posición  $\alpha$ .

El problema se resuelve mediante un método para la preparación de una amina que contiene el paso de reducción catódica de un derivado de oxima correspondiente de la fórmula general (I)



donde

5 R es alquilo de C<sub>1-6</sub> o alqueno de C<sub>2-6</sub>, el cual está sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto de fenilo, O-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-6</sub>, N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, OH y NH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es H; alquilo de C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo de C<sub>1-6</sub> y

10 A representa un anillo hidrocarburo de 5, 6 ó 7 miembros, el cual es saturado o tiene un enlace doble y en el cual, opcionalmente, al menos un grupo CH<sub>2</sub> se reemplaza por -O-, -S-, -NH-, -N=, o -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)- y que se sustituye opcionalmente con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto de fenilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, O-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-6</sub>, N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, OH y NH<sub>2</sub>;

y donde con respecto al carbono de anillo que tiene el sustituyente R, el derivado de oxima presenta un exceso de la forma R o S de al menos 10 %.

15 Se ha encontrado precisamente que de manera sorprendente la reducción catódica de un derivado de oxima correspondiente permite la discriminación deseada, arriba descrita y hace posible así una preparación electroquímica de aminas correspondientes en las que un residuo R se encuentra en posición α, el cual se encuentra en posición trans hacia la función amina, sin que deba emplearse sodio elemental, por ejemplo.

20 En el derivado de oxima de la fórmula general (I) el residuo R, que se ubica en la posición □ hacia una función amina de más tarde, representa un residuo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un residuo alqueno de C<sub>2-6</sub>, el cual está sin sustituir o presenta uno o varios sustituyentes. Como posibilidades para el o los sustituyentes se toman en consideración fenilo, O-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-6</sub>, N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, OH y NH<sub>2</sub>. Siempre que estén presentes varios sustituyentes, éstos pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo mencionado arriba.

Preferentemente, el residuo R es un alquilo de C<sub>1-6</sub> o alqueno de C<sub>2-6</sub>, que está sin sustituir o tiene un sustituyente a lo sumo.

25 En el marco de la presente invención, por el término "alquilo de C<sub>1-6</sub>" debe entenderse un residuo de alquilo que tiene 1 a 6 átomos de C y está ramificado o sin ramificar. Ejemplos de tales sustituyentes son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-1-butilo, n-2-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-1-pentilo, n-2-pentilo, n-3-pentilo, n-hexilo.

Además, en el marco de la presente invención, por el término "alqueno de C<sub>2-6</sub>" debe entenderse un residuo de alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono y el cual está ramificado o sin ramificar. Ejemplos de éstos son vinilo, alilo, n-1-propenilo, n-2-propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo.

30 Preferentemente, el residuo R es un alquilo de C<sub>1-6</sub> sin sustituir, un alqueno de C<sub>2-6</sub> sin sustituir o un alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con fenilo.

Muy particularmente se prefiere que R sea isopropilo, terc.-butilo o 1-fenil-1-metiletilo.

35 El derivado de oxima de la fórmula general (I) puede ser una oxima como tal. Además, el hidrógeno del grupo oxima puede reemplazarse por un residuo de alquilo de C<sub>1-6</sub> o de C(O)-alquilo de C<sub>1-6</sub>. Preferentemente el derivado de oxima es una oxima (R<sup>1</sup> = H) o R<sup>1</sup> es metilo o acetilo. Muy particularmente se prefiere que el derivado de oxima sea una oxima.

40 Además, el derivado de oxima de la fórmula general (I) tiene un anillo A. Este incluye el carbono que presenta la oxima o un análogo de la oxima, así como los carbonos que están directamente adyacentes a este carbono. En total, el anillo A tiene 5, 6 ó 7 átomos de anillo. El anillo A es un anillo de hidrocarburo que está saturado o tiene un enlace doble. Aquí el anillo A puede ser un anillo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno.

Además, un grupo CH<sub>2</sub> del anillo A puede reemplazarse por -O-, -S-, -NH- o -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>). También es posible que varios grupos CH<sub>2</sub> se reemplacen por uno de los heteroátomos mencionados arriba. Para el caso en que en el anillo A estén presentes varios heteroátomos como átomos de anillo, éstos pueden seleccionarse independientemente uno de otro. Siempre que en el anillo A esté presente un enlace doble, puede ser para el caso que al menos un grupo CH<sub>2</sub> se intercambie por un heteroátomo, y este al menos un heteroátomo representa nitrógeno, que este se presente como nitrógeno imino. También pueden estar presentes varios de estos nitrógenos.

