

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 946**

51 Int. Cl.:
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 217/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06840923 .4**
96 Fecha de presentación: **30.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1943211**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DIMETIL-(3-ARILBUTIL)-AMINA SUSTITUIDOS MEDIANTE CATÁLISIS HOMOGÉNEA.**

30 Prioridad:
02.11.2005 DE 102005052588

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2011

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**HELL, Wolfgang;
KEGEL, Markus;
BUSCHMANN, Helmut;
SPINDLER, Felix;
HELLER, Detlef y
DREXLER, Hans-Joachim**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 368 946 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).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos mediante catálisis homogénea.

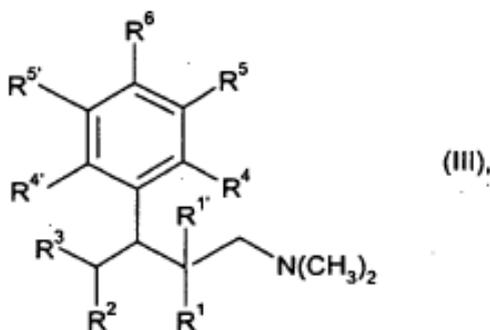
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos mediante hidrogenación catalítica homogénea de dimetil-(3-arilbut-3-enil)-aminas.

Los compuestos de dimetil-(3-arilbutil)-amina han demostrado ser principios activos farmacéuticos de excelente efecto analgésico y alta tolerancia, véase el documento EP-A1-0 693 475. En el documento WO 2005/000788 A1 se describe un procedimiento para su preparación en el que, en una primera etapa, primero se preparan los compuestos de dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina por eliminación del grupo hidroxilo terciario en los compuestos 4-
10 dimetilamino-2-arilbutan-2-ol. Después, en una segunda etapa, estos compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina se hidrogenan en presencia de catalizadores metálicos. En caso de una actividad suficiente, la hidrogenación heterogénea se desarrolla con un buen rendimiento. Como era de esperar, la estereoselectividad no es muy alta. De acuerdo con los ejemplos dados en el documento WO 2005/000788 A1, en caso de estar presentes dos átomos de C asimétricos adyacentes se puede obtener una proporción entre el diastereoisómero trans y el diastereoisómero cis de 2:1, como máximo 3:1; es decir, siempre a favor del diastereoisómero trans. Esta relación se establece por sí misma, depende esencialmente del sustrato y solo se puede influir en ella levemente mediante la selección de las condiciones de reacción.

En los documentos WO 01/49651 A2 y WO 2004/108658 A se describen otros procedimientos de hidrogenación catalítica heterogénea. Además, en el estado actual de la técnica se conocen procedimientos de hidrogenación catalítica homogénea (W.D. Libell y col., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110 (22): 7447-7455; EP 0 646 590 A1; EP 0 729 969 A1; EP 0 612 758 A1; EP 0 728 768 A2).

El objetivo de la presente invención es proponer un procedimiento mejorado y más flexible para la preparación de compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos. Se ha comprobado que los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina también se pueden hidrogenar en fase homogénea en presencia de catalizadores de hidrogenación solubles, obteniéndose un alto nivel de conversión y altos rendimientos. Además se ha comprobado que también se puede influir selectivamente en la estereoselectividad mediante la selección de ligandos quirales, consiguiendo rendimientos ópticos muy altos. También se ha comprobado que, con la selección de ligandos quirales, se puede obtener la configuración deseada cuando se parte de la misma dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituida.

30 El objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de un compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III,



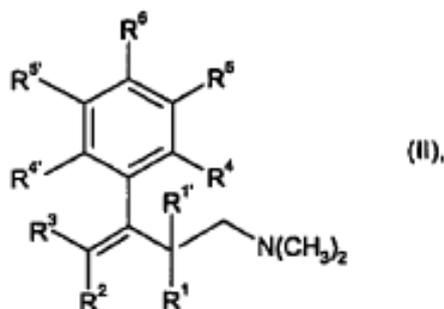
donde

R^1, R^1', R^2, R^3 significan en cada caso, independientemente entre sí, -H o - alquilo(C₁₋₅);

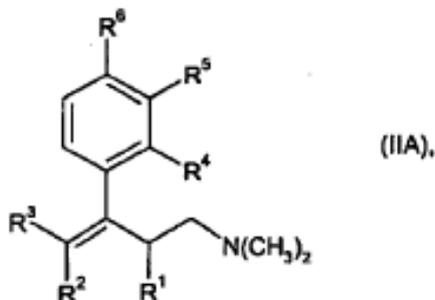
35 $R^4, R^4', R^5, R^5', R^6$, iguales o diferentes, representan en cada caso -H, -OH, -alquilo(C₁₋₄), -alquilo(C₁₋₄) parcialmente fluorado o perfluorado, -O-alquilo(C₁₋₄) parcialmente fluorado o perfluorado, -O-(CH₂)_n-fenilo, con n igual a 1, 2 o 3, F, Cl u OR⁸, o dos grupos adyacentes R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, R⁶ y R⁵ o R⁵ y R⁴ representan un grupo -OCH=CHO-, -CH=C(R⁹)-O-, -CH=C(R⁹)-S- o -CH=CH-C(OR¹⁰)=CH- como parte de un anillo, con la condición de que en cada caso los demás grupos R⁶, R⁵ y R⁴, R⁴, R⁵' y R⁶, R⁴, R⁵ y R⁴ o R⁴, R⁵ y R⁶ tengan el significado arriba indicado;

40 R⁸ significa -CO-alquilo(C₁₋₅), -PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, -CO-C₆H₄-R¹¹, -CO(O-alquilo(C₁₋₅)), -CO-CHR¹²-NHR¹³, -CO-NH-C₆H₃-(R¹⁴)₂ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo, sustituido o no sustituido;

- R^9 significa -H o -alquilo(C₁₋₄);
- R^{10} significa -H o -alquilo(C₁₋₃);
- R^{11} significa -OC(O)-alquilo(C₁₋₃) en posición *orto* o -CH₂-N-(R¹⁵)₂ en posición *meta* o *para*, siendo R¹⁵ en cada caso igual a -alquilo(C₁₋₄) o formando los dos grupos R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno puente, un grupo 4-morfolino;
- R^{12} y R^{13} , iguales o diferentes, representan en cada caso -H, -alquilo(C₁₋₆) o -cicloalquilo(C₃₋₈), o R^{12} y R^{13} juntos significan -(CH₂)₃₋₈ como parte de un anillo;
- R^{14} significa -H, -OH, -alquilo(C₁₋₇), -alquilo(C₁₋₇) parcialmente fluorado o perfluorado, -O-alquilo(C₁₋₇), -fenilo, -O-arilo, -F o -Cl, con la condición de que los grupos R^{14} sean iguales o diferentes;
- 10 en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, en caso dado en forma de una sal, de un solvato o en forma de una sal solvatada,
- 15 caracterizado porque se somete a reacción un compuesto dimetil-(3-arylbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II,



- donde los grupos R^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 y R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado, en cada caso en forma de racemato, de enantiómero puro, de mezcla de enantiómeros, en cualquier proporción de mezcla, de isómero Z o E o de mezcla de isómeros Z o E en cualquier proporción de mezcla, sales o solvatos,
- 20 en presencia de hidrógeno y una sal de rodio o un complejo de rodio soluble, como catalizador homogéneo, para obtener un compuesto de fórmula general III, presentando las sales de rodio o los complejos de rodio utilizados ligandos quirales con dos grupos fosfina secundarios (ligando disofina) como catalizador.
- El procedimiento según la invención es especialmente adecuado para hidrogenaciones asimétricas.
- Preferentemente, en el procedimiento según la invención se utilizan compuestos dimetil-(3-arylbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general IIA
- 25

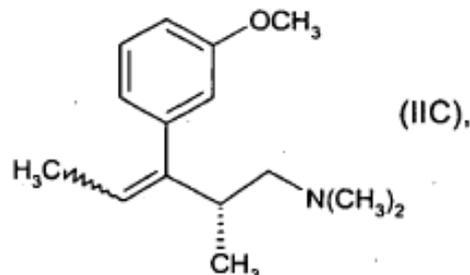
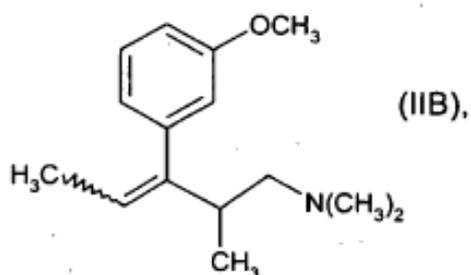


donde

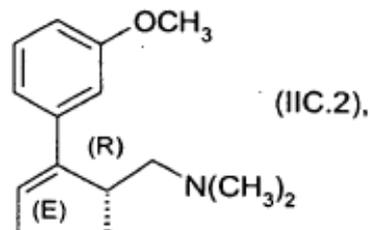
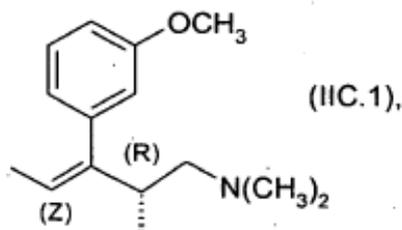
- R^1 es -alquilo(C₁₋₅);
- R^2 significa -H o -alquilo(C₁₋₅);

