

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 904**

51 Int. Cl.:
C07C 17/23 (2006.01)
C07C 23/10 (2006.01)
C07C 17/354 (2006.01)
C07C 25/22 (2006.01)
C07C 17/30 (2006.01)
C07C 25/24 (2006.01)
C07C 209/10 (2006.01)
C07C 209/62 (2006.01)
C07C 209/70 (2006.01)
C07C 211/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06829477 .6**
96 Fecha de presentación: **11.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1963251**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de aminas**

30 Prioridad:
12.12.2005 EP 05027072
21.04.2006 EP 06008248

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2012

73 Titular/es:
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL, CH

72 Inventor/es:
TOBLER, HANS;
WALTER, HARALD;
CORSI, CAMILLA;
EHRENFREUND, JOSEF;
GIORDANO, FANNY y
ZELLER, MARTIN

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 391 904 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).

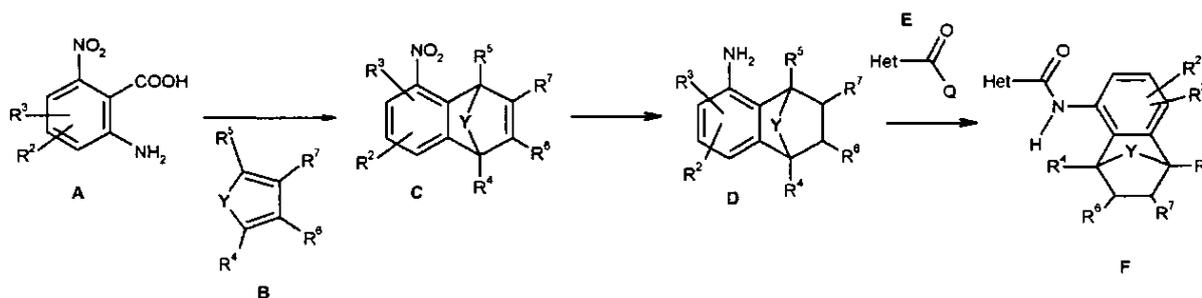
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de aminas

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar ciertos 5-amino-benzonorbornenos y a su uso para preparar benzonorbornenil-amidas de ácidos carboxílicos, que son útiles como microbicidas y especialmente como fungicidas.

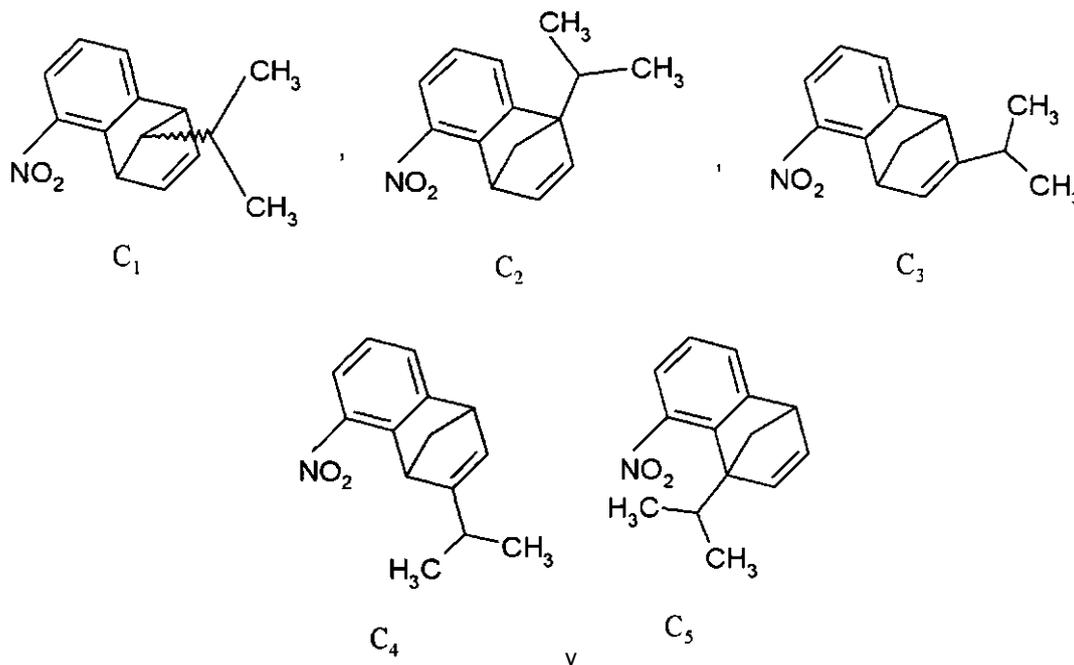
En el documento WO 04/035589 se describen diversas benzonorbornen-5-amidas de ácidos heterociclicil-carboxílicos, métodos para su preparación, y su uso como microbicidas. Según el documento 04/035589, estas amidas se pueden preparar como se expresa en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1



En la síntesis mostrada en el Esquema 1, se hace reaccionar un 3-nitrobenzino, generado a partir de un ácido 6-nitroantranílico (A), con un 1,4-dieno cíclico (B), tal como 5-isopropil-ciclopentadieno, para formar un 5-nitrobenzonorbornadieno (C) en una reacción de Diels-Alder. En condiciones de reducción catalítica estándar (por ejemplo, usando níquel Raney o paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol), tanto el grupo 5-nitro como el doble enlace 2,3 del 5-nitro-benzonorbornadieno (C) se reducen para formar el 5-amino-benzonorborneno (D). La reacción del 5-amino-benzonorborneno (D) con un ácido heterociclicil-carboxílico o derivado de ácido heterociclicil-carboxílico (E), en el que Q puede ser hidroxilo, fluoro, cloro o bromo, en un disolvente tal como diclorometano, da una benzonorbornen-5-il-amida de ácido heterociclicil-carboxílico (F) fungicida. Un ejemplo de (D) es 5-amino-9-isopropil-benzonorborneno, que es un precursor de una amida, por ejemplo, del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

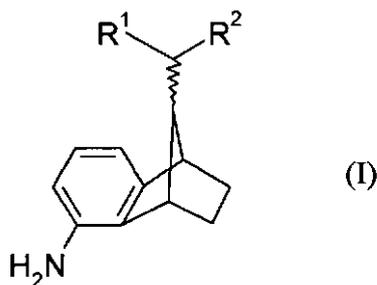
El problema con la síntesis esquematizada en el Esquema 1 es que se forma un número de impurezas isómeras indeseadas. Por ejemplo, en la preparación del 5-nitro-benzonorbornadieno (C), en el que R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son todos H e Y es CH-iso-propilo, mediante la reacción de Diels-Alder, se forman los siguientes regioisómeros:



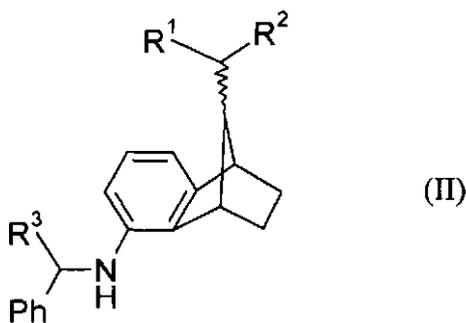
Desafortunadamente, el isómero deseado C₁ se forma con un rendimiento relativamente bajo. Aunque los isómeros indeseados se pueden eliminar, ya sea al final de la reacción de Diels-Alder o en una etapa posterior, mediante técnicas convencionales tales como cristalización fraccionada o destilación fraccionada o mediante métodos cromatográficos, esta ruta sintética no es muy adecuada para la producción a gran escala.

