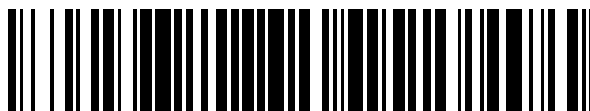


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 590**

51 Int. Cl.:
C07C 311/16 (2006.01)
B01J 31/18 (2006.01)
B01J 31/22 (2006.01)
C07B 41/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05803157 .6**
96 Fecha de presentación: **01.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1812384**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **Difeniletildiaminas sulfoniladas, método para su preparación y uso en la catálisis de hidrogenación por transferencia**

30 Prioridad:
17.11.2004 GB 0425320

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2012

73 Titular/es:
**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)
&AGRAVE; AVENIDA DA SIDERURGIA
NACIONAL
APARTADO 19
4745-457 S. MAMEDE DO CORONADO, PT**

72 Inventor/es:
**DOMINGUEZ, BEATRIZ;
ZANOTTI-GEROSA, ANTONIO;
GRASA, GABRIELA ALEXANDRA y
MEDLOCK, JONATHAN ALAN**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

ES 2 390 590 T3

DESCRIPCIÓN

Difeniletilendiaminas sulfoniladas, método para su preparación y uso en la catálisis de hidrogenación por transferencia.

Diaminas

5 Esta invención se refiere a diaminas y en particular a difeniletilendiaminas sustituidas y a catalizadores derivados de las mismas. Dichos catalizadores son útiles para acelerar reacciones de hidrogenación asimétricas cuyos productos son útiles, por ejemplo, como productos intermedios químicos o reactivos para usar en la producción de productos de química fina o productos intermedios farmacéuticos.

10 La hidrogenación catalítica asimétrica implica la activación de hidrógeno molecular con complejos metálicos quirales. Sin embargo, también se pueden aplicar moléculas orgánicas como donadores de hidrógeno en presencia de un catalizador quiral adecuado en un procedimiento conocido como hidrogenación por transferencia. Se usa convencionalmente un donador de hidrógeno tal como el isopropanol o ácido fórmico, con catalizadores de tipo [(diamina sulfonilada)RuCl(areno)] para la reducción de grupos carbonilo. Esta tecnología proporciona un complemento potente a la hidrogenación catalítica asimétrica. De hecho, la hidrogenación por transferencia es particularmente adecuada para la reducción asimétrica de cetonas que son sustratos difíciles para la hidrogenación, tales como las cetonas acetilénicas y cetonas cíclicas.

20 Hasta ahora, el componente diamina sulfonilada de los catalizadores de hidrogenación por transferencia se ha limitado a difeniletilendiamina (Dpen) y cicloalquil-1,2-diaminas sulfoniladas tales como 1,2-ciclohexano. Por ejemplo, se ha aplicado la hidrogenación por transferencia usando catalizadores de [(tosil-dpen)-RuCl(areno)] a productos farmacéuticos tales como las 10-hidroxi-dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas (véase el documento WO 2004/031155).

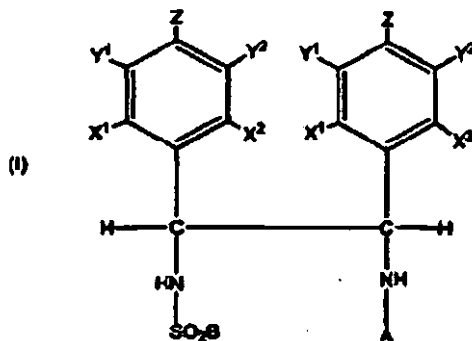
X. Li et al., *Tetrahedron Letters* 45 (2004) 951-953, describen un polímero soportado, un ligando de diamina quiral soluble y su complejo de rutenio para usar en la hidrogenación asimétrica por transferencia de cetonas sencillas con HCOOH-Et₃N como fuente de hidrógeno.

25 Li et al., *Org. Lett.*, Vol 6, No 19, 2004, describen un catalizador de Ru-PTsDPEN para la hidrogenación asimétrica por transferencia de cetonas mediante formiato en agua.

Ma et al., *Org. Lett.*, Vol 5, No. 12, 2003, describen una diamina vecinal quiral soluble en agua y la síntesis de su derivado mono-N-tosilado. Se examinó el complejo de rutenio del derivado mono-N-tosilado para la hidrogenación catalítica asimétrica por transferencia de cetonas proquirales con formiato sódico como fuente, en medio acuoso.

30 Los componentes de diamina sulfonilada usados hasta ahora, aunque son útiles, no son igualmente eficaces en toda la variedad de sustratos deseables. Por lo tanto, es necesario ampliar la variedad de diaminas adecuadas para usar en los catalizadores de hidrogenación por transferencia, que proporcionan catalizadores de mayor actividad, selectividad o estabilidad. Los autores de la invención han reconocido que introduciendo uno o más grupos sustituyentes en los anillos de fenilo de las difeniletilendiaminas y variando las propiedades del sulfonato, se pueden adaptar de forma adecuada las propiedades estéricas y electrónicas del componente diamina.