- R³ significa -H o -alquilo(C₁₋₅);
- R⁴ es -H, -OH, -alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), -O-bencilo, -CF₃, -O-CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;
- R⁵ es -H, -OH, -alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), -O-bencilo, -CHF₂, -CF₃, -O-CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;
- R⁶ es -H, -OH, -alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), -O-bencilo, -CF₃, -O-CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;
- 5 con la condición de que dos de los grupos R⁴, R⁵ o R⁶ sean -H, o R⁴ y R⁵ juntos signifiquen un grupo -CH=C(R⁹)-O- o -CH=C(R⁹)-S- como parte de un anillo, siendo R⁶ igual a -H, o R⁵ y R⁶ juntos signifiquen un grupo -CH=CH-C(OR¹⁰)=CH- como parte de un anillo, siendo R⁴ igual a -H;
- R⁸ significa -CO-alquilo(C₁₋₅), -PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, -CO-C₆H₄-R¹¹, -CO(O-alquilo(C₁₋₅)), -CO-CHR¹²-NHR¹³, -CO-NH-C₆H₃-(R¹⁴)₂ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo, sustituido o no sustituido;
- 10 R⁹ significa -H o alquilo(C₁₋₄);
- R¹⁰ significa -H o alquilo(C₁₋₃);
- R¹¹ significa -OC(O)-alquilo(C₁₋₃) en posición *orto* o -CH₂-N-(R¹⁵)₂ en posición *meta* o *para*, siendo R¹⁵ igual a -alquilo(C₁₋₄) o formando los dos grupos R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno puente, un grupo 4-morfolino;
- 15 R¹² y R¹³, iguales o diferentes, representan en cada caso -H, -alquilo(C₁₋₆) o -cicloalquilo(C₃₋₈), o R¹² y R¹³ juntos significan -(CH₂)₃₋₈ como parte de un anillo;
- R¹⁴ significa -H, -OH, -alquilo(C₁₋₇), -O-alquilo(C₁₋₇), -fenilo, -O-arilo, -CF₃, -Cl o -F, con la condición de que los dos grupos R¹⁴ sean iguales o diferentes.
- 20 De forma especialmente preferente, en el procedimiento según la invención se utilizan compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general IIA donde:
- R¹ es -alquilo(C₁₋₃);
- R² es -H o -alquilo(C₁₋₃);
- R³ es -H o -alquilo(C₁₋₃);
- R⁴ es -H, -OH, -Cl, -F u -OR⁸;
- 25 R⁵ es -H, -OH, -alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), -O-bencilo, -CHF₂, -CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;
- R⁶ es -H, -OH, O-alquilo(C₁₋₄), -O-bencilo, -CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;
- 30 con la condición de que dos de los grupos R⁴, R⁵ o R⁶ sean -H, o R⁴ y R⁵ juntos signifiquen un grupo -CH=C(R⁹)-O- o -CH=C(R⁹)-S- como parte de un anillo, con la condición de que R⁶ sea igual a -H, o R⁵ y R⁶ juntos signifiquen un grupo -CH=CH-C(OR¹⁰)=CH- como parte de un anillo, con la condición de que R⁴ sea igual a -H; y R⁸ a R¹⁰ tienen el significado arriba indicado.
- De forma totalmente preferente, en el procedimiento según la invención se utilizan compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general IIA donde:
- R¹ es -CH₃ o -C₃H₇;
- R² es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;
- 35 R³ es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;
- R⁴ es -H u -OH;
- R⁵ es -H, -OH, -OCH₃, -CHF₂ u -OR⁸;
- R⁶ es -H, -OH o -CF₃;
- 40 con la condición de que dos de los grupos R⁴, R⁵ o R⁶ sean -H, o R⁴ y R⁵ juntos signifiquen un grupo -CH=C(CH₃)-S- como parte de un anillo, siendo R⁶ igual a -H, o R⁵ y R⁶ juntos signifiquen un grupo -CH=CH-C(OH)=CH- como parte de un anillo, siendo R⁴ igual a -H; R⁸ es -CO-C₆H₄-R'' y R''-OC(O)-alquilo(C₁₋₃) en posición *orto*.

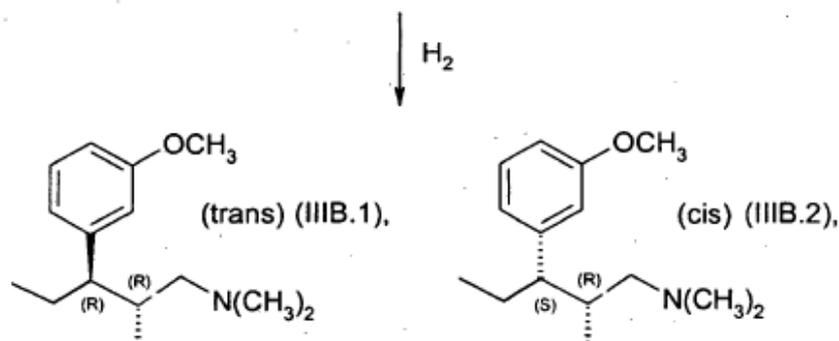
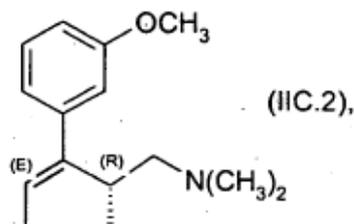
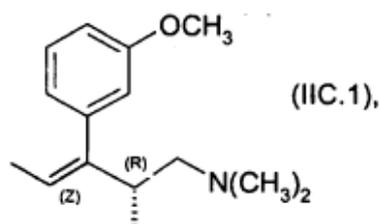
De forma totalmente preferente, en el procedimiento según la invención se utilizan compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general IIA donde R^1 y R^3 representan en cada caso $-CH_3$, R^5 es $-OCH_3$ y los demás grupos representan un átomo de hidrógeno, correspondientemente a la siguiente fórmula IIB, o al enantiómero 2R de fórmula IIC



De forma completamente preferente se utiliza el compuesto de fórmula IIC, esto es 3-[(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina, en forma de sus isómeros cis o trans, a saber (E)-(2R)-3-[(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina según la fórmula IIC.2 y de forma particularmente preferente (Z)-(2R)-3-[(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina según la fórmula IIC.1, o sus mezclas con una proporción preponderante del isómero Z:



Mediante el procedimiento según la invención, a partir de mezclas, preferentemente a partir de uno de los enantiómeros aislados, y seleccionando ligandos quirales correspondientemente adecuados para el catalizador homogéneo, es posible producir de forma en gran medida estereoselectiva uno de los dos diastereoisómeros de fórmulas III.C1 o III.C2:



Por consiguiente, en el procedimiento según la invención: preferentemente se utiliza (Z)-(2R)-3-[(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina según la fórmula IIB.1 y preferentemente se prepara de forma preponderante el diastereoisómero (2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina de fórmula III.B.1.

Lo primero significa que la mezcla de la etapa previa se procesa de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas (y descritos brevemente más abajo) para preparar el isómero Z para la hidrogenación.

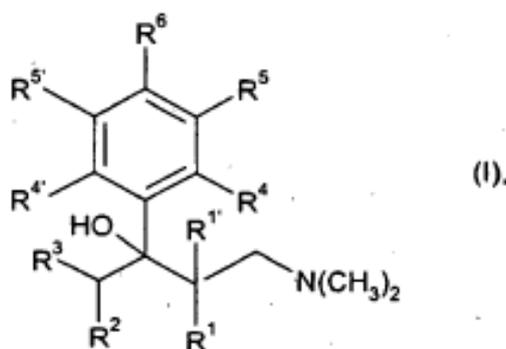
Lo segundo significa que, mediante la selección correspondiente del catalizador quiral, se obtiene el diastereoisómero (2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina, es decir, la forma trans.

- 5 Se puede definir el alto grado de estereoselectividad en función de que la hidrogenación da como resultado un producto con un exceso enantiomérico (“enantiomeric excess”, abreviado “ee”), o una relación diastereoisomérica (“diastereomeric ratio”), abreviado “d.r.”. El exceso enantiomérico se define como la relación (%R - %S) / (%R + %S), representando %R la proporción porcentual de la forma R y %S la proporción porcentual de la forma S en un centro de quiralidad. Dado que los compuestos de fórmulas IIB.1 y IIB.2 en el átomo C2
10 presentan la forma R, después de la hidrogenación el centro ahora quiral en el átomo C3 puede estar presente también en la forma R o en la forma S. Por consiguiente, pueden existir dos diastereoisómeros, a saber: la forma (2R,3R) o forma trans y la forma (2R,3S) o forma cis. En adelante se habla en general de la forma trans o la cis para simplificar, haciendo referencia a los diastereoisómeros correspondientes anteriormente indicados.

- 15 Mediante el procedimiento según la invención, la hidrogenación se puede llevar a cabo a partir de una mezcla de compuestos de fórmulas IIC.1 y IIC.2 y, no obstante, obtener un exceso diastereoisomérico de la forma trans o de la forma cis. Sin embargo, para optimizar el procedimiento, resulta ventajoso partir del isómero Z aislado o del isómero E aislado, ya que el aislamiento de uno de los isómeros permite además la eliminación de subproductos.

- 20 En el marco de la presente invención preferentemente se parte del isómero Z como educto. Con la selección de un catalizador correspondiente, a partir del isómero Z se puede lograr una relación selectiva a elección a favor de la forma cis o de la forma trans del producto. Una alta selectividad se define como una relación superior o igual a 70:30, preferentemente superior o igual a 75:25, de forma especialmente preferente superior o igual a 80:20, de forma particularmente preferente superior o igual a 85:15, de forma totalmente preferente superior o igual a 90:10, a favor de la forma cis o trans deseada.

- 25 Los compuestos de partida para el procedimiento según la invención en forma de compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmulas generales II, IIA, IIB y IIC se pueden obtener, por ejemplo, mediante deshidratación de los compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general I,



- 30 La deshidratación puede llevarse a cabo mediante ácidos o preferentemente también de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2005/000788 A1. Los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmulas generales II, IIA, IIB y IIC se pueden encontrar en forma de mezcla de sus estereoisómeros. Éstos se pueden separar entre sí mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

- 35 La reacción de los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmulas generales II, IIA, IIB y IIC para obtener los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos de fórmula general III también conduce, en caso dado, a una mezcla de diferentes estereoisómeros, los cuales se pueden separar entre sí mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y también procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente los enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas mediante HPLC en fase estacionaria quiral o mediante cristalización con ácidos
40 quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmulas generales II, IIA y IIB se pueden utilizar en el procedimiento según la invención, en cada caso, en forma de sus bases, en forma de sus ácidos o también en cada caso en forma de sus sales o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes, preferentemente

hidratos. Evidentemente también se pueden utilizar en cada caso mezclas de dos o más de los compuestos arriba mencionados.

5 Cuando un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmulas generales II, IIA, IIB y IIC se somete a reacción en forma de sal de acuerdo con el procedimiento según la invención, ésta se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en cloruro, bromuro, sulfato, sulfonato, fosfato, tartrato, embonato, formiato, acetato, propionato, benzoato, oxalato, succinato, citrato, glutamato, fumarato, aspartato, glutarato, estearato, butirato, malonato, lactato, mesilato, sacarinato y ciclamato, y de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en cloruro, sulfato, sacarinato, teoclato y embonato.

10 Normalmente, las sales se encuentran en forma de la sal de adición de ácido correspondiente, por ejemplo en forma de clorhidrato.

15 Cuando los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmulas generales II, IIA, IIB y IIC o los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos de fórmula general III se obtienen mediante el procedimiento según la invención en forma de sus bases, éstas se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente en una de las sales arriba mencionadas, de acuerdo con procedimientos usuales conocidos por los especialistas.

Para el procedimiento según la invención de hidrogenación de los compuestos arriba descritos de fórmulas generales II, IIA, IIB y IIC con hidrógeno mediante catálisis homogénea son especialmente adecuados los complejos metálicos de rodio con ligandos difosfina.

20 Se sabe poco sobre la catálisis homogénea de las aminas homoalílicas de fórmula general II. Por ello, resulta sorprendente que se puedan lograr excelentes niveles de conversión, rendimientos y rendimientos ópticos muy altos de los estereoisómeros deseados, en particular cuando se utilizan complejos de rodio. Para ello puede resultar ventajoso partir de eductos estereoquímicamente puros con una alta pureza química. No obstante, en caso dado también se pueden utilizar mezclas no preparadas que presentan igualmente isómeros Z y E.