- 5 Una solución a este problema se proporciona mediante el presente procedimiento que permite que se prepare 5-amino-benzonorborneno (D) de una manera económicamente favorable con buen rendimiento y calidad.

De este modo, según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula general (I):

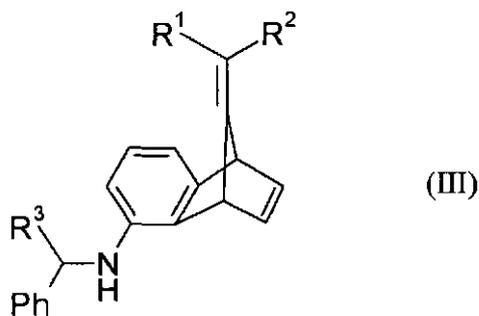


- 10 en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆, que comprende tratar con un agente reductor un compuesto de la fórmula general (II):



en la que R¹ y R² tienen los significados dados para el compuesto de la fórmula (I), R³ es H o alquilo de C₁₋₄ y Ph es fenilo, o

- 15 un compuesto de la fórmula general (III):



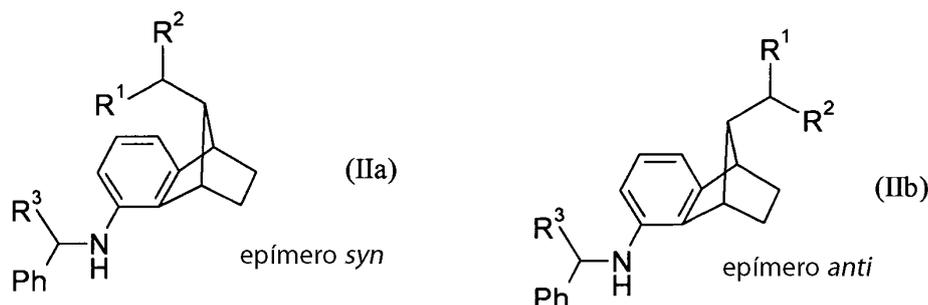
- 20 en la que R¹, R², R³ y Ph tienen los significados dados para el compuesto de la fórmula (II), siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencilo Ph-CH(R³)- del resto bencilamino PhCH(R³)NH- en el compuesto de la fórmula (II) o en el compuesto de la fórmula (III) para dejar un grupo amino, y, además, en el caso del compuesto de la fórmula (III), para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

Cada resto alquilo es una cadena lineal o ramificada, y, dependiendo de si contiene 1 a 4 ó 1 a 6 átomos de carbono, es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo o 1,3-dimetilbutilo.

5 R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} . Ambos pueden ser H, o uno puede ser H y el otro un grupo alquilo de C_{1-6} , o ambos pueden ser el mismo grupo alquilo o grupos alquilo diferentes. Son de particular interés los compuestos en los que R^1 y R^2 se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos compuestos en los que tanto R^1 como R^2 son metilo.

R^3 es H o alquilo de C_{1-4} . Lo más conveniente, es H.

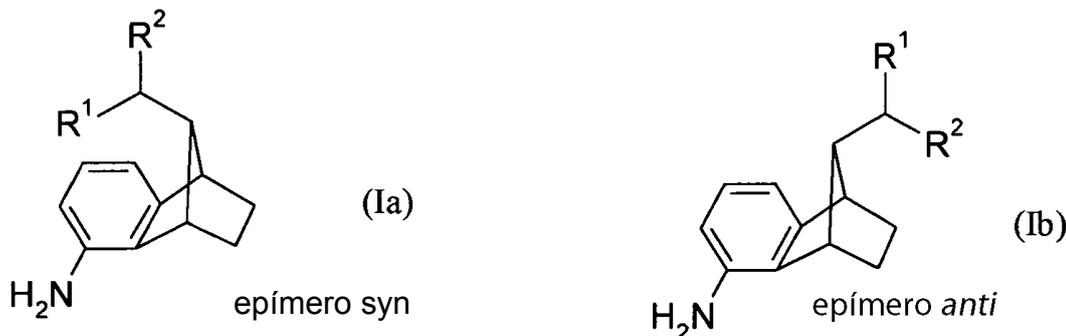
10 Los compuestos de la fórmula general (II) pueden estar en las dos formas estereoisómeras (IIa) o (IIb), o mezclas de ambos en cualquier proporción, siendo (IIa) el epímero *syn* y (IIb) el epímero *anti*:



15 El epímero *syn* (IIa) puede existir en dos formas estereoisómeras: la forma *syn*(+) y la forma *syn*(-). La invención cubre el uso de ambas formas y mezclas de ambas en cualquier proporción. El epímero *anti* (IIb) puede existir en dos formas estereoisómeras: la forma *anti*(+) y la forma *anti*(-). La invención cubre el uso de ambas formas y mezclas de ambas en cualquier proporción.

El compuesto de la fórmula general (III) puede existir en dos formas estereoisómeras: la forma (+) y la forma (-). La invención cubre el uso de ambas formas y mezclas de ambas en cualquier proporción.

El compuesto de la fórmula general (I) puede estar en las dos formas estereoisómeras (Ia) o (Ib) o mezclas de ambas en cualquier proporción, siendo (Ia) el epímero *syn* y (Ib) el epímero *anti*:



20 El epímero *syn* (Ia) puede existir en dos formas estereoisómeras: la forma *syn*(+) y la forma *syn*(-). La invención cubre la preparación de ambas formas y mezclas de ambas en cualquier proporción. El epímero *anti* (Ib) puede existir en dos formas estereoisómeras: la forma *anti*(+) y la forma *anti*(-). La invención cubre la preparación de ambas formas y mezclas de ambas en cualquier proporción.

25 La escisión reductora del resto bencílico del compuesto de la fórmula (II) se lleva a cabo usando hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico, por ejemplo un catalizador de rodio o preferiblemente un catalizador de paladio, tal como paladio sobre carbono.