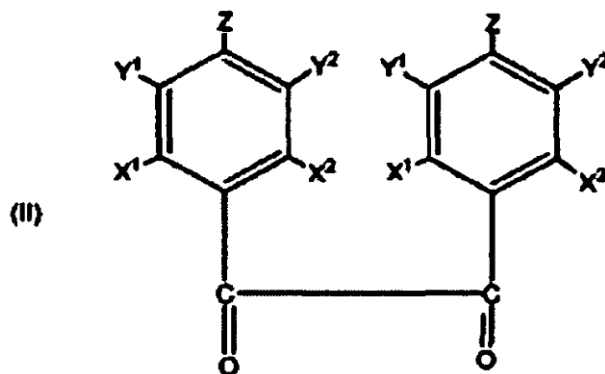
Por consiguiente, la presente invención proporciona una diamina de fórmula (I)



40 en la que A es hidrógeno o ciclohexilo o un grupo alquilo C1-C20 saturado o insaturado o un grupo arilo; B es un grupo alquilo C1-C20, cicloalquilo, alcarilo o arilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquilamino, al menos uno de X¹, X², Y¹, Y² o Z es un grupo sustituyente alquilo C1-C10, cicloalquilo, alcarilo, arilo, aralquilo, alcoxi, trifluorometilo, ciclopentoxi o ciclohexoxi, y cuando X¹, X², Y¹, Y² o Z no es un grupo sustituyente alquilo C1-C10, alcarilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi, trifluorometilo, ciclopentoxi o ciclohexoxi, entonces X¹, X², Y¹, Y² o Z es hidrógeno, en la que alquilamino significa -NR'₂, en el que R' es metilo, ciclohexilo o isopropilo o el nitrógeno forma parte de una estructura de anillo de alquilo, y en la que el grupo sustituyente en el sustituyente B, si está presente, se selecciona

del grupo que consiste en: alquilo C1-C20; trifluorometilo; hidroxilo; haluro seleccionado de F, Cl, Br o I; alcoxi C1-C20; amino; amido; nitrilo; nitro y tiol.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar una diamina de fórmula (I) que comprende las etapas de formar un espiroimidazol sustituido a partir de una dicetona sustituida de fórmula (II), en la que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 y Z son como antes, reducir el espiroimidazol sustituido para formar una diamina sustituida, opcionalmente resolver la diamina sustituida en una forma enriquecida en un enantiómero, y sulfonilar la diamina sustituida.



La invención también proporciona un catalizador que comprende el producto de reacción de una diamina de fórmula (I) y un compuesto adecuado de un metal catalíticamente activo.

- En la fórmula (I), A es hidrógeno o ciclohexilo o un grupo alquilo C1-C20 saturado o insaturado o un grupo arilo. Los grupos alquilo C1-C20 pueden ser ramificados o lineales, por ejemplo, pueden ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etil-hexilo, iso-octilo, n-nonilo, n-decilo, iso-decilo, tridecilo, octadecilo y isooctadecilo. El grupo arilo puede ser fenilo, naftilo o antracilfenilo no sustituido o sustituido. Los grupos sustituyente adecuados son hidroxilo, haluro (p. ej. F, Cl, Br, I), alcoxi C1-C20, amino, amido, nitrilo y tiol. Preferiblemente A es hidrógeno, metilo etilo, propilo o fenilo. Lo más preferiblemente a es hidrógeno.

- En la fórmula (I), B se introduce por sulfonilación de la diamina sustituida opcionalmente enriquecida en un enantiómero. Se puede usar una gran variedad de compuestos de sulfonilación para alterar las propiedades de la diamina sulfonilada de fórmula (I). Por consiguiente, B puede ser bencilo ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2-feniletilo ($\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$), dansilo (5-dimetilamino-1-naftilo), o un grupo alquilo C1-C20, cicloalquilo, alcarilo o arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se ha descrito antes, o un grupo alquilamino. Por "alquilamino" se entiende que B puede tener la fórmula $-\text{NR}'_2$, en la que R' es p. ej. metilo, ciclohexilo o isopropilo, o el nitrógeno forma parte de una estructura de anillo de alquilo. Se pueden usar grupos fluoroalquilo o fluoroarilo, por ejemplo, B puede ser $\text{p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, C_6F_5 o $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ o CF_3 . Preferiblemente B es un grupo arilo. El grupo arilo puede ser un compuesto de fenilo, naftilo o antracilfenilo o heteroarilo tal como piridilo, sustituido o no sustituido. Los grupos sustituyentes son alquilo C1-C20 como se ha descrito antes, trifluorometilo, hidroxilo, haluro seleccionado de F, Cl, Br o I, C1-C20 alcoxi (en especial metoxi), amino, amido, nitrilo, nitro y tiol. Por lo tanto, B puede ser por ejemplo o-nitrofenilo, p-nitrofenilo, triclorofenilo, trimetoxifenilo, triisopropilfenilo, o-aminofenilo, fenilo (C_6H_5), tolilo ($\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), xililo ($(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$), anisilo ($\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$) o naftilo. Preferiblemente, B es tolilo y la sulfonilación se lleva a cabo con cloruro de tosilo (cloruro de p-toluenosulfonilo).