25 Como ligandos difosfina entran en consideración, por ejemplo, difosfinas y análogos, tal como se pueden encontrar por ejemplo en los compendios actuales, entre otros en a) H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis. VCH Weinheim, 1993, Vol. 2, página 3 y siguientes; b) R. Noyori y col. en Catalytic Asymmetric Synthesis Second Edition (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000, página 1 y siguientes; c) E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I-III, Springer Berlín, 1999, y las referencias indicadas en los mismos.

30 En general son posibles estructuras no quirales y quirales de tipo fosfina secundaria-esqueleto-fosfina secundaria. Ambos grupos fosfina secundarios están unidos preferentemente a un esqueleto de tal modo que en el complejo metálico se forma, junto con el átomo metálico, un anillo de 5 a 10 miembros, preferentemente de 5 a 8 miembros. Los dos grupos fosfina secundarios están unidos en posiciones terminales en los átomos de C de una cadena C₂-C₈, preferentemente C₂-C₆ y de forma especialmente preferente C₂-C₄, pudiendo sustituirse algunos de los átomos de C de la cadena por los heteroátomos O, S, NH y/o N-alquilo(C₁-C₄) y pudiendo la cadena de carbonos formar parte de un anillo monocíclico o policíclico. El esqueleto puede incluir de 2 a 30, preferentemente de 2 a 20 átomos de C y en caso dado adicionalmente de 2 a 4 heteroátomos. El esqueleto puede estar sustituido o no, por ejemplo con alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), cicloalquilo(C₄-C₈), fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi, feniltio, benciltio, halógeno (preferentemente F, Cl, Br), OH, tri(alquil(C₁-C₆))silo, amino secundario, -CO₂H, -SO₃H, -CO₂R', -SO₃R'; -O-C(O)-R', -NH-C(O)R', -O-SO₃-R', y -NH-SO₃R', siendo R' alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₄-C₈), fenilo o bencilo. El esqueleto puede consistir en grupos alcanos bivalentes, heteroalcanos, alquenos, cicloalcanos, cicloalquenos, heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, bicicloalcanos, bicicloheteroalcanos, espirobis cicloalcanos, espiro-bis-cicloheteroalcanos, arilenos, heteroarilenos, bis-arilenos, bis-heteroarilenos, metalocenos, por ejemplo ferrocenos, pudiendo estar unidos uno o los dos grupos fosfina a través de un grupo metileno, alquilideno(C₁-C₁₂), fenileno o -CR''R*-fenileno en el anillo ciclopentadienilo de un metaloceno. R'' y R* son, independientemente entre sí, por ejemplo alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o fenilo. Los enlaces libres se encuentran en uno o en los dos anillos ciclopentadienilo. En los esqueletos cíclicos, los enlaces libres se encuentran preferentemente en las posiciones 1,2 y en las posiciones 6,6' del 1,1'-bisarileno.

50 Los grupos fosfina secundarios también pueden estar unidos a los átomos de C del esqueleto mediante un átomo de oxígeno (en cuyo caso se trata de fosfinitas).

La quiralidad de los ligandos difosfina se puede basar en una isomería plana (ferrocenos), atropisomería, deberse a la presencia de átomos de C y/o de P asimétricos o combinaciones de éstos.

55 Como ejemplos de esqueletos de atropisómeros se mencionan 1,1'-bisarilos y 1,1'-bis-heteroarilos (bisarilos como por ejemplo bifenilo, binaftilo o bistiofenilo) con grupos fosfina secundarios unidos en las posiciones 2,2' y en caso dado otros sustituyentes, en particular en las posiciones 6 o en 6,6'. Algunos nombres comunes de estos

ligandos son Binap, Biphemp, Biphep y Solphos. También se conocen biciclopentanos como esqueleto básico, que se pueden adquirir comercialmente bajo la denominación común Bicp.

5 Los esqueletos con quiralidad plana son, por ejemplo, aquellos basados en ferrocenos con dos grupos fosfina secundarios unidos directamente en cada caso en uno de los anillos ciclopentadienilo o en un anillo ciclopentadienilo en posición 1,2, y en caso dado sustituyentes quirales en uno o en los dos anillos ciclopentadienilo. Otro ejemplo consiste en los ferrocenos que tienen unidos en la posición 1,2 del anillo ciclopentadienilo un grupo fosfina secundario y otro grupo fosfina secundario por un átomo de C asimétrico. Otro ejemplo consiste en ferrocenos que tienen unidos en la posición 1,2 del anillo ciclopentadienilo un grupo fosfina secundario por un átomo de C asimétrico y un segundo grupo fosfina secundario por un 1,2-fenileno. Algunos nombres comunes de estos ligandos son Josiphos, Walphos, Taniaphos, Mandyphos y Ferriphos.

10 También se conocen difosfinas con anillos-P quirales, que están sustituidos especialmente en una o en las dos posiciones α por el átomo de P, por ejemplo fosfolanos y fosfoetanos. Estos grupos fosfina secundarios pueden estar unidos en la posición 1,2 de benceno, naftaleno, tiofeno, benzotiofeno, etano y ferroceno. Algunos nombres comunes conocidos son Rophos, Butiphane y Kephos.

15 Esqueletos con átomos de C asimétricos son, por ejemplo, sistemas de anillo de cadena abierta con grupos fosfina secundarios unidos en las posiciones 1,2, 1,3 o 1,4, sistemas anillo bicíclicos alifáticos con grupos fosfina secundarios unidos en las posiciones 1,2, o anillos de cinco miembros cíclicos o heterocíclicos con grupos fosfina secundarios unidos en las posiciones 3,4, en caso dado mediante un grupo metileno. También se conocen anillos de cinco miembros con un grupo fosfina secundario unido en posición 4 y un grupo fosfinmetilo secundario unido en posición 2. Algunos nombres comunes de estos ligandos son Diop, Bppm, Bzppm, Depyphos, Norphos y Propfos.

Difosfinas con átomos de P quirales son, por ejemplo, 1,2-bis(fosfina secundaria)etano con diferentes sustituyentes en los grupos fosfina. Un compuesto conocido de este tipo se puede obtener bajo el nombre común Dipamp.

25 Los grupos fosfina secundarios pueden incluir grupos hidrocarburo iguales o diferentes como sustituyentes y los dos grupos fosfina secundarios de las difosfinas pueden ser iguales o diferentes. Con frecuencia se pueden obtener buenos resultados cuando los grupos fosfina secundarios no son iguales sino diferentes.

30 Los grupos hidrocarburo pueden estar sustituidos o no y/o contener heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en O, S, -N= o N(alquilo(C₁-C₄)). Pueden contener de 1 a 22, preferentemente de 1 a 12 y de forma especialmente preferente de 1 a 8 átomos de C.

35 Una fosfina secundaria preferente es aquella en la que el grupo fosfina incluye dos grupos iguales o diferentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C₁-C₁₂) lineal o ramificado, cicloalquilo(C₅-C₁₂) o cicloalquil(C₅-C₁₂)-CH₂-, no sustituido o sustituido con alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆); fenilo, naftilo, furilo o bencilo; o fenilo o bencilo sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), trifluorometoxi, (C₆H₅)₃Si, (alquil(C₁-C₁₂))₃Si, o amino secundario.

40 Algunos ejemplos para los sustituyentes de P como alquilo que contiene preferentemente de 1 a 6 átomos de C son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo e isómeros de pentilo y hexilo. Algunos ejemplos para sustituyentes P como cicloalquilo, en caso dado sustituido con alquilo, son ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo y dimetilciclohexilo. Algunos ejemplos para sustituyentes P como fenilo y bencilo sustituidos con alquilo y alcoxi son metilfenilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, metilbencilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, trifluorometilfenilo, bis-trifluorometilfenilo, tris-trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, bis-trifluorometoxifenilo, fluorofenilo, clorofenilo y 3,5-dimetil-4-metoxifenilo.

45 Algunos grupos fosfina secundarios preferentes son aquellos que presentan grupos iguales o diferentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C₁-C₆), ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), bencilo y en especial fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), fluoroalquilo(C₁-C₄) o fluoroalcoxi(C₁-C₄), F y Cl.

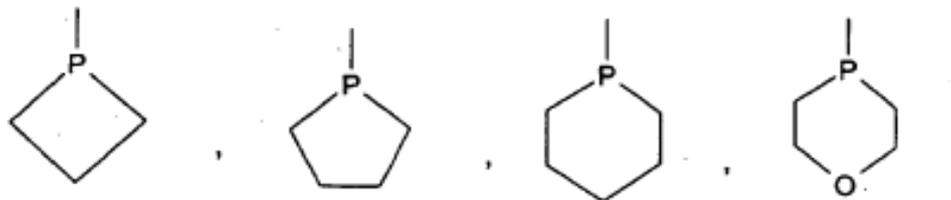
50 El grupo fosfina secundario corresponde preferentemente a la fórmula -PR₁₆R₁₇, donde R₁₆ y R₁₇ representan, independientemente entre sí, un grupo hidrocarburo de 1 a 18 átomos de C, no sustituido o sustituido con alquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), trifluorometoxi, (alquil(C₁-C₄))₂amino, (C₆H₅)₃Si, (alquil(C₁-C₁₂))₃Si, halógeno y/o contiene heteroátomos O.

55 Preferentemente, R₁₆ y R₁₇ son grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), furilo, bencilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), y en particular fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres F, Cl, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), fluoroalquilo(C₁-C₄) o fluoroalcoxi(C₁-C₄).

De forma especialmente preferente, R_{16} y R_{17} son grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C_1-C_6), ciclopentilo, ciclohexilo, furilo y fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres F, Cl, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) y/o fluoroalquilo(C_1-C_4).

Cuando R_{16} y R_{17} son diferentes en el grupo $-PR_{16}R_{17}$, entonces existen ligandos que además son P-quirales.

- 5 El grupo fosfina secundario puede consistir en una fosfina secundaria cíclica, por ejemplo de fórmulas



no sustituido o sustituido, de forma simple o múltiple, con alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_4-C_8), alcoxi(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_4)alquilo(C_1-C_4), fenilo, alquil(C_1-C_4)fenilo o alcoxi(C_1-C_4)fenilo, bencilo, alquil(C_1-C_4)bencilo o alcoxi(C_1-C_4)bencilo, benciloxi, alquil(C_1-C_4)benciloxi o alcoxi(C_1-C_4)benciloxi, o alquiliden(C_1-C_4)dioxilo.

- 10 Los sustituyentes pueden estar unidos al átomo de P en una o en las dos posiciones α . En el caso de sustituyentes en una o en las dos posiciones α , se trata preferentemente de alquilo(C_1-C_4) o bencilo, por ejemplo metilo, etilo, n- o i-propilo, bencilo o $-CH_2-O-$ alquilo(C_1-C_4) o $-CH_2-O-$ arilo(C_6-C_{10}).