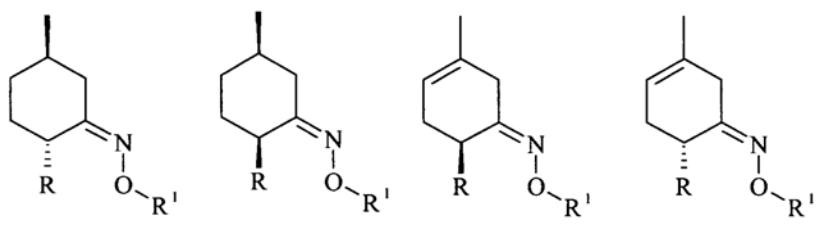
En adición al residuo R y al grupo oxima, o bien a su análogo, el anillo A puede no tener sustituyentes o tener uno o varios sustituyentes. El o los sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que se compone de fenilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, O-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-6</sub>, N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, OH y NH<sub>2</sub>. Siempre que estén presentes varios sustituyentes, éstos pueden seleccionarse de manera independiente del grupo mencionado arriba. El sustituyente es preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>. En particular se prefiere que sea metilo.

El anillo A tiene preferentemente tiene exactamente otro sustituyente.

Obviamente el anillo A del derivado de oxima de la fórmula general (I) tiene en cada caso el residuo R, así como la oxima o el análogo de oxima, como sustituyente.

Siempre que el anillo A no se forme exclusivamente de átomos de carbono, el anillo puede ser, por ejemplo, un tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, dihidrofurano, dihidropirrol, oxano, tiano, piperidina, dihidropirano o tetrahidropiridina. Aunque preferentemente el anillo A no tiene heteroátomos. Muy particularmente se prefiere que el anillo A sea ciclohexano o ciclohexeno, en particular ciclohexano.

Muy particularmente se prefiere que el derivado de oxima de la fórmula general (I) sea un derivado de oxima seleccionado del grupo que se compone de



Muy particularmente se prefieren derivados de oxima de la fórmula general (I), que después de la reducción producen mentilamina, 8-metilmentilamina o 8-fenilmentilamina.

Aquí los residuos R, R1 tienen el significado indicado arriba.

Los derivados de oxima para el método de la invención están disponibles mediante métodos de preparación conocidos en el estado de la técnica. Aquí, la cetona correspondiente es típicamente una etapa preliminar.

Una posibilidad para la preparación consiste en partir del sistema aromático correspondiente que tiene los sustituyentes deseados con el fin de componer el derivado de oxima deseado después de reducción y separación de diaestereómeros. Siempre que en el anillo A esté presente un enlace doble, éste podría obtenerse mediante reducción por etapas o mediante reacción de reducción/eliminación. Las separaciones se describen, por ejemplo, por H. Feltkamp et al., Liebigs Ann. Chem. 707 (1967), 78-86.

Preferentemente, la síntesis se efectúa hacia la oxima usando el así llamado "chiral pools". Una estrategia así se describe, por ejemplo, por M.C. Schopohl et al., Synthesis 17 (2003), 2689-2694. Un material de partida preferido es pulegona o mentona.

Es meta de la presente invención suministrar un método para la reducción catódica de un derivado de oxima para producir una amina correspondiente, en el cual la función de oxima o el análogo de oxima tienen un residuo R en posición □, en cuyo caso después de la reducción la función amino se ubica de manera preponderante en posición trans hacia el residuo R. Sin embargo, esto implica que el átomo de C quiral del anillo, que tiene el residuo R, no se encuentra presente en forma racémica.

Por lo tanto, en el marco de la presente invención debe presentarse un exceso de la forma R o S de al menos 10 % en el derivado de oxima de la fórmula general (I), preferentemente de al menos 50 %, más preferible de al menos 75 %, aún más preferible de al menos 90 %, aún más preferible de al menos 95 %, aún más preferible de al menos 98

%, aún más preferible de al menos 99 %, en particular de al menos 99,9 %. Muy particularmente preferible el carbono de anillo que tiene el sustituyente R se encuentra exclusivamente en la forma R o S.

Además, si en el derivado de oxima están presentes otros estereocentros, entonces para éstos es válido lo análogo.

El exceso de la forma R o S resulta de la fórmula

$$E[\%] = \frac{|n_R - n_S|}{n_R + n_S} \cdot 100,$$

5

donde E designa el exceso en % y n significa la cantidad de materia de la forma R o S con respecto al carbono del anillo que tiene el sustituyente R.