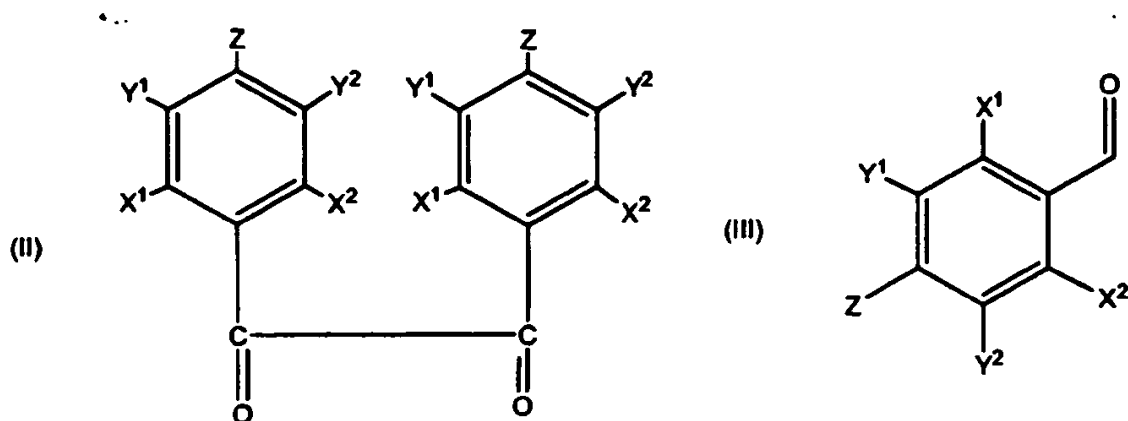
- La diamina de la presente invención tiene dos centros quirales que lleva cada uno un anillo de fenilo que tiene al menos un grupo sustituyente X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z. El grupo sustituyente X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z es un grupo alquilo C1-C10, cicloalquilo, arilo, alcarilo, aralquilo, alcoxi, trifluorometilo, ciclopentoxi o ciclohexoxi. Se entenderá que con el fin de satisfacer la valencia de los átomos de carbono en los anillos de fenilo a los que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z están unidos, cuando X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z no son un grupo sustituyente alquilo C1-C10, cicloalquilo, arilo, alcarilo, aralquilo, alcoxi, trifluorometilo, ciclopentoxi o ciclohexoxi, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z serán un átomo de hidrógeno.

- Por lo tanto al menos uno de X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z puede ser independientemente un grupo alquilo C1-C10 tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etil-hexilo, iso-octilo, n-nonilo, n-decilo o iso-decilo; un cicloalquilo tal como ciclopentilo o ciclohexilo; un grupo alcarilo tal como tolilo, xililo o etilfenilo; un aralquilo tal como bencilo; un grupo arilo tal como fenilo; o un grupo alcoxi C1-C10 tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, etil-hexoxi, iso-octoxi, n-nonoxi, n-decoci o iso-decoci.

- Preferiblemente, cada anillo de fenilo tiene uno o más sustituyentes. Los anillos de fenilo pueden estar sustituidos en una o más posiciones, es decir, los anillos pueden estar mono, di, tri, tetra o pentasustituidos. El grupo sustituyente en el anillo de fenilo puede estar en la posición orto (X^1 , X^2), meta (Y^1 , Y^2) o para (Z). Sin embargo, cuando el sustituyente está en la posición *meta* del anillo de fenilo, minimiza los efectos electrónicos en el grupo amino, lo cual puede facilitar la síntesis de la diamina resultante. Por lo tanto, en una realización, la diamina sustituida es una 1,2-di-(*meta*-fenil sustituido)etilendiamina. Cuando está presente más de un grupo sustituyente, preferiblemente son

iguales. Por ejemplo, en una realización, Y^1 , Y^2 pueden ser hidrógeno y X^1 , X^2 y Z son preferiblemente el mismo grupo sustituyente alquilo, cicloalquilo, alcarilo, aralquilo o alcoxi. En una realización alternativa X^1 , X^2 y Z pueden ser hidrógeno e Y^1 e Y^2 son preferiblemente el mismo grupo sustituyente alquilo, cicloalquilo, alcarilo, aralquilo o alcoxi. En una realización preferida X^1 , X^2 , Y^1 e Y^2 son hidrógeno y Z es un grupo sustituyente alquilo C1- C10, cicloalquilo, alcarilo, aralquilo o alcoxi. En una realización particularmente preferida, X^1 , X^2 , Y^1 e Y^2 son hidrógeno Z es metilo. En otra realización particularmente preferida, X^1 , X^2 , Y^1 e Y^2 son hidrógeno y Z es metoxi.

Las diaminas sustituidas de la presente invención se pueden hacer convenientemente a partir de dicetonas sustituidas de fórmula (II) en la que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z son como antes, a través de un espiroimidazol, que después se reduce a una diamina y se sulfonila.