30 La cantidad de agente reductor usada será generalmente de 1 a 5, típicamente de 1 a 1,3 equivalentes en moles de compuesto (II). Cuando el agente reductor es hidrógeno, la cantidad de catalizador usada será normalmente de 0,001 a 0,5, típicamente de 0,01 a 0,1 equivalentes en moles de compuesto (II). Una hidrogenación catalizada por metal producirá normalmente una mezcla de los epímeros *syn* y *anti* (IIa) y (IIb).

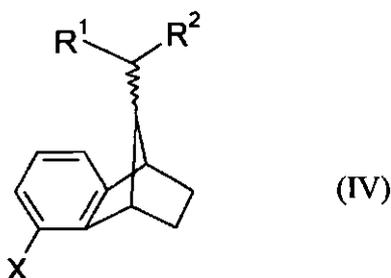
35 La reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, *n*-propanol o 2-propanol, o un disolvente prótico tal como tetrahidrofurano, *terc*-butil metil éter, dioxano, acetato de etilo o dimetoxietano, o una mezcla de tales disolventes. Típicamente, el disolvente es tetrahidrofurano o metanol.

La temperatura a la que se lleva a cabo la reducción no es crítica. Adecuadamente, se lleva a cabo desde 0°C hasta 80°C, típicamente desde 0°C hasta 25°C, y convenientemente a temperatura ambiente. De forma similar, la presión no es crítica, y la reducción se puede llevar a cabo a presión elevada o reducida, pero se lleva a cabo convenientemente a presión ambiental.

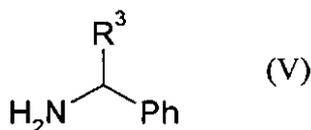
5 El tiempo necesario para terminar la reducción dependerá, *entre otros*, de las condiciones de reacción y la escala, pero normalmente tardará entre 1 y 48 horas, y típicamente 1 y 6 horas.

10 La escisión reductora del resto bencílico del compuesto de la fórmula (III) se lleva a cabo usando hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico. El tipo de agente reductor, catalizador, disolvente y condiciones de reacción descritos anteriormente con respecto a la reducción del compuesto de la fórmula (II) son igualmente eficaces para la reducción del compuesto de la fórmula (III), excepto que la cantidad de agente reductor usada normalmente será de 3 a 6, típicamente de 3 a 3,3 equivalentes en moles de compuesto (III), debido a la reducción adicional de los dos dobles enlaces así como la escisión del resto bencílico. La cantidad de catalizador usada, la temperatura y la presión de reacción, y el tiempo que tarda la reacción serán iguales que para la reducción del compuesto de la fórmula (II).

15 El compuesto de la fórmula general (II) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):



en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



20 en la que R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio.

25 Las bases adecuadas para llevar a cabo el procedimiento anterior incluyen alcóxidos tales como *tert*-butóxidos de sodio y de potasio, y metóxido y etóxido de sodio, y bases inorgánicas tales como carbonatos, por ejemplo carbonatos de potasio, de sodio y de cesio, hidróxidos, por ejemplo hidróxidos de sodio y de potasio, y fosfatos, por ejemplo fosfato de potasio. Son particularmente útiles los alcóxidos, especialmente *tert*-butóxido de sodio.

Cuando se usa hidróxido de sodio o de potasio como base, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase, tal como bromuro de cetiltrimetilamonio.

30 La cantidad de base usada es típicamente de 1 a 3 equivalentes en moles de compuesto (IV), por ejemplo 1 a 2 equivalentes en moles.

35 El complejo de paladio usado en el procedimiento generalmente se formará a partir de un precursor de paladio de al menos un ligando adecuado. Cuando el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente, el complejo será normalmente soluble en el disolvente. En el contexto de este procedimiento, los complejos de paladio incluyen expresamente aquellos que consisten en compuestos de paladio orgánicos cíclicos ("paladaciclos") y ligandos de fosfina secundaria.

El complejo de paladio se puede usar como una especie preformada, robusta, o se puede formar *in situ*. Típicamente, se obtiene haciendo reaccionar un precursor de paladio con al menos un ligando adecuado. En el caso de transformaciones incompletas, pueden estar presentes cantidades residuales del precursor de paladio o del ligando en la mezcla de reacción.

Los precursores de paladio útiles se pueden escoger de acetato de paladio, cloruro de paladio, disolución de cloruro de paladio, (dibencilidenacetona)₃paladio₂ o (dibencilidenacetona)₂paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, paladio/carbono, dicloro-bis(benzonitrilo)paladio, (tris-*terc*-butilfosfina)₂paladio o una mezcla de (dibencilidenacetona)₃paladio₂ y (tris-*t*-butilfosfina)₂paladio.

5 Los ligandos útiles son, por ejemplo, ligandos de fosfina *terciaria*, ligandos de carbeno *N*-heterocíclico y ligandos de ácido fosfínico. Los ligandos de fosfina *terciaria* son generalmente de dos tipos: ligandos monodentados y bidentados. Un ligando monodentado puede ocupar un sitio de coordinación de paladio, mientras que un ligando bidentado ocupa dos sitios de coordinación, y por tanto es capaz de quelar la especie de paladio.

10 Lo siguiente son ejemplos de ligandos de fosfina *terciaria*, de carbeno *N*-heterocíclico y de ácido fosfínico y un paladaciclo con un ligando de fosfina secundaria.

(A) Ligandos de fosfina monodentados:

15 Tri-*terc*-butilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio ("P(tBu)₃HBF₄"), tris-orto-tolilfosfina ("P(oTol)₃"), tris-ciclohexilfosfina ("P(Cy)₃"), 2-di-*terc*-butil-fosfino-1,1'-bisfenilo ("P(tBu)₂BiPh"), 2-di-ciclohexil-fosfino-1,1'-bisfenilo ("P(Cy)₂BiPh"), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bisfenilo ("x-Phos"), y *terc*-butil-di-1-adamantil-fosfina ("P(tBu)(Adam)₂").

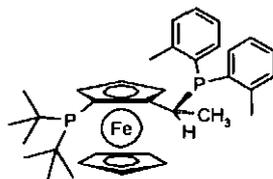
En el documento US-2004-0171833 se puede encontrar más información sobre ligandos de fosfina monodentados.