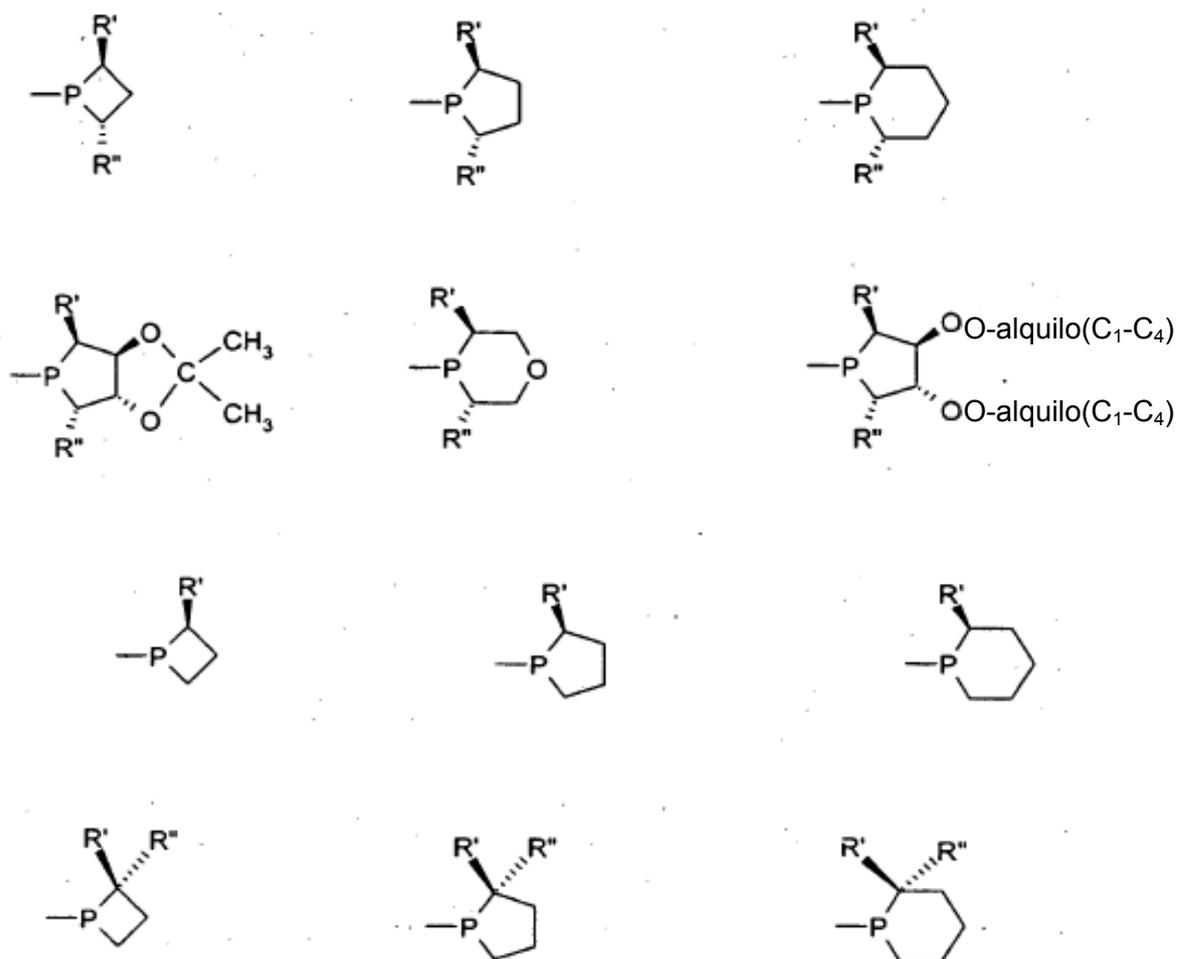
En caso de sustituyentes en posiciones β, γ , se puede tratar por ejemplo de alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), bencilox, u $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(\text{alquil}(C_1-C_4))-O-$ y $-O-C(\text{alquil}(C_1-C_4))_2-O-$. Algunos ejemplos son metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-O-CH(\text{metil})-O-$ y $-O-C(\text{metil})_2-O-$.

- 15

Dependiendo del tipo de sustitución y del número de sustituyentes, los grupos fosfina cíclicos pueden ser C-quirales, P-quirales o C- y P-quirales.

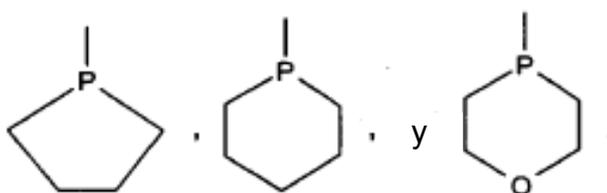
En dos átomos de C adyacentes de los grupos de las fórmulas arriba mostradas pueden estar unidos por condensación anillos alifáticos de 5 o 6 miembros o benceno.

- 20 El fosfino secundario cíclico puede corresponder por ejemplo a las siguientes fórmulas (sólo se indica uno de los diastereoisómeros posibles),



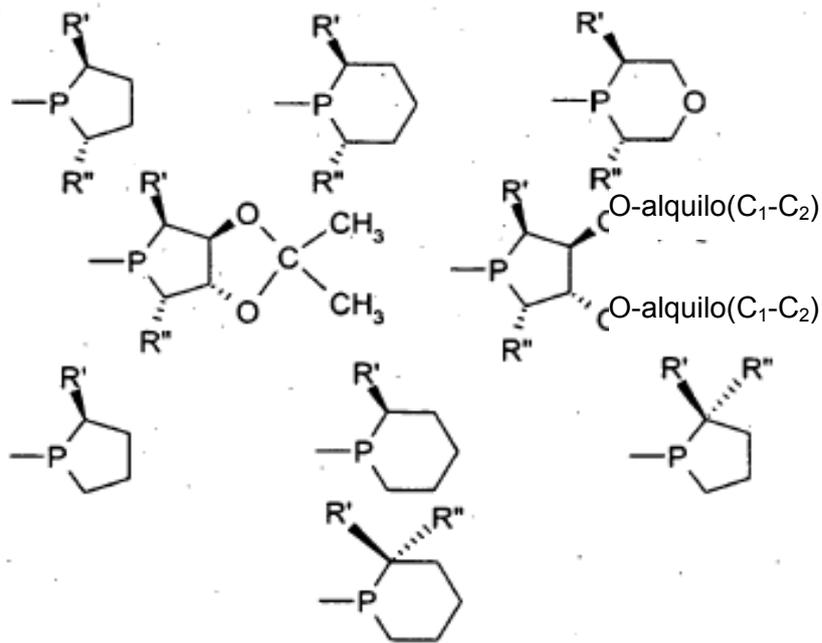
donde los grupos R' y R'' representan alquilo(C₁-C₄), por ejemplo metilo, etilo, n- o i-propilo, bencilo, o -CH₂-O-alquilo(C₁-C₄) o -CH₂-O-arilo(C₆-C₁₀), siendo R' y R'' iguales o diferentes entre sí.

- 5 Preferentemente, los dos grupos fosfino secundarios -PR₁₆R₁₇ en las difosfinas significan, independientemente entre sí, una fosfina secundaria no cíclica seleccionada de entre el grupo consistente en -P(alquilo(C₁-C₆))₂, -P(cicloalquilo(C₅-C₈))₂, -P(bicicloalquilo(C₇-C₈))₂, -P(o-furilo)₂, -P(C₆H₅)₂, -P[2-(alquil(C₁-C₆))C₆H₄]₂, -P[3-(alquil(C₁-C₆))C₆H₄]₂, -P[4-(alquil(C₁-C₆))C₆H₄]₂, -P[2-(alcoxi(C₁-C₆))C₆H₄]₂, -P[3-(alcoxi(C₁-C₆))C₆H₄]₂, -P[4-(alcoxi(C₁-C₆))C₆H₄]₂, -P[2-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[4-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3,5-bis(trifluorometil)C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(alquil(C₁-C₆))₂C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(alcoxi(C₁-C₆))₂C₆H₃]₂, y -P[3,5-bis(alquil(C₁-C₆))₂-4-(alcoxi(C₁-C₆))C₆H₂]₂, o una fosfina cíclica seleccionada de entre el grupo consistente en
- 10



no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), fenilo, bencilo, benciloxi o alquiliden(C₁-C₄)dioxilo.

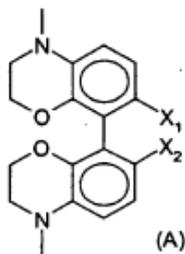
- 15 Algunos ejemplos específicos son: -P(CH₃)₂, -P(i-C₃H₇)₂, -P(n-C₄H₉)₂, -P(i-C₄H₉)₂, -P(t-C₄H₉)₂, -P(C₅H₉), -P(C₆H₁₁)₂, -P(norbornilo)₂, -P(o-furilo)₂, -P(C₆H₅)₂, P[2-(metil)C₆H₄]₂, P[3-(metil)C₆H₄]₂, -P[4-(metil)C₆H₄]₂, -P[2-(metoxi)C₆H₄]₂, -P[3-(metoxi)C₆H₄]₂, -P[4-(metoxi)C₆H₄]₂, -P[3-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[4-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3,5-bis(trifluorometil)-C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(metil)₂C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(metoxi)₂C₆H₃]₂, y -P[3,5-bis(metil)₂-4-(metoxi)C₆H₂]₂, y aquellos de fórmulas



donde R' representa metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, metoximetilo, etoximetilo o benciloximetilo y R'' tiene independientemente el mismo significado que R'.

Algunos ligandos difosfina preferentes se seleccionan entre los correspondientes a las fórmulas:

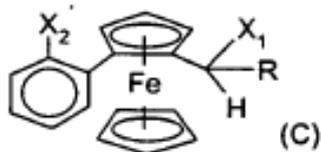
5 A. Ligandos de fórmula general:



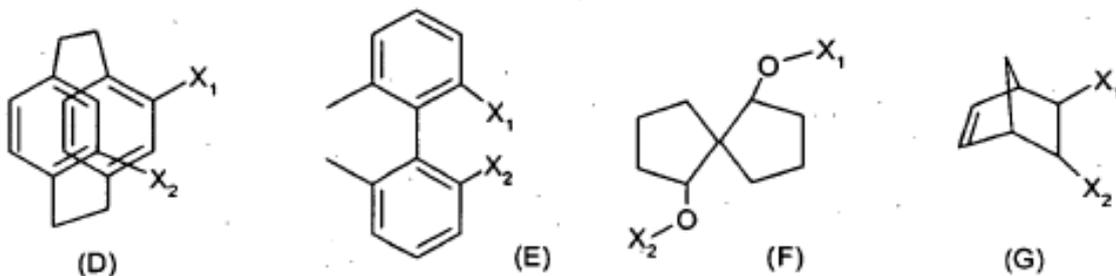
B. Ligandos de fórmula general:



C. Ligandos de fórmula general:



D-G. Ligandos de fórmulas generales:



En los ligandos de fórmulas generales A a G, X₁ y X₂ representan grupos fosfina secundarios unidos con P, incluyendo las configuraciones y preferencias.