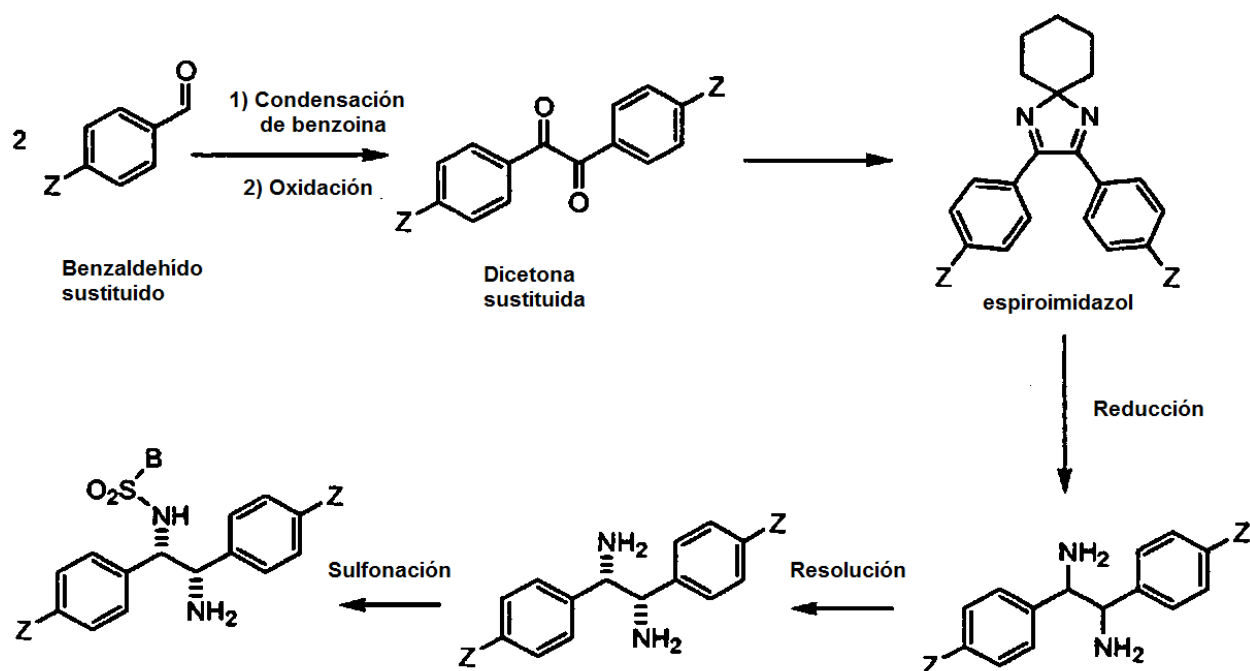
Las dicetonas sustituidas (bencilos) de fórmula (II) se pueden obtener en el comercio o se pueden preparar fácilmente a partir de benzaldehídos sustituidos de fórmula (III) en la que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z son como antes, por condensación de benzoina seguido de oxidación de la benzoina sustituida resultante. Los benzaldehídos sustituidos están disponibles en el comercio o se pueden sintetizar usando reacciones de sustitución conocidas. Las reacciones de condensación de benzoinas son bien conocidas y normalmente se llevan a cabo haciendo reaccionar un benzaldehído sustituido en un disolvente adecuado en presencia de cianuro sódico (véase, por ejemplo, Ide et al., *Org. React.* 1948, 4, 269-304). La oxidación de la benzoina sustituida a la dicetona se puede llevar a cabo fácilmente usando acetato de cobre y nitrato amónico (véase, por ejemplo, Weiss et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 3666).

El espiroimidazol se puede formar por tratamiento de la dicetona sustituida de fórmula (II) con ácido acético, acetato amónico y ciclohexanona y calentando a reflujo. La reducción de la benzoina sustituida resultante a la diamina sustituida se puede llevar a cabo mezclando una disolución de espiroimidazol con alambre de litio y amoníaco líquido por debajo de -60°C , tratando la mezcla con etanol y cloruro amónico y dejando que la mezcla se caliente a temperatura ambiente. La diamina sustituida se sulfonila para proporcionar las diaminas sustituidas de la presente invención.

La diamina sustituida después se puede sulfonilar por tratamiento de la diamina sustituida en un disolvente adecuado con el cloruro de sulfonilo deseado, es decir $\text{Cl-SO}_2\text{B}$ y una base tal como trietilamina.

Los átomos de nitrógeno en la diamina sustituida están unidos a centros quirales y por lo tanto la diamina sustituida es quiral. La diamina puede ser homoquiral, es decir (R,R) o (S,S) o tener un centro (R) y uno (S). Preferiblemente, la diamina es homoquiral. Aunque la diamina se puede usar como una mezcla racémica, preferiblemente la amina está enriquecida en un enantiómero. La resolución de la diamina sustituida quiral se puede llevar a cabo usando un ácido quiral o por cualquier otro método conocido por el experto en la técnica. Aunque la resolución se puede llevar a cabo en la diamina sulfonilada de fórmula (I), preferiblemente, la resolución se lleva a cabo en la diamina sustituida antes de la etapa de sulfonilación. Por ejemplo, la diamina sustituida se puede tratar con un ácido carboxílico quiral tal como ácido ditoluoltartárico o dibenzoiltartárico en un disolvente adecuado. La diamina sustituida resuelta preferiblemente tiene un exceso enantiomérico (% ee) $< 70\%$, más preferiblemente $> 90\%$.

Por lo tanto, esta ruta proporciona un método eficaz y barato para preparar 1,2-difeniletildiaminas sustituidas enriquecidas en un enantiómero. La ruta se representa a continuación para un ejemplo preferido, en el que A, X^1 , X^2 , Y^1 e Y^2 son hidrógeno, B es p. ej. $\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ y Z es un grupo sustituyente alquilo C1-C10, cicloalquilo, alcarilo, aralquilo o alcoxi;



Los catalizadores adecuados para realizar las reacciones de hidrogenación asimétrica por transferencia se pueden preparar haciendo reaccionar diaminas sulfoniladas sustituidas de la presente invención con un compuesto adecuado de un metal catalíticamente activo. El compuesto metálico preferiblemente es un compuesto de metales seleccionados de la lista que consiste en Ru, Rh, Ir, Co, Ni, Fe, Pd o Pt. Los compuestos preferidos son compuestos de Ru, Rh e Ir, en particular Ru o Rh. De forma adecuada, los compuestos de Ru o Rh son compuestos $[MX_2(\text{areno})]_2$ en los que M = Rh o Ru y X = halógeno, más preferiblemente $[RuCl_2(\text{areno})]_2$. Los compuestos de areno son cualquier molécula aromática adecuada, e incluyen bencenos y ciclopentadienos, p. ej., benceno, pentametilciclopentadieno y para-cimeno (4-isopropiltolueno). Los compuestos metálicos particularmente adecuados para preparar catalizadores de hidrogenación incluyen $[RhCp^*Cl_2]_2$ (en el que Cp^* es $CpMe_5$), $[RuCl_2(\text{benceno})]_2$ y $[RuCl_2(\text{p-cimeno})]_2$.