(B) Ligandos de fosfina *terciaria* bidentados:

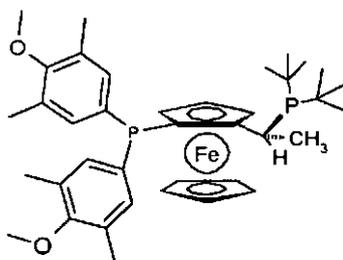
(B1) Ligandos de bifosfina:

(B1.1) Ligandos de ferrocenil-bifosfina (ligandos "Josifos"):

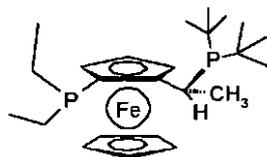
20 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)-ferroceno, (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di(3,5-dimetilfenil)fosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etil-diciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-difenilfosfina, (R)-(+)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)ferrocenil]-etil-diciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difurilfosfino)ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina, (R)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)-ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etil-difenilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenil)fosfino)ferrocenil]etil-di(3,5-dimetilfenil)fosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil]etil-di-o-tolilfosfina



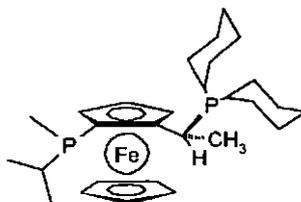
(R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)ferrocenil]-etil-di-*terc*-butilfosfina



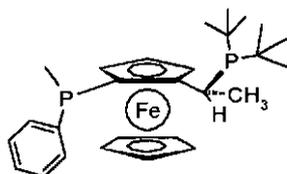
35 (R)-(-)-1-[(S)-2-(dietilfosfino)ferrocenil]-etil-di-*terc*-butilfosfina



(R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-metil-*P*-isopropil-fosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina



(R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-metil-*P*-fenil-fosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina



5

y sus mezclas racémicas, especialmente mezclas racémicas de 1-[2-(di-*terc*-butilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina, 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina y 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina.

(B1.2) Ligandos de binaftil-bisfosfina

10 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ("BINAP"), R-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo ("Tol-BINAP"), 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico ("Tol-BINAP racémico").

(B1.3) 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)-xanteno ("Xantphos").

(B2) Ligandos de aminofosfina₂:

(B2.1) Ligandos de bifenilo:

15 2-diciclohexilfosfino-(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenilo ("PCy₂NMe₂BiPh"), 2-di-*terc*-butilfosfino-(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenilo ("P(tBu)₂NMe₂BiPh").

(C) Ligandos de carbeno *N*-heterocíclico:

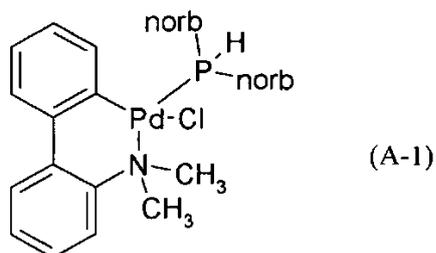
cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio ("I-Pr"), cloruro de 1,2-bis(1-adamantil)-imidazolio ("I-Ad") y cloruro de 1,3-bis-(2,6-metilfenil)-imidazolio ("I-Me").

20 (D) Ligandos de ácido fosfínico:

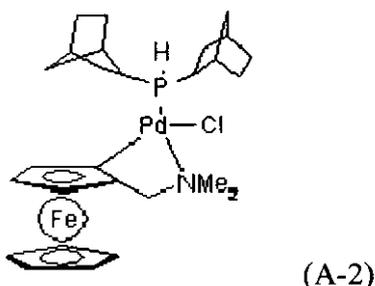
óxido de di-*terc*-butil-fosfino.

(E) Paladaciclos que contienen un ligando de fosfina secundario:

El complejo de la fórmula (A-1)

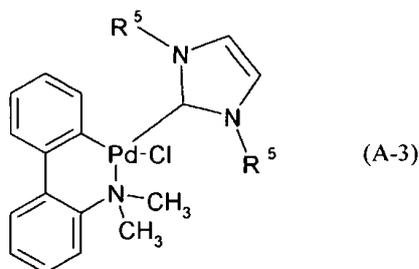


en la que "norb" es norbornilo, y el complejo de la fórmula (A-2)



El complejo de paladio (A-1) se describe en Synlett., 2549-2552 (2004) con el nombre en código "SK-CC01-A". El complejo (A-2) se describe en Synlett. (*ibid*) con el nombre en código "SK-CC02-A".

Otros ejemplos de complejos de paladio que contienen ligandos de ácido fosfínico se describen en J. Org. Chem. 66, 8677-8681 con los nombres en código "POPd", "POPd2" y "POPd1". Otros ejemplos de complejos de paladio que contienen ligandos de carbeno *N*-heterocíclico son naftoquinona-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden-paladio ([⁺Pd-NQ-IPr]₂), divinil-tetrametilsiloxano-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden-paladio ("Pd-VTS-IPr"), dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden-paladio ("Pd-Cl-IPr"), diacetato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden-paladio ("Pd-OAc-IPr"), cloruro de alil-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenpaladio ("Pd-Al-Cl-IPr") y un compuesto de la fórmula (A-3):



en la que R⁵ es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo. En Organic Letters, 4, 2229-2231 (2002) y en Synlett., 275-278, (2005) se puede encontrar más información sobre [Pd-NQ-IPr]₂, Pd-VTS-IPr, Pd-Cl-IPr, Pd-OAc-IPr y Pd-Al-Cl-IPr. En Organic Letters, 5, 1479-1482 (2003) se puede encontrar más información sobre el compuesto de fórmula (A-3).

En el procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula general (II), se puede usar un único complejo de paladio, o una mezcla de diferentes complejos de paladio.

Los precursores de paladio que son particularmente útiles para la formación de los complejos de paladio son aquellos seleccionados de acetato de paladio, (dibencilidenacetona)₃paladio₂, (dibencilidenacetona)₂paladio, disolución de cloruro de paladio, o una mezcla de (dibencilidenacetona)₃paladio₂ y (tris-*terc*-butilfosfina)₂paladio. El acetato de paladio es especialmente útil, como lo es el cloruro de paladio.

Para la formación del complejo de paladio, se usa al menos un ligando. Normalmente, el complejo de paladio tendrá al menos un ligando elegido de un ligando de fosfina terciaria monodentado, un ligando de fosfina terciaria bidentado y un ligando de carbeno *N*-heterocíclico, y típicamente al menos un ligando escogido de un ligando de ferrocenil-bifosfina, un ligando de binaftil-bifosfina y un ligando de aminofosfina.

Son particularmente adecuados los complejos de paladio que contienen al menos un ligando seleccionado de tri-*terc*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, P(oTol)₃, P(Cy)₃, P(tBu)₂BiPh, P(Cy)₂BiPh, x-Phos, P(tBu)(Adam)₂, (R)-(-)-1-[(S)-2-

(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina, 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina racémica, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil]etildi-*o*-tolilfosfina, 1-[2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil]etildi-*o*-tolilfosfina racémica, dppf, 1,1'-bis(di-*terc*-butil-fosfino)-ferroceno, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina racémica, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina, BINAP, Tol-BINAP, Tol-BINAP racémica, Xantphos, PCy₂NMe₂BiPh, P(tBu)₂NMe₂BiPh, 1-Pr, I-Ad e I-Me, y un complejo de paladio de fórmula (A-3), en la que R⁵ es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo.