5 Un ligando totalmente preferente de fórmula general A tiene como grupos X₁ y X₂, en cada caso, un grupo difenilfosfina no sustituido.

Un ligando totalmente preferente de fórmula general B tiene como grupo X₁ un grupo di-(2-furil)fosfina, como X₂ un grupo dixililfosfina y como R un grupo metilo.

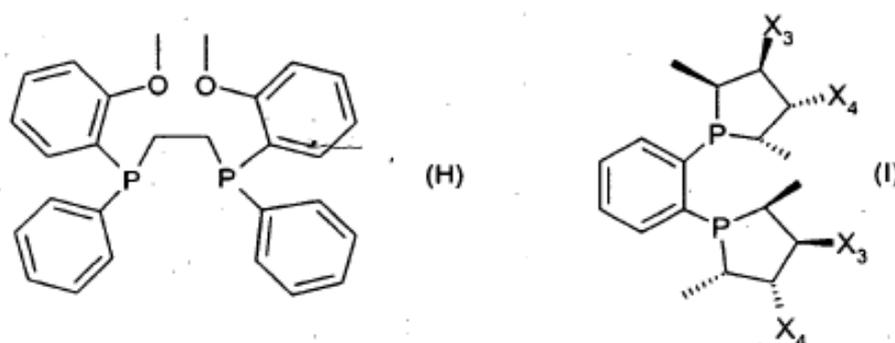
Un ligando totalmente preferente de fórmula general C tiene como grupo X₁ un grupo dixililfosfina, como X₂ también un grupo dixililfosfina y como R un grupo metilo.

10 Algunos ligandos especialmente preferentes de fórmulas generales D, F y G tienen como grupos X₁ y X₂, en cada caso, un grupo difenilfosfina no sustituido.

Un ligando totalmente preferente de fórmula general E tiene como grupo X₁ un grupo dixililfosfina y como X₂ un grupo diciclohexilfosfina.

15 En las fórmulas generales B y C, R representa los grupos posibles según alquilo(C₁-C₄), preferentemente metilo, arilo(C₆-C₁₀), preferentemente fenilo, o aralquilo(C₇-C₁₂), preferentemente bencilo.

Otros ligandos preferentes son los correspondientes a las fórmulas generales H e I:

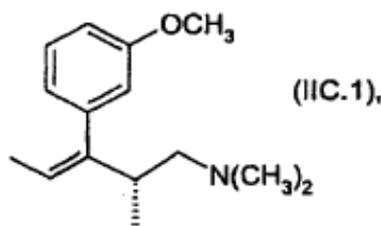


donde X₃ y X₄ significan, independientemente entre sí, H, OH, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), benciloxi, -CH-(alquilo(C₁-C₄))- o -CH(fenilo)-, preferentemente -OH en cada caso.

20 Finalmente, en general son preferentes los ligandos difosfina que permitan lograr una relación diastereoisomérica a favor de la forma trans o la forma cis superior o igual a 70:30, preferentemente superior o igual a 75:25, de forma especialmente preferente superior o igual a 80:20, de forma particularmente preferente superior o igual a 85:15, de forma totalmente preferente superior o igual a 90:10.

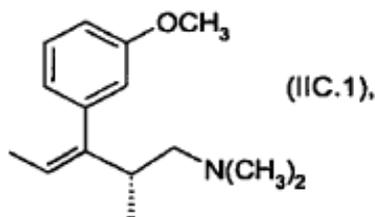
Algunas formas de realización totalmente preferentes del procedimiento según la invención son:

25 a) Procedimientos caracterizados porque se utiliza un compuesto de fórmula IIC.1



el ligando difosfina se elige entre los compuestos de fórmulas A a F y, como compuesto de fórmula III, se obtiene preponderantemente el diastereoisómero (2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina, siendo la relación diastereoisomérica (2R,3R):(2S,3R) superior o igual a 75:25.

- 5 b) Procedimientos caracterizados porque se utiliza un compuesto de fórmula IIC.1



el ligando difosfina se elige entre los compuestos de fórmulas G, H o I según la reivindicación 11 y, como compuesto de fórmula III, se obtiene preponderantemente el diastereoisómero (2S,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina, siendo la relación diastereoisomérica (2S,3R):(2R,3R) superior o igual a 75:25.

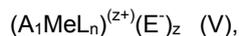
10

Las difosfinas disecundarias, incluyendo las configuraciones y preferencias, son ligandos para complejos metálicos de rodio que representan excelentes catalizadores o precursores de catalizadores para la hidrogenación asimétrica de los compuestos orgánicos insaturados, proquirales o quirales, de fórmula general II.

15

Dependiendo del número de oxidación y del número de coordinación del rodio, los complejos metálicos pueden contener otros ligandos y/o aniones. También se puede tratar de complejos metálicos catiónicos. Estos complejos metálicos análogos y su preparación ya han sido descritos en múltiples ocasiones en la literatura.

Los complejos metálicos pueden corresponder por ejemplo a las fórmulas generales IV y V



20

donde A_1 representa un ligando difosfina, incluyendo las configuraciones y preferencias, en particular de fórmulas A a I; L representa un ligando monodentado aniónico o no iónico, iguales o diferentes, o ambos L representan ligandos bidentados aniónicos o no iónicos, iguales o diferentes; n es 2, 3 o 4 cuando L es un ligando monodentado o n es 1 o 2 cuando L es un ligando bidentado; z representa 1, 2 o 3; Me significa rodio (Rh), presentando el metal los grados de oxidación 0, 1, 2, 3 o 4; E es el anión de un oxácido o ácido complejo; y los ligandos aniónicos compensan la carga de los grados de oxidación 1, 2, 3 o 4 del metal.

25

Los ligandos monodentados no iónicos se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo de olefinas (por ejemplo etileno, propileno), alilos (alilo, 2-metalilo), disolventes solvatantes (nitrilos, éteres lineales o cíclicos, en caso dado N-alquilamidas y lactamas, aminas, fosfinas, alcoholes, ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de ácidos sulfónicos), monóxido de nitrógeno y monóxido de carbono.

30

Los ligandos monodentados aniónicos se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo consistente en haluros (F, Cl, Br, I), pseudohaluros (cianuro, cianato, isocianato) y aniones de ácidos carboxílicos, sulfónicos y fosfónicos (carbonato, formiato, acetato, propionato, metilsulfonato, trifluosometilsulfonato, fenilsulfonato, tosilato).

35

Los ligandos bidentados no iónicos se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo de diolefinas lineales o cíclicas (por ejemplo hexadieno, ciclooctadieno, norbornadieno), dinitrilos (malodinitrilo), diamidas de ácidos carboxílicos, en caso dado N-alquiladas, diaminas, difosfinas, dioles, acetonilacetatos, diésteres de ácidos dicarboxílicos y diésteres de ácidos disulfónicos.

Los ligandos bidentados aniónicos se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo de aniones de ácidos dicarboxílicos, ácidos disulfónicos y ácidos difosfónicos (por ejemplo de los ácidos oxálico, malónico, succínico, maleico, metilendisulfónico y metilendifosfónico).

- 5 También son preferentes los complejos metálicos en los que E representa $-\text{Cl}^-$, $-\text{Br}^-$, $-\text{I}^-$, ClO_4^- , CF_3SO_3^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , $\text{B}(\text{fenilo})_4^-$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, $\text{B}(3,5\text{-bistrifluorometil-fenilo})_4^-$, PF_6^- , SbCl_6^- , AsF_6^- o SbF_6^- .

Algunos complejos metálicos particularmente preferentes corresponden a las fórmulas VI y VII,



- 10 donde A_1 representa un ligando difosfina, incluyendo las configuraciones y preferencias, en particular de fórmulas A a I; Me_1 significa rodio (Rh); Y representa dos olefinas o un dieno; Z significa Cl, Br o I; y E_1^- representa un anión de un oxácido o ácido complejo.

- 15 Cuando Y es una olefina, se puede tratar de olefinas ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$), preferentemente ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y de forma especialmente preferente ($\text{C}_2\text{-C}_4$). Como ejemplos se mencionan propeno, 1-buteno y especialmente etileno. El dieno puede contener de 5 a 12, preferentemente de 5 a 8 átomos de C, y se puede tratar de dienos de cadena abierta, cíclicos o policíclicos. Los dos grupos olefina del dieno están unidos preferentemente a través de uno o dos grupos CH_2 . Como ejemplos se mencionan: 1,3-pentadieno, ciclopentadieno, 1,5-hexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,4- o 1,5-heptadieno, 1,4- o 1,5-cicloheptadieno, 1,4- o 1,5-octadieno, 1,4- o 1,5-ciclooctadieno y norbornadieno.

Preferentemente Y representa dos etilenos o 1,5-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno.

- 20 En la fórmula VI, Z representa preferentemente Cl o Br. Como ejemplos de E_1^- se mencionan ClO_4^- , CF_3SO_3^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , $\text{B}(\text{fenilo})_4^-$, PF_6^- , SbCl_6^- , AsF_6^- o SbF_6^- .

En la literatura indicada más abajo y la literatura citada a su vez en la misma se describen complejos de este tipo:

D. J. Ager, S. A. Laneman, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 1997, 3327 - 3355;

- 25 T. Ohkuma, R. Noyori en *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlín, 1999, 199-246;

J. M. Brown en *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlín, 1999, 122-182;

T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2ª Edición (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH New York, 2000, 1-110;

- 30 N. Zanetti y col., *Organometallics* 15, 1996, 860.

Los complejos metálicos se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* I a III, Editorial Springer, Berlín, 1999, y la literatura citada en dicho documento).

- 35 El procedimiento según la invención se puede llevar a cabo conforme a las condiciones usuales del estado actual de la técnica en lo que respecta a los parámetros de procedimiento para la hidrogenación, es decir, bajo las condiciones correspondientes de presión, temperatura, disolventes y cantidades.

Los parámetros más importantes se resumen de la siguiente manera:

- 40 El procedimiento según la invención se puede llevar a cabo a baja o alta temperatura, por ejemplo a temperaturas de -20 a 150°C , preferentemente de -10 a 100°C y de forma especialmente preferente de 10 a 80°C . Por regla general, los rendimientos ópticos son mejores a las temperaturas más bajas que a las temperaturas más altas.

El procedimiento según la invención se puede llevar a cabo a presión normal o sobrepresión. La presión puede ser por ejemplo de 10^5 a 2×10^7 Pa (pascales). Las hidrogenaciones se llevan a cabo preferentemente bajo sobrepresión.

Los catalizadores se utilizan preferentemente en cantidades del 0,0001 al 10 mol%, de forma especialmente preferente del 0,0001 al 5 mol% y de forma particularmente preferente del 0,001 al 2 mol%, con respecto al compuesto a hidrogenar.