Siempre que el carbono de anillo que tiene el sustituyente R, es el único estereocentro en el derivado de oxima de la fórmula general (I), se trata del exceso de enantiómeros del derivado de oxima.

10 Siempre que además esté presente al menos otro estereocentro, el exceso es un exceso de epímeros con respecto al carbono de anillo que tiene el sustituyente R.

La determinación de las magnitudes de arriba para establecer el exceso es posible con ayuda de métodos conocidos en el estado de la técnica. Siempre que se trate de un exceso de enantiómeros puede efectuarse una evaluación mediante métodos corrientes como, por ejemplo, dicroísmo circular. Otro método para la determinación sería a través de una derivación del derivado de oxima de la fórmula general (I), de modo que el producto obtenido se presenta como diastéromero y se emplean los métodos corrientes para diastéromeros. Uno de los métodos más corrientes es la espectroscopía de resonancia nuclear.

15

Después de reducir la oxima a la amina se presenta otro átomo de carbono quiral, en cuyo caso debido a la reducción electroquímica se efectúa una discriminación entre la forma R y S, de modo que se logra un exceso con respecto a este átomo de carbono que es mayor de 0%. Preferentemente, el exceso es de al menos 10 %, mpas preferible de al menos 50 %, en particular de al menos 60 %.

20

La reducción electroquímica de las oximas en un cátodo es conocida de WO-A 2006/005531.

La reducción puede efectuarse, por ejemplo, en una celda de flujo dividida o no dividida. Preferentemente encuentra aplicación una celda de flujo dividida.

25 Opcionalmente el cátodo contiene un solvente además de la amina y el derivado de oxima formados en el transcurso de la reacción. Éste es un solvente inerte habitual en la química orgánica, como el carbonato de dimetilo, carbonato de propileno, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo o dimetilformamida. Como solvente se emplea preferiblemente un alcohol alquílico de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En combinación con los solventes nombrados también son adecuados hidrocarburos de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> como, por ejemplo, hexano. También pueden emplearse éteres cíclicos o acíclicos. Así mismo, puede emplearse agua. Además, pueden emplearse mezclas de los solventes nombrados arriba.

30

Se prefieren alcoholes, agua, éteres o mezclas de los mismos. Aquí puede formarse un sistema mono- o polifásico.

Muy particularmente se prefieren alcoholes que se presentan opcionalmente en mezclas entre sí y/o agua y alcanos de C<sub>1-4</sub>, como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, sec-butanol, terc.-butanol; dioles como glicol, trioles como glicerina, polioles, poliéteres o alcoialcanos como éter de etilenglicolmonometilo o dimetoxietano. Muy particularmente se prefiere dimetoxietano.

35

Para producir conductividad el cátodo contiene en general un ácido mineral, preferible un ácido sulfúrico o un alcoholato alquilo (de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>) de metal alcalino, preferible metanolato de sodio.

En general al ánodo, y opcionalmente también al cátodo, se agrega (adicionalmente a uno de los medios arriba mencionados que producen conductividad) una sal electrolito. En general se trata de sales de tetra(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amonio, preferible sales de tri(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-metilamonio. Como contraiones se consideran sulfato, hidrosulfato, alquilsulfatos, arilsulfatos, haluros, fosfatos, carbonatos, alquilsulfatos, alquilcarbonatos, nitrato, alcoholatos, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato o perclorato.

40

Se prefieren metilsulfatos de metiltributilamonio (MTBS), metilsulfato de metiltrietilamonio o metilsulfato de metil-tripropilamonio.

El ánolito también contiene preferentemente un solvente que das contiene agua, un alcohol o varios alcoholes o una mezcla de dos o varios de los solventes. En teoría pueden tomarse en consideración para el ánolito los mismos alcoholes que para el católito, aunque éstos también pueden ser diferentes de los del católito

- 5 El método de la invención puede realizarse preferentemente en todos los tipos usuales de celda electrolítica dividida para poder excluir la posibilidad de que, en el marco del método de la invención, los productos de partida y los productos resultantes se sometan a reacciones químicas secundarias por el proceso catódico Preferentemente se opera de manera continua en celdas de flujo divididas.