Se prefieren los complejos de paladio con al menos un ligando seleccionado de tri-*terc*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, P(tBu)₂BiPh, P(Cy)₂BiPh, x-Phos, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina, 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina racémica, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil]etildi-*o*-tolilfosfina, 1-[2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil]etildi-*o*-tolilfosfina racémica, dppf, PCy₂NMe₂BiPh e I-Pr.

Son de especial interés los complejos de paladio que contienen al menos un ligando seleccionado de los siguientes grupos:

(i) tri-*terc*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, P(tBu)₂BiPh, P(Cy)₂BiPh, x-Phos, PCy₂NMe₂BiPh e I-Pr;

(ii) tri-*terc*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, PCy₂NMe₂BiPh e I-Pr;

(iii) tri-*terc*-butilfosfina y P(tBu)₃HBF₄; y

(iv) (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina y 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina racémica.

Son muy preferidos los complejos de paladio que contienen como ligando PCy₂NMe₂BiPh, 1-Pr, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina o 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina racémica.

Un complejo particularmente preferido es aquel en el que el precursor es cloruro de paladio y el ligando es (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina.

El complejo de paladio se usa en la preparación del compuesto de fórmula (II) en una cantidad catalítica, normalmente en una relación molar de 1:10 a 1:10000, con respecto al compuesto de fórmula (IV), típicamente en una relación de 1:100 a 1:1000, por ejemplo 1:500 a 1:700 o alrededor de 1:600. El complejo se puede preformar o formar *in situ* mezclando juntos el precursor y el ligando, que generalmente se usarán en cantidades equimolares, o aproximadamente.

El compuesto de fórmula (V) usado para la reacción con el compuesto de la fórmula (IV) es convenientemente la propia bencilamina, en la que R³ es H.

Convenientemente, los compuestos (IV) y (V) se emplean en cantidades equimolares o con un exceso del compuesto (V). Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula (V) usada es adecuadamente de 1 a 3 equivalentes en moles del compuesto (IV), típicamente de 1 a 2 equivalentes, por ejemplo alrededor de 1,5 equivalentes en moles.

La preparación del compuesto de la fórmula (II) se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, que está preferiblemente seco. Los disolventes adecuados incluyen 1,2-dimetoxietano, di(etilenglicol) dimetil éter (diglima), *terc*-butil metil éter, pentano, hexano, ciclohexano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o xileno, y sus mezclas. Los disolventes preferidos son éteres dialquílicos de dietilenglicol que tiene la fórmula general:



en la que R es alquilo de C₁₋₄. Los disolventes más convenientes son 1,2-dimetoxietano o diglima.

Sin embargo, el procedimiento se puede llevar a cabo sin un disolvente. En este caso, el compuesto de fórmula (V) se usará normalmente en exceso del compuesto de fórmula (IV).

Tanto si se emplea un disolvente o no, el procedimiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada, preferiblemente en el intervalo de 50°C a 200°C, y típicamente de 80°C a 150°C. También se puede llevar a cabo a presión ambiental, elevada o reducida, convenientemente a presión ambiental.

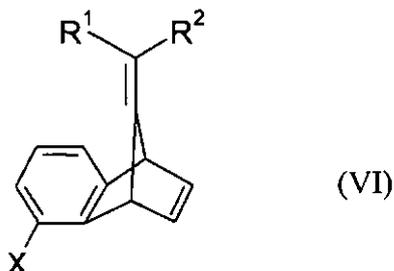
El tiempo que tarda la reacción dependerá, *entre otros*, de la escala a la que se lleva a cabo, los reactivos usados y las condiciones de reacción. Normalmente, sin embargo, tardará de 1 a 48 horas, típicamente de 4 a 30 horas, por ejemplo de 4 a 18 horas.

Puede ser beneficioso llevar a cabo el procedimiento en una atmósfera de gas inerte, tal como en una atmósfera de nitrógeno o argón, lo más conveniente nitrógeno.

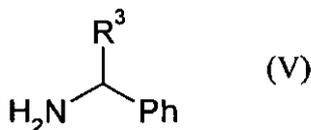
La información adicional sobre las condiciones generales para llevar a cabo la preparación del procedimiento para producir el compuesto de la fórmula (II) estará disponible para un químico experto en la bibliografía que se refiere a

la preparación de anilinas a partir de halobencenos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio con alquilaminas. Por ejemplo, en Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1, 1051-1096 (2002), en Journal of Organometallic Chemistry, 576, 125-146 (1999) y en Journal of Organometallic Chemistry, 653, 69-82 (2002), han aparecido artículos de repaso sobre tales acoplamientos.

- 5 El compuesto de la fórmula general (III) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



10

en la que R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio.

15

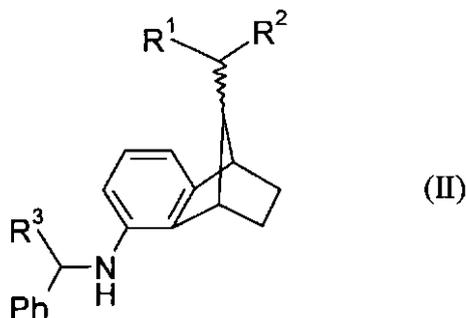
La base, el complejo de paladio, el compuesto (V) y las condiciones del procedimiento son los mismos como se describe anteriormente para el procedimiento para preparar el compuesto (II) a partir del 5-cloro- o 5-bromobenzoborneno (IV). En este caso, sin embargo, un complejo de paladio particularmente preferido es aquel en el que el precursor es cloruro de paladio y el ligando es el ligando de carbeno I-pr. De otro modo, todos los detalles descritos para el procedimiento del compuesto (II) son igualmente aplicables al procedimiento del compuesto (III).

20

Cuando R^1 y R^2 son diferentes, los compuestos de las fórmulas generales (III) y (IV) pueden existir como los isómeros *E* o *Z*, o como mezclas de ambos en cualquier proporción.

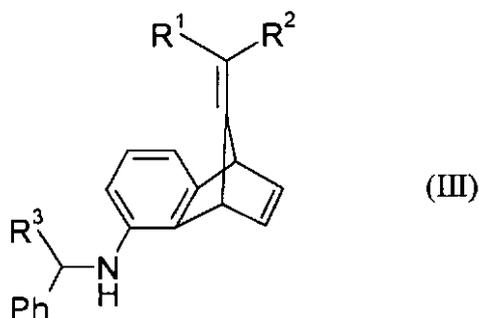
Así como es útil para preparar el compuesto de la fórmula (I), el compuesto de la fórmula (III) se puede usar para preparar el compuesto de la fórmula (II).

De este modo, la invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (II):



25

en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente, que comprende tratar un compuesto de la fórmula general (III):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente, con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R^1R^2C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a un enlace sencillo, pero para dejar el resto $PhCH(R^3)NH-$ intacto.