5 La preparación de los ligandos y catalizadores y la hidrogenación se pueden llevar a cabo en ausencia o en presencia de un disolvente inerte, pudiendo utilizarse un disolvente o una mezcla de disolventes. Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos (pentano, hexano, petróleo ligero, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados alifáticos (cloruro de metileno, cloroformo, di- y tetracloroetano), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo), éteres (dietil éter, dibutil éter, t-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dietilenglicol monometil o monoetil éter), cetonas (acetona, metil isobutil cetona), ésteres de ácido carboxílico y lactonas (acetato de etilo o acetato de metilo, valerolactona), lactamas N-sustituidas (N-metilpirrolidona), amidas de ácido carboxílico (dimetilacetamida, dimetilformamida), ureas acíclicas (dimetilmidazolona), y sulfóxidos y sulfonas (sulfóxido de dimetilo, dimetilsulfona, sulfóxido de tetrametileno, tetrametilsulfona), y alcoholes (metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, trifluoroetanol) y agua. Los disolventes se pueden utilizar por separado o en forma de mezcla de al menos dos de ellos.

Puede resultar ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de haluros metálicos o de amonio solubles en la mezcla de reacción, por ejemplo cloruros, bromuros o yoduros de metales alcalinos o haluros de amonio cuaternarios, por ejemplo yoduro de tetrabutilamonio.

20 Puede resultar especialmente conveniente, por ejemplo cuando el sustrato se utiliza en forma de base libre, llevar a cabo la hidrogenación en presencia de ácidos, por ejemplo ácidos orgánicos como ácidos sulfónicos (ácido metanosulfónico, ácido trifluorometánico), ácidos carboxílicos (ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico), ácidos fosfónicos (ácido metanofosfónico), ácidos inorgánicos hidrácidos con halógenos (HCl, HBr, HI), ácido sulfúrico, ácido fosforoso, ácido fosfórico (véase por ejemplo US-A-5.371.256, US-A-5.446.844 y US-A-5.583.241 y EP-A-0 691 949). El ácido se puede elegir de tal modo que se obtenga directamente la sal deseada del principio activo. Correspondientemente, la cantidad de ácido puede ser igual a 1 equivalente o más, por ejemplo un exceso de hasta 1,5 equivalentes, con respecto a la cantidad de sustrato a hidrogenar. Un rango de cantidades adecuado es de 0,01 a 1 equivalentes de ácido, con respecto a la cantidad de sustrato a hidrogenar.

30 Los complejos metálicos utilizados como catalizadores se pueden añadir como compuestos aislados preparados por separado, o preferentemente también se pueden formar *in situ* antes de la reacción y después mezclar con el sustrato a hidrogenar. Cuando en la reacción se utilizan complejos metálicos aislados, puede resultar ventajoso añadir adicionalmente ligandos, o en el caso de la preparación *in situ* puede resultar ventajoso utilizar un exceso de ligandos. El exceso puede ser por ejemplo del 1 al 10 y preferentemente del 1 al 5 por ciento en moles, con respecto al compuesto metálico utilizado para la preparación.

35 El procedimiento según la invención se lleva a cabo en general de tal modo que se dispone el catalizador y después se introduce preferentemente bajo presión el sustrato, en caso dado agentes auxiliares de reacción y el compuesto gaseoso a añadir en forma de hidrógeno. El procedimiento se puede llevar a cabo en diferentes tipos de reactores, de forma continua o por lotes.

40 Los compuestos orgánicos quirales a preparar según la invención son sustancias activas o productos intermedios para la preparación de dichas sustancias, en particular en el campo de la producción de productos farmacéuticos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Las determinaciones por cromatografía de gases (CG) se llevan a cabo de la siguiente manera:

45 a) Preparación de muestras: Al material de muestra se añade metil tert-butil éter. Los clorhidratos se liberan en la base con Dowex MWA-1. La fase orgánica clara se inyecta.

b) Condiciones de cromatografía de gases: Ácido capilar: 6% cianopropilfenilo, 94% dimetilpolisiloxano, por ejemplo Optima 1301-DF 30 m x 0,32 mm, espesor de película 1,0 µm; gas portador: helio; presión previa: 70 kPa; fraccionado (*split*): 20 ml/min; programa de temperatura de horno: inicial 160°C/5 min; tasa 10°/min; 250°C/14 min; detector/temperatura: FID/260°C.

50 A) Preparación de los compuestos de partida [compuestos de fórmula general (II)]:

Ejemplo A1: (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina

En un matraz de tres bocas de 250 ml con termómetro, agitador mecánico por aire comprimido, refrigerador de reflujo y calefacción por baño de aceite se introducen 28,7 g (0,1 mol) de clorhidrato de (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol y se mezclan con 150 ml de ácido clorhídrico acuoso al 36% en peso. La

mezcla se calienta durante 1 h a 100°C. Después se enfría a 20°C y, bajo refrigeración a esta temperatura de 20°C, se ajusta un pH 11 con lejía de sosa al 33% en peso. Se añaden 150 ml de acetato de etilo, se agita durante 10 minutos, se desconecta el agitador, las fases se separan y el acetato de etilo se separa por destilación en un evaporador rotativo a 60°C hasta una presión de 10 mbar. El residuo aceitoso consiste en (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina con una pureza CG del 86%, una relación Z/E de 6,5:1 y un rendimiento de 21 g (90% del valor teórico). En el análisis de pureza no se detectó nada del producto de partida y sí un 8,5% de la (Z,E)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-2-enil]dimetilamina.

Ejemplo A2: (Z)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina

201 g (0,86 mol) de una mezcla de (Z)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina, (E)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina y subproductos (véase el ejemplo 1) se disuelven en 1 l de acetona y la solución se mezcla con 15,5 g (0,86 mol) de agua. A continuación se añaden gota a gota 94,0 g (0,87 mol) de trimetilclorosilano y la mezcla se agita durante 72 horas a una temperatura de 5°C - 8°C. Los cristales precipitados se aspiran y se lavan con acetona. A continuación se seca el producto en un armario de secado a 80 - 120 mbar y 40 - 50°C. El producto crudo obtenido, consistente en clorhidrato de (Z)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina, se disuelve en 513 ml de agua y se ajusta a un pH 11-12 con lejía de sosa. La solución acuosa se mezcla con 500 ml de acetato de etilo y se extrae el producto. La fase de etil éster separada se seca mediante sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotativo. La (Z)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina así obtenida se disuelve en 733 ml de acetona y se mezcla con 11,2 g (0,63 mol) de agua. Después se añaden lentamente 67,8 g (0,63 mol) de trimetilclorosilano. La mezcla de reacción se agita durante 72 horas a una temperatura de 5 - 8°C. A continuación, el sólido precipitado se aspira y se lava con acetona. El producto se seca en un armario de secado durante 16 horas a 80 - 120 mbar y a 40 - 50°C.

El rendimiento es de 134,4 g (58%) con una pureza del 100,0%. La relación entre el isómero Z y el isómero E es de 99,05:0,95.

B) Hidrogenaciones (preparación de los dos diastereoisómeros (2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina y (2R,3S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina)

Ejemplo B1: Procedimiento general para la hidrogenación catalítica

Un autoclave con una presión aplicada de 10 - 12 bar se carga de argón y luego se descarga de nuevo. Esta operación se realiza cuatro veces. Después, 0,5 g (2,14 mmol) de la (Z)-(2R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina obtenida conforme al ejemplo A.2 y 5 ml de etanol recién destilado se colocan en un recipiente basculante de 10 ml con agitador magnético y éste se somete seis veces a una secuencia de aplicación de alto vacío y descompresión con argón. La solución se enfría a 0°C mediante un baño helado y a continuación se añaden, con cuidado, 70 µl (1,07 mmol) de ácido metanosulfónico. En otro recipiente basculante de 10 ml, sometido a argón de acuerdo con el procedimiento arriba indicado, se introduce [Rh(nbd)₂] BF₄ (3,2 mg; 0,0086 mmol) y (S)-Solphos (ligando A, 6,0 mg; 0,0090 mmol) y se disuelven en 5 ml de etanol. Las dos soluciones se agitan durante 10 minutos a TA y a continuación se transfieren al autoclave mediante cánulas y una ligera corriente de argón. El autoclave se carga con hidrógeno gas (10 bar, cuatro veces) y finalmente se introduce gas a una presión de 10 bar. La temperatura se mantiene a 25°C y se inicia la agitación. Después de 67,5 horas de reacción, la presión se reduce a presión normal. Se obtiene una solución clara. El producto se concentra hasta sequedad en un evaporador rotativo a una temperatura de baño de aproximadamente 40°C. La pureza determinada mediante CG es del 94,1% y la relación diastereoisomérica determinada entre (2R,3R) y (2R,3S), o relación trans:cis, es de 91,7:8,3, respectivamente 11,1:1.

Ejemplo B2:

En la siguiente tabla 1 se resumen los resultados del ejemplo B1 y de otros experimentos realizados análogamente al procedimiento según el ejemplo B1.

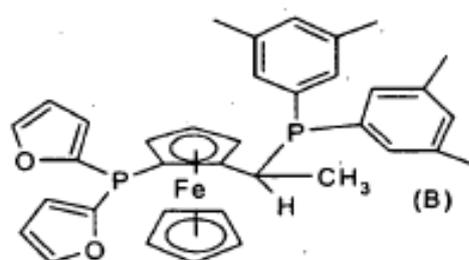
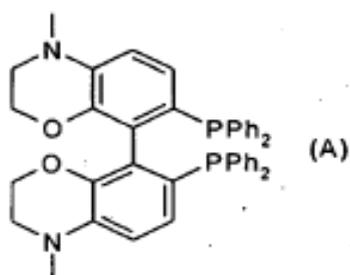
45