10 Pueden emplearse de manera preferida celdas divididas con disposición paralela de electrodos. Como medios de separación pueden emplearse membranas de intercambio iónico, membranas microporosas, diafragmas, tejidos de filtro a partir de materiales no conductores de electrones, fritas vitrificadas, así como cerámicas porosas. Preferentemente se usan membranas de intercambio iónico, en particular membranas de intercambio catiónico. Estas membranas conductoras se encuentran usualmente disponibles en el comercio, por ejemplo, bajo el nombre comercial Nafion® (empresa E.T. DuPont de Nemours and Company) y Gore Select® (empresa W. L. Gore & Associates, Inc.).

- 15 Como cátodos se usan preferiblemente aquellos en los que la superficie catódica se forma de un material con una sobretensión superior de hidrógeno, por ejemplo de plomo, cinc, estaño, níquel, mercurio, cadmio, cobre o aleaciones de estos metales o carbón vitrificado, grafito o diamante.

Particularmente se prefieren electrodos de diamantes como se describen, por ejemplo, en la EP-A-1036863.

- 20 Como ánodos se toman en consideración fundamentalmente todos los materiales usuales, preferiblemente aquellos que también se nombran como materiales de cátodos. En ánolitos ácidos se prefieren ánodos de platino, diamante, carbón vitrificado o de grafito o aquellos ánodos estables dimensionalmente (DSA, por las siglas en el original) conocidos para la persona técnica en la materia. Si el ánolito es básico se usa preferiblemente acero inoxidable.

- 25 La reacción anódica puede seleccionarse libremente, pero preferiblemente se oxida el solvente, por ejemplo un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Al usar metanol se forma formiato de metilo, formaldehído-dimetilacetal o carbonato de dimetilo. Para este propósito sirve, por ejemplo una solución de ácido sulfúrico diluido con un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

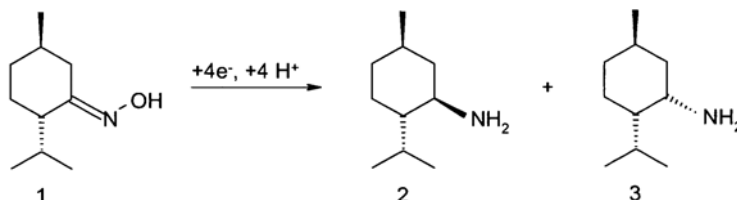
Las densidades de corriente en las que se realiza el proceso son, en general, de 1 a 1000, preferible 10 a 100 mA/cm<sup>2</sup>. En general se opera a presión normal. Entonces, se prefiere aplicar presiones superiores si debe operarse a temperaturas superiores para evitar la ebullición de los compuestos de partida o del solvente.

- 30 Después de finalizar la reacción se reacondiciona la solución electrolítica según métodos generales de separación. Para esto en general, primero se destila el católito y se obtienen por separado los compuestos individuales en forma de fracciones diferentes. Puede realizarse una purificación más mediante cristalización, destilación o cromatografía, por ejemplo.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

- 35 Reducción electroquímica de (-)-mentonoxima



- 40 En una celda de electrólisis dividida se hacen reaccionar electroquímicamente ánolito y católito de acuerdo con las variantes indicadas abajo a una densidad de corriente de 67 mA/cm<sup>2</sup>, en cuyo caso se introducen 8 F/mol (corresponde a 2 equivalentes). La electrólisis se realiza a temperatura ambiente; la celda dividida se construye a partir de dos celdas de reborde, donde los medios espacios de ánodo y cátodo se separan por una membrana Nafion-324. El material de ánodo es platino, como cátodo se usa plomo.

- 5 Para el acondicionamiento se diluye la mezcla de reacción con agua (50 mL), se ajusta a un pH = 1 con ácido sulfúrico y se lava con ciclohexano (4 x 30 mL). La fase acuosa se lleva después a un pH = 12 con hidróxido de potasio al 50 % y se extrae nuevamente con TBME (4 x 50 mL). Los extractos básicos orgánicos unidos se secan con hidróxido de sodio al 10% (2 x 100 mL) y sobre óxido de calcio y en un evaporador de rotación (rotavapor) se liberan del solvente. Una purificación más puede efectuarse, por ejemplo, por medio de cromatografía de columna o de destilación.