5 Un agente reductor adecuado para este procedimiento es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico, tal como un catalizador de rodio, por ejemplo rodio sobre carbono.

La cantidad de agente reductor usada normalmente será de 2 a 6 equivalentes en moles del compuesto (III), típicamente de 2 a 2,3 equivalentes en moles.

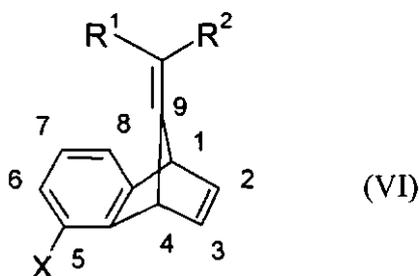
10 La cantidad de catalizador usada normalmente será de 0,001 a 0,5 equivalentes en moles del compuesto (III), típicamente de 0,01 a 0,1.

La reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, *n*-propanol o 2-propanol, o un disolvente prótico tal como tetrahidrofurano, *terc*-butil metil éter, dioxano, acetato de etilo o dimetoxietano, o una mezcla de tales disolventes. Típicamente, el disolvente es tetrahidrofurano o metanol.

15 La temperatura a la que se lleva a cabo la reducción no es crítica. Adecuadamente, se lleva a cabo de 0°C a 80°C, típicamente de 0°C a 25°C, y convenientemente a temperatura ambiente. De forma similar, la presión no es crítica, y la reducción se puede llevar a cabo a presión elevada o reducida, pero se lleva a cabo convenientemente a presión ambiente hasta presión de 4 bares.

20 El tiempo que tarda para terminar la reducción dependerá, *entre otros*, de las condiciones de reacción y de la escala, pero normalmente tardará entre 1 y 48 horas, típicamente 1 y 6 horas.

El 5-cloro- o 5-bromo-benzonorborneno de la fórmula general (IV) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de la fórmula general (VI):



25 en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R^1R^2C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos.

30 Un agente reductor adecuado para este procedimiento es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico, tal como un catalizador de níquel Raney, platino sobre carbono, óxido de platino(IV), paladio sobre carbono, rodio sobre carbono, óxido de rodio(III) o un catalizador de rodio sobre alúmina. Son ideales rodio sobre carbono, paladio sobre carbono o platino sobre carbono. En una realización de la invención, se usa rodio sobre carbono o paladio sobre carbono.

La cantidad de agente reductor usada normalmente será de 2 a 6 equivalentes en moles del compuesto (VI), típicamente de 2 a 2,3 equivalentes en moles.

El haluro de alquil C₁₋₆- o fenilmagnesio es preferiblemente un cloruro o bromuro, y es más preferiblemente cloruro o bromuro de *iso*-propilmagnesio.

5 Si se usa un alquil C₁₋₆- o fenil-litio, la reacción se lleva a cabo en presencia del fulveno (VIII) para dar directamente el 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno. En este caso, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como tolueno, benceno, hexano, pentano o éter de petróleo, a una temperatura de -20°C a 0°C, típicamente a -10°C a 0°C. La mezcla de reacción se puede dejar calentar hasta la temperatura ambiente antes del aislamiento paralizando en un medio acuoso como se describe anteriormente.

10 Si se usa haluro de alquil C₁₋₆- o fenilmagnesio, el 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno se puede formar en un procedimiento por etapas, formándose el halobenceno (VII) en una primera etapa, y formándose el 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno en una segunda etapa, ya sea mediante la adición subsiguiente del fulveno (VIII) o mediante la adición subsiguiente al fulveno (VIII). La reacción de la primera etapa entre el halobenceno (IX) o (X) con el haluro de alquil C₁₋₆- o fenilmagnesio se lleva a cabo a una temperatura de -78°C a 0°C, típicamente a -20°C a -10°C. En el primer caso, la adición subsiguiente de fulveno a -20°C a +10°C, típicamente a -10°C a 0°C. La reacción se promueve calentando la mezcla hasta la temperatura ambiente o preferiblemente hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado. En el segundo caso, la adición subsiguiente al fulveno se lleva a cabo a 20°C a 100°C, típicamente a 70°C a 95°C. La reacción se agita una hora adicional para terminar la conversión.

15 Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, terc-butil metil éter, hexano, éteres de petróleo, pentano, benceno, tolueno y xileno, preferiblemente tolueno, tetrahidrofurano o hexano. El 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno se puede aislar entonces paralizando en un medio de reacción como se describe anteriormente.

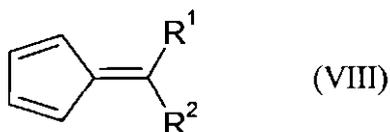
20 La atmósfera inerte en la que se lleva a cabo la reacción es, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno.

Las transformaciones de este tipo se describen por J. Coe en Organic Letters, 6, 1589 (2004) o P. Knochel en Angew. Chem. 116, 4464 (2004).

25 Los 1,2,3-trihalobencenos de la fórmula (IX) o (X) son conocidos y/o se pueden preparar mediante métodos conocidos. Por ejemplo, los 1-bromo-2,3-diclorobencenos se pueden preparar mediante la denominada reacción de Sandmeyer a partir de 2,3-dicloroanilina. Tales reacciones de Sandmeyer se pueden llevar a cabo usando un éster de nitrito orgánico, tal como nitrito de terc-butilo o nitrito de isopentilo, en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, en presencia de bromuro cúprico como agente bromante (como se describe en Journal of Organic Chemistry, 1977, 42, 2426-31), o mediante una reacción de dos etapas que implica la diazotación en un medio de reacción acuoso ácido a temperaturas de 0°C a 15°C usando nitrito orgánico, y añadiendo después la mezcla de reacción a disolución de bromuro cuproso (como se describe en Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 1932, 51, 98-113 y el documento JP-6-2114-921).

30 Los 6-alquil- o 6,6-dialquilfulvenos se pueden preparar como se describe por M. Neuenschwander et al, Helv. Chim. Acta, 54, 1037 (1971), ibid 48, 955 (1965), R.D. Little et al, J. Org. Chem. 49, 1849 (1984), I. Erden et al, J. Org. Chem. 60, 813 (1995) y S. Collins et al, J. Org. Chem. 55, 3395 (1990).

Los fulvenos de la fórmula general (VIII):



en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, se pueden preparar mediante la reacción de ciclopenta-1,3-dieno con un compuesto (VIIIa):



40

en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, en presencia de una base. Como base, preferiblemente se usa pirrolidina, morfolina o tiomorfolina, y es más preferida la pirrolidina. En tales reacciones, se puede usar 0,01 a 1 equivalente de base. Preferiblemente, se usan 0,25 a 0,8 equivalentes de base.