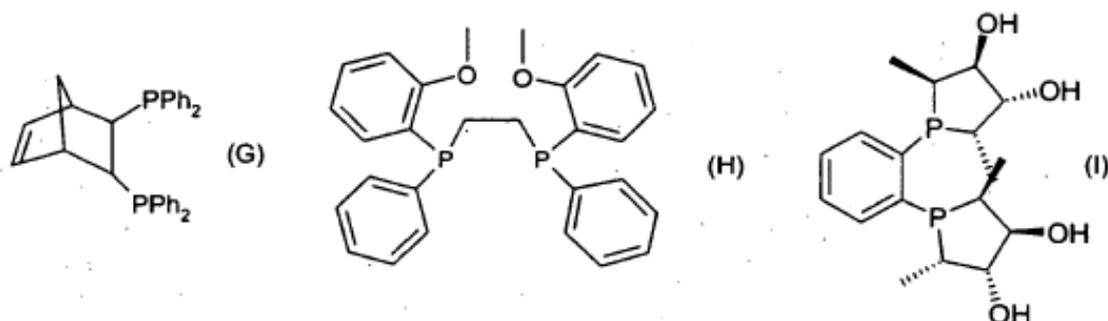
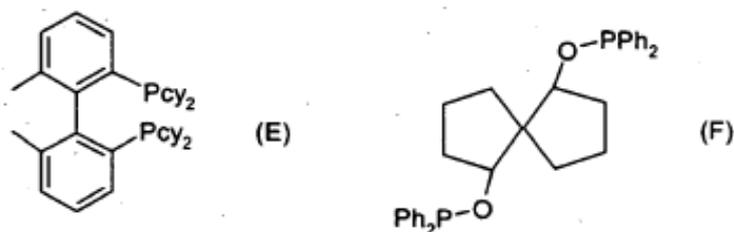
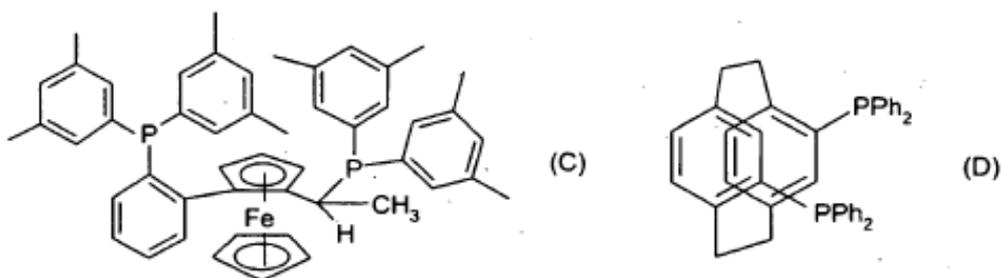
Tabla 1

	pH ₂ [bar]	Tiempo [h]	Conversión [%]	cis [%]	trans [%]
[Rh(nbd) ₂] BF ₄ / (S)-A	10	67,5	94,1	8,3	91,7
[Rh(nbd) ₂] BF ₄ / (S)-A	20	16,5	37,0	10,4	89,6
[Rh(nbd) ₂] BF ₄ / (R)-A	20	16,5	50,1	11,5	88,5
[Rh(nbd) ₂] BF ₄ / (R)-A	20	67,5	77,8	12,5	87,5

$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / (\text{R})\text{-(S)}\text{-B}$	20	19,0	100	13,4	86,6
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / (\text{R})\text{-(S)}\text{-B}$	20	20,0	97,6	18,5	81,5
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / (\text{S})\text{-(R)}\text{-B}$	20	20,0	13,7	25,0	75,0
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / \text{C}$	20	20,0	41,5	14,5	85,5
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / \text{C}$	20	18,5	22,7	15,4	84,6
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / \text{D}$	20	20,0	4,0	16,7	83,3
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / \text{E}$	20	20,0	31,0	17,5	82,5
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / \text{F}$	20	20,0	6,2	21,4	78,6
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / (+)\text{-G}$	20	18,0	29,7	91,0	9,0
$[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4 / (\text{S})\text{-(S)}\text{-H}$	20	16,5	96,6	96,3	3,7
$[\text{Rh}(\text{nbd})_2] \text{BF}_4 / (\text{S},\text{S},\text{S},\text{S})\text{-I}$	20	19,0	100,0	75,2	24,8

Ligandos: A continuación se muestran las estructuras de los ligandos utilizados:





Observación:

Se sabe poco sobre la hidrogenación de aminas homoalílicas. Sin embargo, sorprendentemente, variando el catalizador en la catálisis homogénea se pueden preparar selectivamente los dos diastereoisómeros (2*R*,3*R*)-[3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentil]dimetilamina y (2*R*,3*S*)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina con alto rendimiento y alta pureza óptica.

Para lograr una hidrogenación altamente selectiva con éxito, en general resulta ventajoso utilizar un producto de partida purificado. Para ello, la mezcla de (*Z*)-(2*R*)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina, (*E*)-(2*R*)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina y otros subproductos desconocidos resultante de la eliminación se somete a precipitación con clorhidrato.

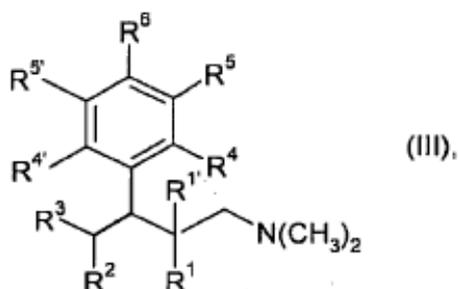
En el caso de la hidrogenación de (*Z*)-(2*R*)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina con un catalizador de rodio homogéneo que contiene los ligandos (*S*)-A se logra una pureza del 94,1% y una relación diastereoisomérica entre el compuesto (2*R*,3*R*) y (2*R*,3*S*) de 11,1:1. Sorprendentemente, la hidrogenación con un catalizador de rodio que contiene el otro enantiómero del ligando A, es decir (*R*)-A, también produce relaciones diastereoisoméricas prácticamente iguales que en el caso del ligando (*S*)-A. Por consiguiente, se puede suponer que un catalizador con ligando racémico también producirá buenos resultados, lo que constituye una considerable ventaja económica.

Cuando se utiliza el ligando H se obtiene el otro diastereoisómero, el compuesto (2*R*,3*S*), con una pureza de aproximadamente un 97% y una relación diastereoisomérica de 29:1 (97%).

20

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto dimetil-(3-arilbutil)amina sustituido de fórmula general III,



5 donde

$R^1, R^{1'}, R^2, R^3$ significan en cada caso, independientemente entre sí, -H o -alquilo(C_{1-5});

10 $R^4, R^{4'}, R^5, R^5', R^6$, iguales o diferentes, representan en cada caso -H, -OH, -alquilo(C_{1-4}), -alquilo(C_{1-4}) parcialmente fluorado o perfluorado, -O-alquilo(C_{1-4}) parcialmente fluorado o perfluorado, -O-(CH_2) $_n$ -fenilo, con n igual a 1, 2 o 3, F, Cl u OR^8 , o dos grupos adyacentes R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , R^6 y R^5 o R^5 y R^4 representan un grupo -OCH=CHO-, -CH=C(R^9)-O-, -CH=C(R^9)-S- o -CH=CH-C(OR^{10})=CH- como parte de un anillo, con la condición de que en cada caso los demás grupos R^6 , R^5 y R^4 , R^4 , $R^{5'}$ y R^6 , R^4 , R^5 y R^4 o R^4 , R^5 y R^6 tengan el significado arriba indicado;

15 R^8 significa -CO-alquilo(C_{1-5}), -PO(O-alquilo(C_{1-4})) $_2$, -CO-C $_6$ H $_4$ - R^{11} , -CO(O-alquilo(C_{1-5})), -CO-CHR 12 -NHR 13 , -CO-NH-C $_6$ H $_3$ -(R^{14}) $_2$ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo, sustituido o no sustituido;

15 R^9 significa -H o -alquilo(C_{1-4});

R^{10} significa -H o -alquilo(C_{1-3});

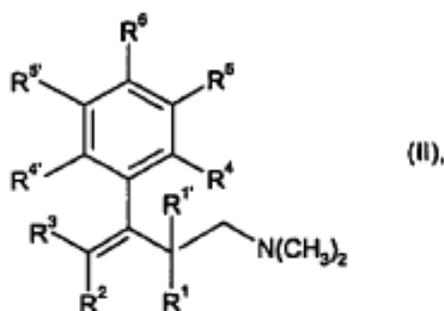
R^{11} significa -OC(O)-alquilo(C_{1-3}) en posición *orto* o -CH $_2$ -N-(R^{15}) $_2$ en posición *meta* o *para*, siendo R^{15} en cada caso igual a -alquilo(C_{1-4}) o formando los dos grupos R^{15} , junto con el átomo de nitrógeno puente, un grupo 4-morfolino;

20 R^{12} y R^{13} , iguales o diferentes, representan en cada caso -H, -alquilo(C_{1-6}) o -cicloalquilo(C_{3-8}), o R^{12} y R^{13} juntos significan -(CH_2) $_{3-8}$ como parte de un anillo;

R^{14} significa -H, -OH, -alquilo(C_{1-7}), -alquilo(C_{1-7}) parcialmente fluorado o perfluorado, -O-alquilo(C_{1-7}), -fenilo, -O-arilo, -F o -Cl, con la condición de que los grupos R^{14} sean iguales o diferentes;

25 en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, en caso dado en forma de una sal, de un solvato o en forma de una sal solvatada,

caracterizado porque se somete a reacción un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II,

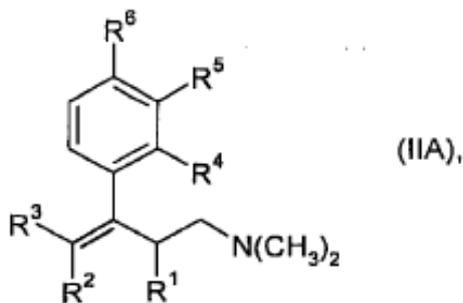


30

donde los grupos R^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 y R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado, en cada caso en forma de racemato, de enantiómero puro, de mezcla de enantiómeros, en cualquier proporción de mezcla, de isómero Z o E o de mezcla de isómeros Z o E en cualquier proporción de mezcla, sales o solvatos,

5 en presencia de hidrógeno y una sal de rodio o un complejo de rodio soluble, como catalizador homogéneo, para obtener un compuesto de fórmula general III, presentando las sales de rodio o los complejos de rodio utilizados ligandos quirales con dos grupos fosfina secundarios (ligando disofina) como catalizador.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIA,



R^1 es -alquilo(C_{1-5});

R^2 significa -H o -alquilo(C_{1-5});

R^3 significa -H o -alquilo(C_{1-5});

15 R^4 es -H, -OH, -alquilo(C_{1-4}), O-alquilo(C_{1-4}), -O-bencilo, -CF₃, -O-CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;

R^5 es -H, -OH, -alquilo(C_{1-4}), O-alquilo(C_{1-4}), -O-bencilo, -CHF₂, -CF₃, -O-CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;

R^6 es -H, -OH, -alquilo(C_{1-4}), O-alquilo(C_{1-4}), -O-bencilo, -CF₃, -O-CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;

20 con la condición de que dos de los grupos R^4 , R^5 o R^6 sean -H, o R^4 y R^5 juntos signifiquen un grupo -CH=C(R^9)-O- o -CH=C(R^9)-S- como parte de un anillo, siendo R^6 igual a -H, o R^5 y R^6 juntos signifiquen un grupo -CH=CH-C(OR¹⁰)=CH- como parte de un anillo, siendo R^4 igual a -H;

R^8 significa -CO-alquilo(C_{1-5}), -PO(O-alquilo(C_{1-4}))₂, -CO-C₆H₄-R¹¹, -CO(O-alquilo(C_{1-5})), -CO-CHR¹²-NHR¹³, -CO-NH-C₆H₃-(R¹⁴)₂ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo, sustituido o no sustituido;