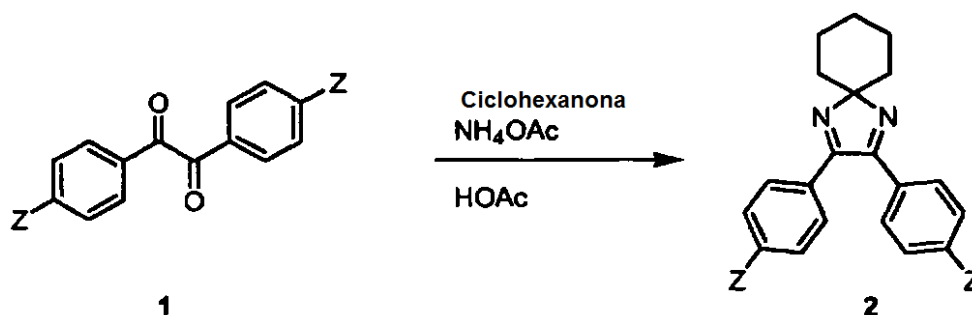
Los catalizadores se pueden preparar combinando simplemente la diamina y el compuesto metálico en un disolvente adecuado en condiciones suaves (p. ej., de 0 a 80°C a presión aproximadamente atmosférica). Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos clorados, ésteres, alcoholes, éteres, DMF y similares. Si se desea, la reacción se puede realizar ex situ y aislar el catalizador resultante, por ejemplo por separación del disolvente a vacío. Alternativamente, el catalizador se puede formar in situ, es decir, en presencia del sustrato que se va a hidrogenar y la fuente de hidrógeno, de nuevo combinando el compuesto metálico y la diamina en los reaccionantes, que se pueden diluir en un disolvente adecuado.

Los catalizadores quirales de la presente invención se pueden aplicar a las reacciones de hidrogenación por transferencia. Típicamente, un compuesto carbonílico o imínico, la fuente de hidrógeno, base y disolvente se mezclan en presencia del catalizador, que se puede haber formado in situ. Las fuentes de hidrógeno preferidas son isopropanol o ácido fórmico (o formiatos). Los catalizadores se pueden usar para reducir una amplia variedad de compuestos carbonílicos a los correspondientes alcoholes quirales y de iminas a las correspondientes aminas quirales. Las reacciones se pueden llevar a cabo en condiciones típicas de hidrogenación por transferencia, en una variedad de disolventes conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un éter, éster o dimetilformamida (DMF) a 0-75°C. Puede haber agua presente. Con el ácido fórmico se usa preferiblemente una base tal como la trietilamina, DBU u otra amina terciaria. Con el isopropanol, la base es preferiblemente t-BuOK, COH o iPrOK.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de ligandos diaminas

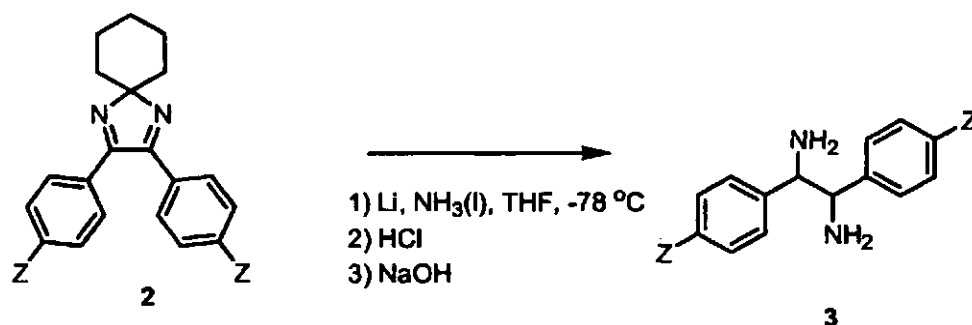
(I) Formación del espiroimidazol (1 ó 2)



a) Z = metilo (CH₃): Se añadió ácido acético (70 ml) a un matraz que contenía la dicetona **1a** disponible en el comercio (dimetilbencilo 11,9 g, 50 mmol) y acetato amónico (27 g, 350 mmol). Se añadió ciclohexanona (5,3 ml, 51,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1-4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se dejó cristalizar durante la noche. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida. La recrystalización se hizo en acetato de etilo/hexano y dio 8,22 y 3,32 g del compuesto **2a** en 2 cosechas. Rendimiento total 11,54 g, 73%.

b) Z = metoxi (CH₃O): Se añadió ácido acético (100 ml) a un matraz que contenía la dicetona **1b** disponible en el comercio (dimetoxibencilo 18,9 g, 70 mmol) y acetato amónico (37,7 g, 490 mmol). Se añadió ciclohexanona (7,45 ml, 72,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1-4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se dejó cristalizar durante la noche. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida. Rendimiento del imidazol **2b**, 19,22 g, 79%. Se puede lograr una mayor purificación por cristalización en acetato de etilo/hexano.