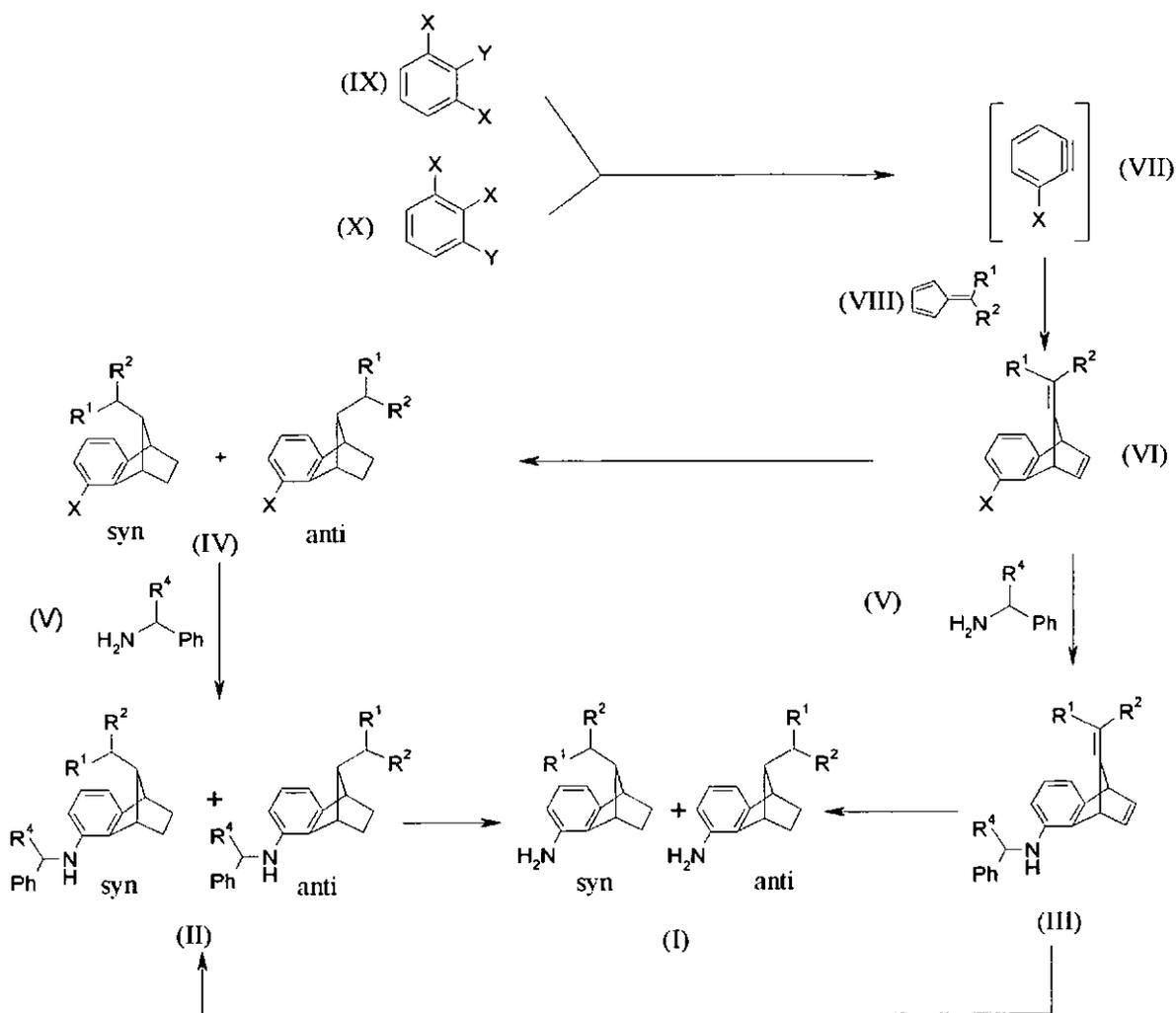
Preparación de 6,6-dimetilfulveno:

Se mezclan 950 g (30 moles) de metanol, 543 g (7,8 moles) de acetona y 397 g (6 moles) de ciclopentadieno y se enfrían hasta -5°C. Se añaden con cuidado 107 g (1,5 moles) de pirrolidina. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -5°C. La reacción se detiene añadiendo ácido acético y agua.

Tras la separación de fases, la fase orgánica se extrae con salmuera y el disolvente se evapora. Se obtienen 535 g de 6,6-dimetilfulveno (pureza: 93%; rendimiento: 78% del teórico).

Por conveniencia, las reacciones anteriores se resumen en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2



Como se ha explicado ya anteriormente, la reacción se refiere a:

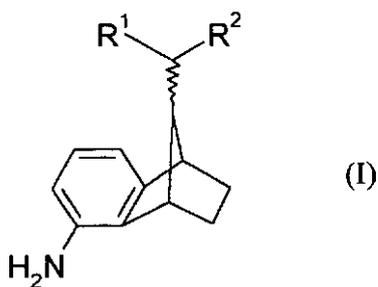
- 10 (1) la formación de (I) a partir de (II) o (III),
- (2) la formación de (II) a partir de (IV),
- (3) la formación de (III) a partir de (VI),
- (4) la formación de (II) a partir de (III),
- (5) la formación de (IV) a partir de (VI),
- 15 (6) la formación de (VI) a partir de (VII), y
- (7) la formación de (VII) a partir de (IX) o (X).

La invención incluye además los siguientes procedimientos de múltiples etapas, que implican:

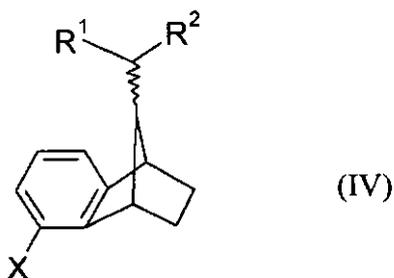
- (8) la formación de (I) a partir de (IV) vía (II),

- (9) la formación de (I) a partir de (VI) vía (III),
- (10) la formación de (I) a partir de (VI) vía (IV) y (II),
- (11) la formación de (I) a partir de (VI) vía (III) y (II),
- (12) la formación de (VI) a partir de (IX) o (X) vía (VII),
- 5 (13) la formación de (I) a partir de (IX) o (X) vía (VI) y (III),
- (14) la formación de (I) a partir de (IX) o (X) vía (VI), (IV) y (II), y
- (15) la formación de (I) a partir de (IX) o (X) vía (VI), (III) y (II).