R^9 significa -H o -alquilo(C_{1-4});

R^{10} significa -H o -alquilo(C_{1-3});

25 R^{11} significa -OC(O)-alquilo(C_{1-3}) en posición *orto* o -CH₂-N-(R¹⁵)₂ en posición *meta* o *para*, siendo R^{15} igual a -alquilo(C_{1-4}) o formando los dos grupos R^{15} , junto con el átomo de nitrógeno puente, un grupo 4-morfolino;

R^{12} y R^{13} , iguales o diferentes, representan en cada caso -H, -alquilo(C_{1-6}) o -cicloalquilo(C_{3-8}), o R^{12} y R^{13} juntos significan -(CH₂)₃₋₈ como parte de un anillo;

30 R^{14} significa -H, -OH, -alquilo(C_{1-7}), -O-alquilo(C_{1-7}), -fenilo, -O-arilo, -CF₃, -Cl o -F, con la condición de que los dos grupos R^{14} sean iguales o diferentes.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque en la fórmula IIA

R^1 es -alquilo(C_{1-3});

R^2 es -H o -alquilo(C_{1-3});

35 R^3 es -H o -alquilo(C_{1-3});

R^4 es -H, -OH, -Cl, -F u -OR⁸;

R⁵ es -H, -OH, -alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), -O-bencilo, -CHF₂, -CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;

R⁶ es -H, -OH, O-alquilo(C₁₋₄), -O-bencilo, -CF₃, -Cl, -F u -OR⁸;

5 con la condición de que dos de los grupos R⁴, R⁵ o R⁶ sean -H, o R⁴ y R⁵ juntos signifiquen un grupo -CH=C(R⁹)-O- o -CH=C(R⁹)-S- como parte de un anillo, con la condición de que R⁶ sea igual a -H, o R⁵ y R⁶ juntos signifiquen un grupo -CH=CH-C(OR¹⁰)=CH- como parte de un anillo, con la condición de que R⁴ sea igual a -H; y R⁸ a R¹⁰ tienen el significado indicado en la reivindicación 2.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque en la fórmula IIA

R¹ es -CH₃ o -C₃H₇;

R² es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;

10 R³ es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;

R⁴ es -H u -OH;

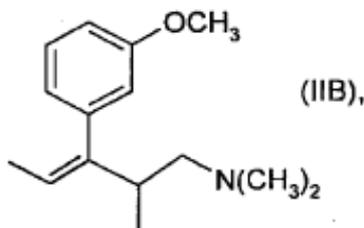
R⁵ es -H, -OH, -OCH₃, -CHF₂ u -OR⁸;

R⁶ es -H, -OH o -CF₃;

15 con la condición de que dos de los grupos R⁴, R⁵ o R⁶ sean -H, o R⁴ y R⁵ juntos signifiquen un grupo -CH=C(CH₃)-S- como parte de un anillo, siendo R⁶ igual a -H, o R⁵ y R⁶ juntos signifiquen un grupo -CH=CH-C(OH)=CH- como parte de un anillo, siendo R⁴ igual a -H; R⁸ es -CO-C₆H₄-R'' y R''-OC(O)-alquilo(C₁₋₃) en posición *orto*.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque en la fórmula IIA R¹ y R³ representan en cada caso -CH₃, R⁵ es igual a -OCH₃ y los demás grupos representan un átomo de hidrógeno, correspondientemente al compuesto de fórmula IIB:

20



y se utiliza en forma mezclas de sus estereoisómeros o en forma de un estereoisómero específico aislado.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto de fórmula IIB es (Z)-(2R)-3-[(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]dimetilamina.

25

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula III consiste en los diastereoisómeros (2R,3R)- y (2S,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina, siendo la relación diastereoisomérica superior o igual a 70:30 a favor de uno de los dos diastereoisómeros.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ligando de la fórmula corresponde a la estructura fosfina secundaria-esqueleto-fosfina secundaria, el ligando con átomo metálico forma un anillo de cinco a diez miembros y el esqueleto incluye de 2 a 30 átomos de C y en caso dado heteroátomos O, S, NH y/o N-alquilo(C₁₋₄).

30

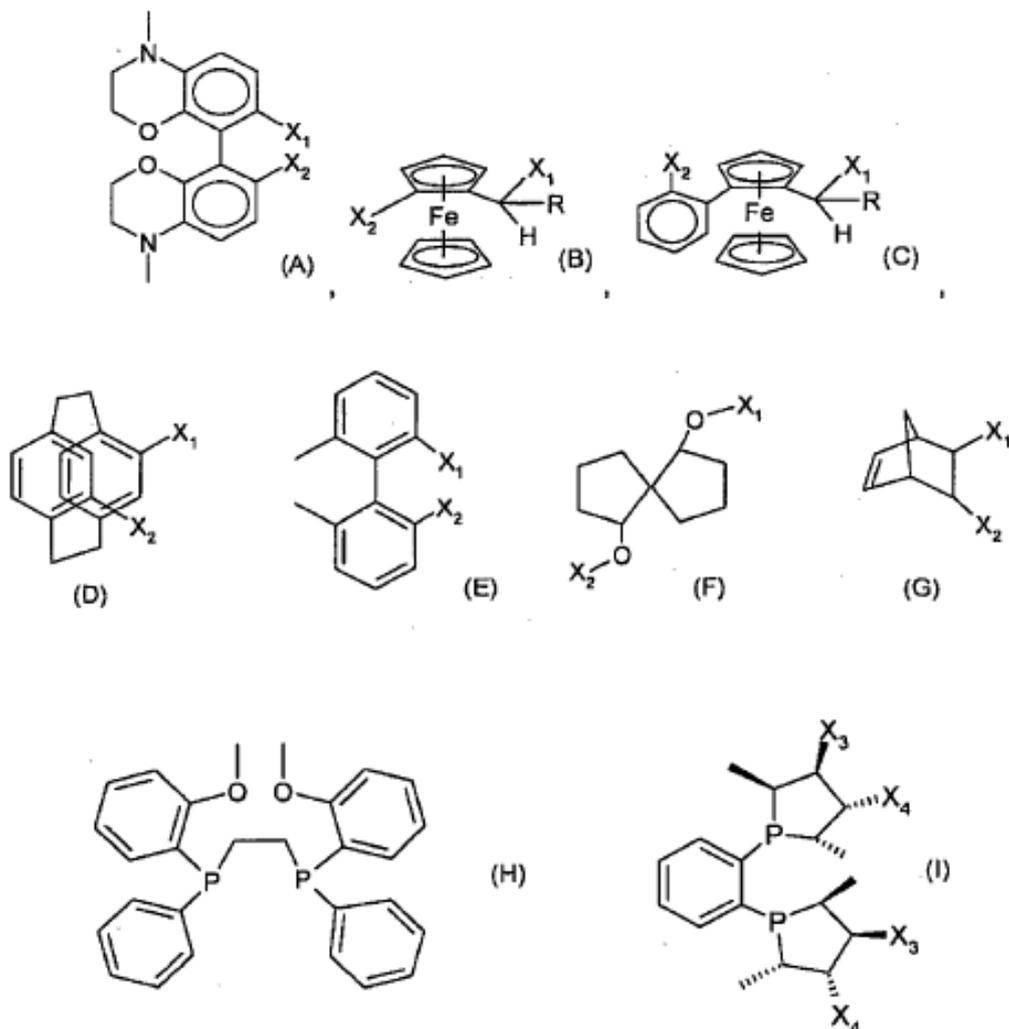
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el esqueleto consiste en grupos bivalentes de alcanos, heteroalcanos, alquenos, cicloalcanos, cicloalquenos, heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, bicicloalcanos, bicicloheteroalcanos, espiro-bicicloalcanos, espiro-bicicloheteroalcanos, arilenos, heteroarilenos, bisarilenos, bisheteroarilenos, metalocenos, preferentemente ferroceno, y el grupo no está sustituido o está sustituido con alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquiltio(C₁₋₆), cicloalquilo(C₄₋₈), fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi, feniltio, benciltio, halógeno, OH, tri(alquil(C₁₋₆))sililo, amino secundario, -CO₂H, -SO₃H, -CO₂R', -SO₃R'; -O-C(O)-R', -NH-C(O)R', -O-SO₃-R', y/o -NH-SO₃R', siendo R' alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₄₋₈), fenilo o bencilo.

35

40

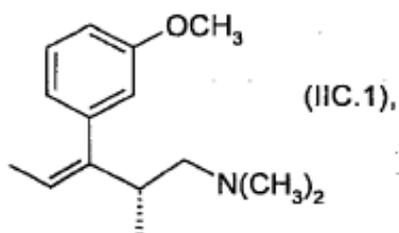
10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los grupos fosfina secundarios incluyen grupos hidrocarburo iguales o diferentes como sustituyentes y los dos grupos fosfina en los ligandos de difosfina son iguales o diferentes.

5 11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los ligandos de difosfina consisten en los compuestos de fórmulas A a I,



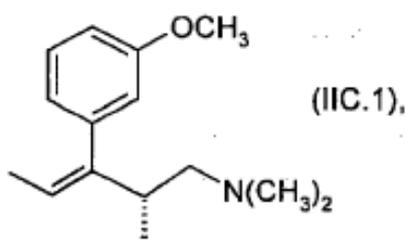
donde X₁ y X₂ representan, independientemente entre sí, una fosfina secundaria, incluyendo el grupo fosfina dos grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en alquilo(C₁-C₁₂) lineal o ramificado; cicloalquilo(C₅-C₁₂) o cicloalquilo(C₅-C₁₂)-CH₂-, no sustituido o sustituido con alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆); fenilo, naftilo, furilo o bencilo; o fenilo o bencilo sustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), trifluorometoxi, (C₆H₅)₃Si, (alquil(C₁-C₁₂))₃Si, o amino secundario; R significa alquilo(C₁-C₄), preferentemente metilo, arilo(C₆-C₁₀) o aralquilo(C₇-C₁₂), y X₃ y X₄ representan, independientemente entre sí, H, OH, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), benciloxi, -CH(alquilo(C₁-C₄))- o -CH(fenilo)-, preferentemente -OH en cada caso.

15 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se utiliza un compuesto de fórmula IIC.1



5 el ligando de difosfina se elige entre los compuestos de fórmulas A a F según la reivindicación 11 y, como compuesto de fórmula III, se obtiene preponderantemente el diastereoisómero (2*R*,3*R*)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina, siendo la relación diastereoisomérica (2*R*,3*R*):(2*S*,3*R*) superior o igual a 75:25.

13. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se utiliza un compuesto de fórmula IIC.1



10 el ligando de difosfina se elige entre los compuestos de fórmulas G, H o I según la reivindicación 11 y, como compuesto de fórmula III, se obtiene preponderantemente el diastereoisómero (2*S*,3*R*)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]dimetilamina, siendo la relación diastereoisomérica (2*S*,3*R*):(2*R*,3*R*) superior o igual a 75:25.