(II) Reducción (de **2** a **3**)

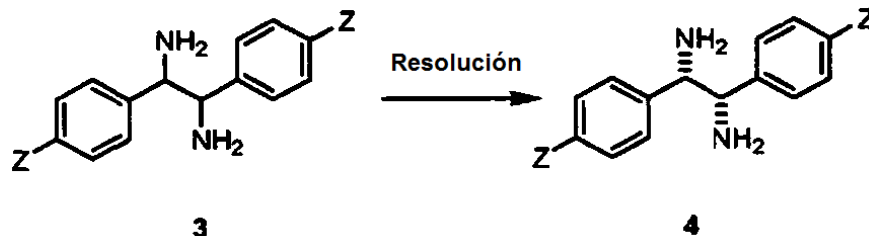


a) Z = metilo (CH₃): Se condensó lentamente amoniaco gaseoso en una disolución del espiroimidazol **2a** (6,95 g, 22 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -78°C en atmósfera de argón. Una vez que el volumen de la mezcla de reacción era aproximadamente el doble, se detuvo el flujo de gas. Se añadió lentamente alambre de litio (0,62 g, 88 mmol) asegurándose de que la temperatura no superaba -60°C. Después de agitar 30-60 min, se añadió etanol (2,6 ml) y 30-60 min después se añadió cloruro amónico (6,2 g). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (aproximadamente 100 ml) y MTBE (aproximadamente 100 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con aproximadamente 100 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron a vacío. El aceite resultante se disolvió en MTBE y se añadió HCl al 10% (2-3 eq.). La mezcla bifásica se agitó durante 30-90 min y se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua. Las capas acuosas combinadas se lavaron con diclorometano y después se neutralizaron con KOH acuoso hasta pH >10. La diamina bruta se extrajo en diclorometano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar un aceite o sólido. El rendimiento de la diamina racémica **3a** como una mezcla de diastereoisómeros 19:1 era 4,96 g, 94%. Se puede lograr una mayor purificación por cristalización en acetato de etilo/hexano.

b) Z = metoxi (CH₃O): Se condensó lentamente amoniaco gaseoso en una disolución del espiroimidazol **2b** (6,96 g, 20 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C en atmósfera de argón. Una vez que el volumen de la mezcla de reacción era aproximadamente el doble, se detuvo el flujo de gas. Se añadió lentamente alambre de litio (0,56 g, 80 mmol) asegurándose de que la temperatura no superaba -60°C. Después de agitar 30-60 min, se añadió etanol (2,4 ml) y 30-60 min después se añadió cloruro amónico (2,8 g). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (aproximadamente 100 ml) y MTBE (aproximadamente 100 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con aproximadamente 100 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron a vacío. El aceite resultante se disolvió en MTBE y se añadió HCl al 10% (2-3 eq.). La mezcla bifásica se agitó durante 30-90 min y se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua. Las capas acuosas combinadas se lavaron con diclorometano y después se neutralizaron con KOH acuoso hasta pH >10. La diamina bruta se extrajo en diclorometano (3 veces). Los extractos orgánicos

combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar un aceite o sólido. El rendimiento de la diamina racémica **3b** como una mezcla de diastereoisómeros 19:1 era 4,69 g, 86%. Se puede lograr una mayor purificación por cristalización en acetato de etilo/hexano.

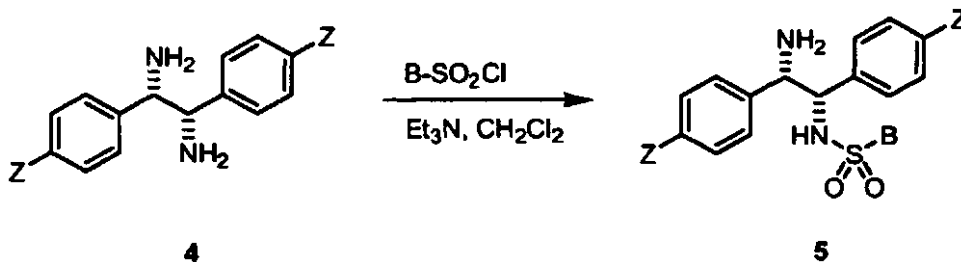
(III) Resolución quiral de diaminas



a) Resolución de la diamina **3a**. La formación de una sal con ácido ditoluoiltartárico en metanol y cristalización en metanol dieron inicialmente el compuesto **4a** (R,R) con 94% de ee. Este se puede aumentar a >99% con una cristalización adicional.

b) Resolución de la diamina **3b**. La formación de una sal con ácido ditoluoiltartárico en metanol y cristalización en metanol dieron inicialmente el compuesto **4b** (S,S) con 74% de ee. Se podía aumentar el ee mediante una cristalización adicional. La formación de una sal con el ácido dibenzoiltartárico en metanol y cristalización en metanol dieron inicialmente el compuesto **4b** con 98% de ee.