Variante A: Selectiva para 2

- Anólito: 20 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 1 M
- 20 mL de metanol
- 10 Católito: 2.05 g de (-)-mentonoxima (1) (12,1 mmol)
- 20 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 1 M
- 20 mL de DME
- Material de cátodo: mercurio
- Densidad de corriente: 23.3 mA/cm<sup>2</sup>
- 15 Temperatura: -14 -- 18 °C
- Q/n: 6.6 F/mol 1 (corresponde a 1,65 Equivalentes)
- Rendimiento: 56 % (1,06 g, 6,8 mmol); 2:3 = 4:1 (proporción de epímeros determinada a partir de análisis cromatográficos de los productos convertidos cuantitativamente en acetamidas (exceso de epímeros de = 60%))

Variante B: Selectiva para 3

- 20 Anólito: 50 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 1 M
- 50 mL de Metanol
- Católito: 2.26 g de (-)-mentonoxima (1) (13 mmol)
- 25 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 1 M
- 75 mL de éter monometilo de etilenglicol
- 25 Material de cátodo: plomo
- Densidad de corriente: 50 mA/cm<sup>2</sup>
- Q/n: 6 F/mol 1 (corresponde a 1,5 Equivalentes)
- Rendimiento: 13 % (0,93 g, 6 mmol); 2:3 = 1 : 0.57 (relación de epímeros determinada a partir de análisis cromatográficos de los productos convertidos en acetamidas)

- 30 Variante C: mezcla de epímeros

Anólito: 40 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 1 M

Católito: 3.26 g de (-)-metonoxima (1) (21,7 mmol)

20 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 1 M

20 mL de 1,4-dioxano

Material del cátodo: plomo

Rendimiento: 50 % (1,69 g, 10,9 mmol); 2:3 = 5:4 (Proporción de epímeros determinada por NMR) (de = 11 %)

### Ejemplo 2

Reducción electroquímica de (-)-(E)-(1R,4S)-8-fenilmentiloxima uso de sales electrolitos como aditivo

5 Anólito: 50 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 0.162 M en metanol (corresponde a 2 % en peso).

Católito: 0.51 g de (-)-(E)-(1R,4S)-8-fenilmentiloxima (0.002 mol)

50 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 0.162 M,

0.017 M de metilsulfato de trietilmetilamonio en metanol (corresponde a 2 % en peso, 0,5 % en peso)

Material de cátodo: plomo

10 Densidad de corriente: 12.5 mA/cm<sup>2</sup>

Q/n: 10 F/mol de (-)-(E)-(1R,4S)-8-fenilmentiloxima (corresponde a 2.5 equivalentes)

Temperatura: 20 - 22°C

15 Rendimiento: 94 % (0.45 g, 0.002 mol); Proporción de diastereómeros de (-)-(1R,3R,4S)-8-fenilmentilamina: (+)- (1R,3R,4R)-8-Fenilmentilamina 6.5 : 1 (determinada a partir de análisis <sup>1</sup>H-NMR- espectroscópicos), de = 73 %

Aparato de electrólisis: celda de electrólisis dividida

Medio de separación: Nafion®

Realización:

20 La (-)-(E)-(1R,4S)-8-fenilmentiloxima se disuelve en el católito y se transfiere a la semicelda del cátodo. La semicelda del ánodo se llena con el anólito. La electrólisis se efectúa de manera galvanostática a una densidad de corriente de 12.5 mA/cm<sup>2</sup> y una temperatura de 20-22°C. Como ánodo sirve platino, como cátodo el plomo. Después de una cantidad de carga convertida de 1966 C (10 F/mol de (-)-(E)-(1R,4S)-8-fenilmentiloxima, 2.5 equivalentes) finaliza la electrólisis.

Acondicionamiento:

25 La mezcla de reacción se transfiere de la semicelda de cátodo a un matraz y se enjuaga la celda con un total de 50 mL de metanol y 50 mL de agua. La descarga total del cátodo se ajusta a un pH = 1 con ácido sulfúrico concentrado y se libera de metanol a presión reducida. Se lava con ciclohexano (4x30 mL) y en lo sucesivo el valor pH de la fase acuosa se ajusta a pH = 12 con hidróxido de potasio al 50%. Se extrae con TBME (4x50 mL), las fases orgánicas unidas se secaron sobre óxido de calcio y se libera del solvente en el evaporador de rotación. La (1R,3R)-8-fenilmentilamina se obtiene como líquido ligeramente amarillo.

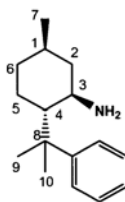
30 Observaciones:

La tensión de bornes durante la electrólisis se encuentra alta (hasta 20.6 V). Después de un tiempo en el cátodo se forma un depósito. Mientras que al comienzo solo se observa una pequeña evolución de gas en el cátodo, ésta se hace más fuerte con la formación de depósito.