(IV) Síntesis de las diaminas monosulfoniladas



a) Tosil-**5a** (Z = CH_3 , B = 4- CH_3 - C_6H_4). Se añadió trietilamina (210 μl , 1,5 mmol) a una disolución de la diamina **4a** (180 mg, 0,75 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una disolución de cloruro de tosilo (cloruro de p-toluenosulfonilo, 148 mg, 0,77 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30-120 min y se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 1-24 h. Se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. La diamina monosulfonilada bruta se podía purificar por cromatografía en columna. La purificación por cromatografía en columna dio 270 mg (91%) de Ts-**5a** en forma de un sólido blanco.

b) Tosil-**5b** (Z = OCH_3 , B = 4- CH_3 - C_6H_4). Se añadió trietilamina (190 μl , 1,3 mmol) a una disolución de la diamina **4b** (175 mg, 0,65 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una disolución de cloruro de tosilo (cloruro de p-toluenosulfonilo, 1428 mg, 0,67 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30-120 min y se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 1-24 h. Se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. La diamina monosulfonilada bruta se podía purificar por cromatografía en columna. La purificación por cromatografía en columna dio 270 mg (91%) de Ts-**5b** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 2: Preparación del catalizador de hidrogenación por transferencia

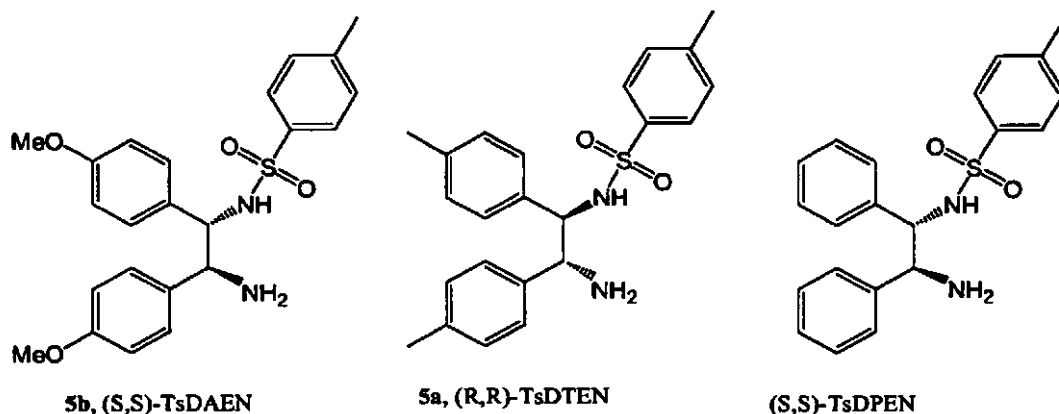
Una mezcla de $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ (0,5 eq.), metilamina (2 eq.), diamina monosulfonilada (1 eq.) **5b** en isopropanol anhidro, se calentó a 70-90°C durante 1-4 h en una atmósfera inerte. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución se concentró a presión reducida y el sólido naranja se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua desgasificada y después se secó adicionalmente una pequeña cantidad de metanol a presión reducida. La purificación adicional se puede realizar por precipitación/cristalización en metanol caliente.

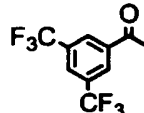
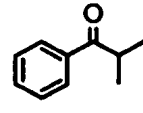
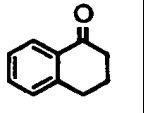
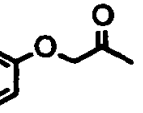
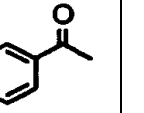
Ejemplo 3: Uso de diaminas monosulfoniladas **5** para la hidrogenación asimétrica por transferencia. Ensayo de catalizadores de hidrogenación por transferencia en una mezcla de cetonas.

Se prepararon in situ catalizadores de hidrogenación por transferencia que llevan las diaminas **5** y se ensayaron en una mezcla previamente formada de dicetonas en DMF. Se calentaron $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ (0,0025 mmol) o

[RhCp*Cl₂]₂ (0,0025 mmol) y la diamina monosulfonilada **5** (0,0055 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a 40°C durante 10 min en atmósfera inerte (argón). Se añadió una disolución de cinco cetonas (0,5 ml, 1 mmol en total, 0,2 mmol de cada una) en DMF (S/C 40 con respecto a cada sustrato), seguido de 0,6 ml de mezcla de ácido fórmico/trietilamina 1/1 y 1 ml de DMF. La reacción se calentó durante la noche (20 h) a 60°C y se analizó por CG (columnas ChiraDex CB, He 0,7 kg/cm², 100°C durante 12 min, después a 180°C a 1,5°C/min, después a 200°C a 5°C/min).

Por referencia, las diaminas ensayadas eran las siguientes:



Cetona					
(S,S)-Ts-DAEN - Ru S/C 100/1	>95% conv 55% ee	33% conv 40% ee	>95% conv 96% ee	> 95% conv 29% ee	> 95% conv 92% ee
(S,S)-Ts-DAEN - Ru S/C 200/1	>95% conv 57% ee	10% conv 42% ee	> 95% conv 98% ee	> 95% conv 27% ee	> 95% conv 94% ee
(R,R)-Ts-DTEN - Ru S/C 200/1	>95% conv 53% ee	11% conv 35% ee	> 95% conv 96% ee	> 95% conv 28% ee	95% conv 91 % ee
(S,S)-Ts-DAEN - Rh S/C 100/1	>95% conv 72% ee	46% conv 13% ee	51% conv 98% ee	> 95% conv 13% ee	47% conv 90% ee
conv = conversión ee = exceso enantiomérico					

Los resultados muestran conversiones y ee particularmente altos para la cetona cíclica, en la que la cetona es parte de una estructura de anillo, tal como la α -tetralona.

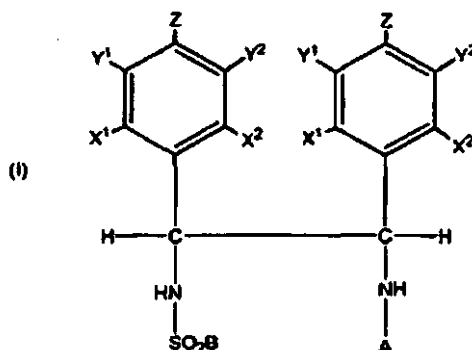
10 Ejemplo 4: Actividad de TsDAEN frente a TsDPEN

Se ensayó la actividad de (S,S)-TsDAEN frente a la (S,S)-TsDPEN convencional en la hidrogenación asimétrica por transferencia, usando α -tetralona como sustrato. La reacción se llevó a cabo en una escala de 15 mmol, con una relación S/C 500/1, usando [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ como precursor de metal y DMF como disolvente a 60°C. Se añadió un equivalente de formiato de trietilamonio al principio de la reacción y se añadió más HCOOH durante el transcurso de la reacción para mantener el pH a 8,2. Los resultados indicados a continuación indican que la (S,S)-TsDAEN es más activa que la (S,S)-TsDPEN.

	Ligando diamina	Tiempo (h)	Conversión (%)	e.e. (%)
Ejemplo 4	(S,S)-TsDAEN	1,5	36	98
		5	71	
		22	90	
Ejemplo comparativo	(S,S)-TsDPEN	1	11	98
		2	25	
		3	31	
		4	36	
		6	45	
		22	70	

REIVINDICACIONES

1.- Una diamina de fórmula (I)



en la que A es: hidrógeno; o ciclohexilo; o un grupo alquilo C1-C20 saturado o insaturado; o un grupo fenilo, naftilo o antracilfenilo no sustituido o sustituido; B es dansilo, bencilo o 2-feniletilo o un grupo alquilo C1-C20, cicloalquilo, alcarilo o arilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquilamino y al menos uno de X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z es un grupo sustituyente alquilo C1-C10, alcarilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi, trifluorometilo, ciclopentoxi o ciclohexoxi, y cuando X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z no son un grupo sustituyente alquilo C1-C10, alcarilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi, trifluorometilo, ciclopentoxi o ciclohexoxi, entonces X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 o Z son hidrógeno, en la que alquilamino significa $-NR'_2$, en el que R' es metilo, ciclohexilo o isopropilo o el nitrógeno forma parte de una estructura de anillo de alquilo, y en el que el grupo sustituyente en el sustituyente A, si está presente, se selecciona del grupo que consiste en: hidroxilo, haluro seleccionado de F, Cl, Br o I, alcoxi C1-C20, amino, amido, nitrilo y tiol, y en el que el grupo sustituyente en el sustituyente B, si está presente, se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C1-C20; trifluorometilo; hidroxilo; haluro seleccionado de F, Cl, Br o I; alcoxi C1-C20; amino; amido; nitrilo; nitro y tiol.

2.- Una diamina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A es hidrógeno.

3.- Una diamina de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que B es un grupo arilo sustituido o no sustituido.

4.- Una diamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que X^1 , X^2 , Y^1 e Y^2 son hidrógeno y Z es un grupo sustituyente alquilo C1-C10, alcarilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi, trifluorometilo, ciclopentoxi o ciclohexoxi.

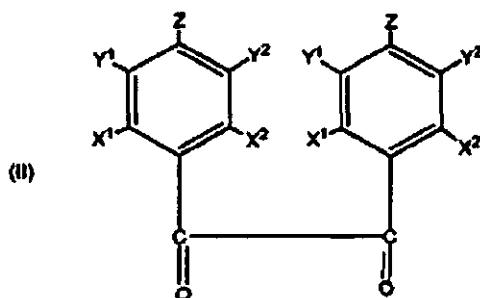
5.- Una diamina de acuerdo con la reivindicación 4, en la que Z es metilo.

6.- Una diamina de acuerdo con la reivindicación 4, en la que Z es metoxi.

7.- Una diamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la diamina es homoquiral.

8.- Un método para preparar una diamina de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de:

- formar un espiroimidazol sustituido a partir de una dicetona sustituida de fórmula (II),
- reducir el espiroimidazol sustituido para formar una diamina sustituida,
- resolver opcionalmente la diamina sustituida en una forma enriquecida en un enantiómero, y
- sulfonilar la diamina sustituida.



9.- Un catalizador que comprende el producto de reacción de una diamina de fórmula (I) según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7 y un compuesto de un metal seleccionado de la lista que consiste en Ru, Rh, Ir, Co, Ni, Fe, Pd o Pt.

10.- Un catalizador de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto metálico es $[MX_2(\text{areno})]_2$ en el que M = Rh o Ru y X= halógeno.

5 11.- El uso de un catalizador de acuerdo con la reivindicación 9 o reivindicación 10, para llevar a cabo una reacción de hidrogenación por transferencia.

12.- El uso de un catalizador de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la reacción de hidrogenación por transferencia se lleva a cabo en una cetona cíclica.