35 Datos analíticos:

(-)-(1R,3R,4S)-8-Fenilmentilamina





$t_R^A = 20.20$  min

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  (ppm) = 0.75 (m, 1H, 2- $\text{H}_a$ ); 0.87 (d, 3H, 7-H,  $^3J_{7,1} = 6.5$  Hz); 0.91 - 0.95 (m, 1H, 5- $\text{H}_a$ ); 1.06 - 1.16 (m, 1H, 6- $\text{H}_a$ ); 1.22 (s, 3H, 10-H); 1.38 (s, 3H, 9-H); 1.40 - 1.41 (m, 1H, 1- $\text{H}_a$ ); 1.62 - 1.73 (m, 3H, 2- $\text{H}_e$ , 4- $\text{H}_a$ , 6- $\text{H}_e$ ); 1.79 - 1.85 (m, 1H, 5- $\text{H}_e$ ); 2.60 - 2.66 (m, 1H, 3- $\text{H}_a$ ); 7.13 - 7.17, 7.28 - 7.32, 7.37 - 7.40 (m, 5H, Ar-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 22.2 (C-7); 22.7 (C-9); 27.0 (C-5); 30.6 (C-10); 32.0 (C-1); 35.3 (C-6); 39.9 (C-8); 46.7 (C-2); 53.2 (C-3); 54.2 (C-4); 125.3 (CH-Ar); 128.3 (2XCH-Ar); 152.9 (C<sub>q</sub>-Ar).

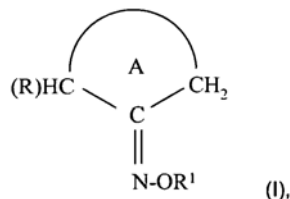
$^A$ : Aparato: GC2010 empresa Shimadzu, Japan.

10 Columna: columna capilar de cuarzo HP-5 Agilent, USA (longitud 30 m; diámetro interno: 0.25 mm; grosor de película de la fase estacionaria enlazada: 0.25  $\mu\text{m}$ ; gas soporte: hidrógeno; temperatura del inyector: 250°C; temperatura de detector: 300°C; presión preliminar de columnas: 106 kPa).

Programa: 50°(10°-80)(2°-100)(15°-270)5'.

## REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de una amina que contiene el paso de reducir catódicamente un derivado de oxima correspondiente de la fórmula general (I)



5 donde

R es alquilo de C<sub>1-6</sub> o alqueno de C<sub>2-6</sub>, que está sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que se compone de fenilo, O-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-6</sub>, N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, OH y NH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es H; alquilo de C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo de C<sub>1-6</sub> y

10 A representa un anillo hidrocarburo de 5, 6 ó 7 miembros el cual es saturado o tiene un enlace doble y en el cual opcionalmente se reemplaza al menos un grupo CH<sub>2</sub> por -O-, -S-, -NH-, -N=, o -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>) y el cual se sustituye opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupocompuesto de fenilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, O-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-6</sub>, N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, OH y NH<sub>2</sub>; y donde con respecto al carbono de anillo que tiene el sustituyente R el derivado de oxima presenta un exceso de la forma R o S de al menos 10 %.

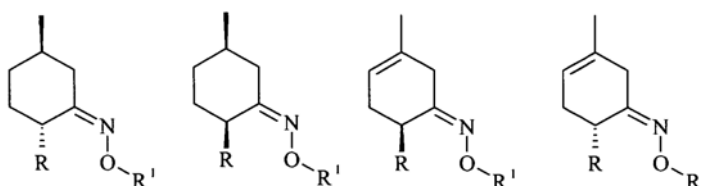
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque R es isopropilo, terc.-butilo o 2-fenil-2-propilo.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R<sup>1</sup> es hidrógeno.

4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A es un ciclohexano o ciclohexeno el cual está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos metilo.

20 5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque con respecto al carbono de anillo que tiene el sustituyente R, el derivado de oxima presenta un exceso de epímeros de al menos 98 %.

6. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el derivado de oxima se selecciona del grupo compuesto por



25 7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el producto obtenido es mentilamina, 8-metilmentilamina o 8-fenilmentilamina.

8. Método según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la reducción se efectúa en una celda de flujo dividida.

30 9. Método según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el cátólito contiene agua, al menos un alcohol o éter o mezclas de los mismos.

10. Método según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el ánólito contiene agua, al menos un alcohol o una mezcla de los mismos.