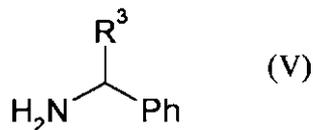
De este modo, según todavía otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):



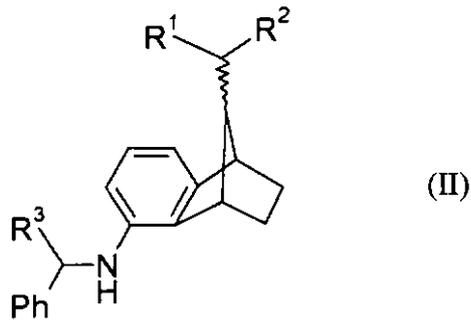
- 10 en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , que comprende las etapas de
 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):



- 15 en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



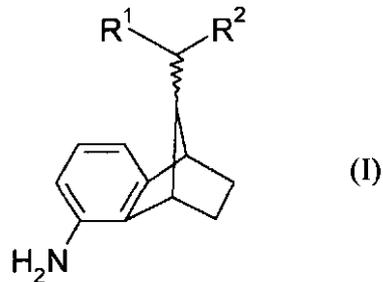
en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} , y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

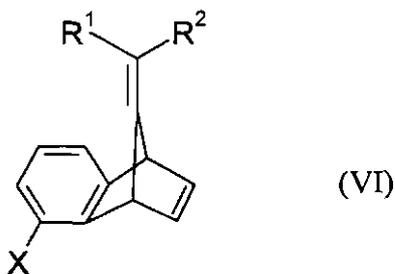
- 5 (b) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir del resto bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

En todavía otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

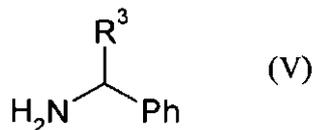


en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , que comprende las etapas de

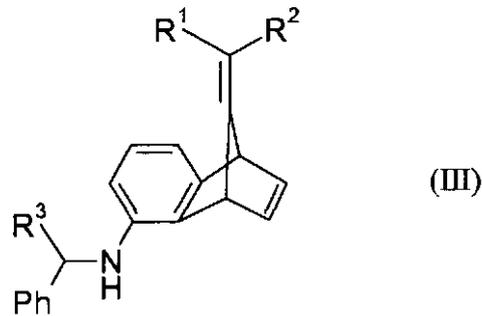
- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



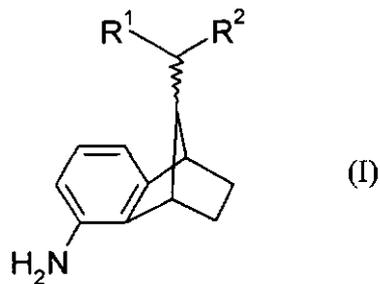
- 15 en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

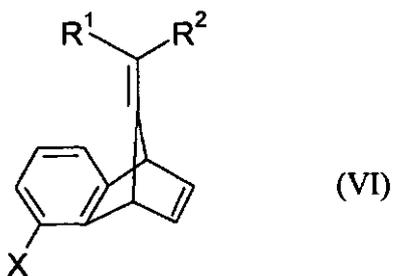
- 5 (b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir del resto bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino y para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto $\text{R}^1\text{R}^2\text{C-}$ a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

En todavía otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

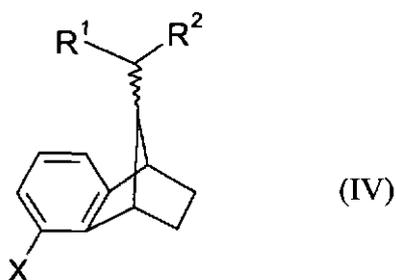


- 10 en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , que comprende las etapas de

(a) tratar un compuesto de la fórmula general (VI):

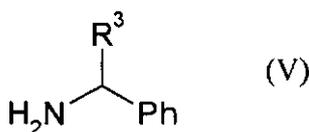


- 15 en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto $\text{R}^1\text{R}^2\text{C-}$ a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, para formar un compuesto de la fórmula general (IV):

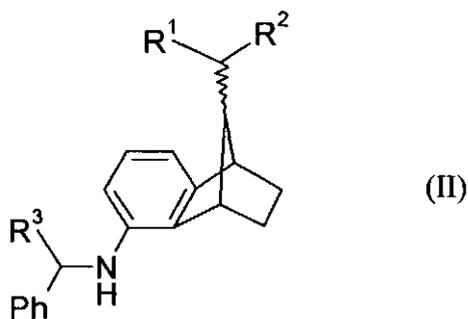


en la que R^1 , R^2 y X tienen los significados dados anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico;

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



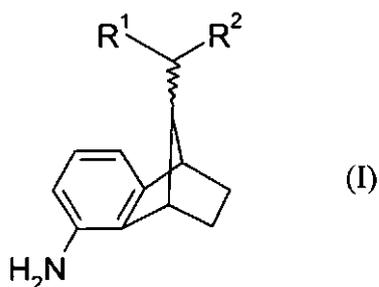
en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (II):



- 10 en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

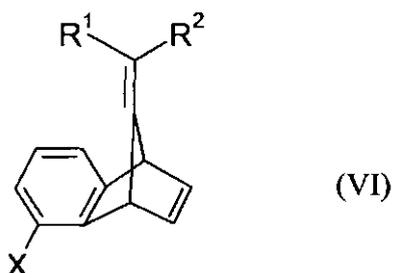
(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencilo $Ph-CH(R^3)-$ del resto bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

- 15 En todavía otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

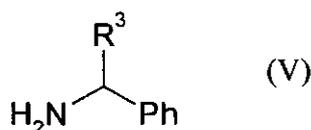


en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , que comprende las etapas de

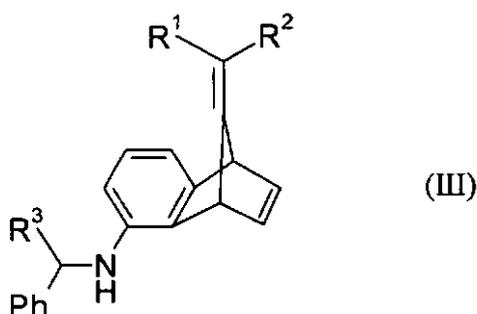
- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):

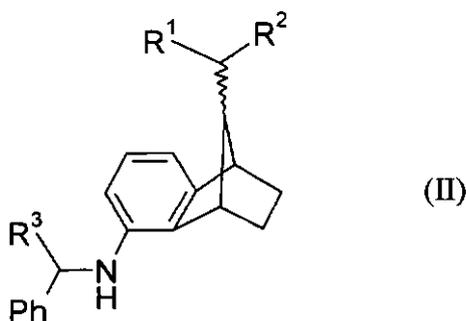


- 5 en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

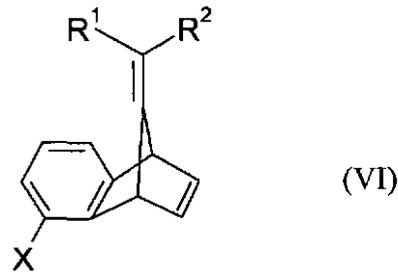
- 10 (b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R^1R^2C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, pero para dejar el resto $PhCH(R^3)NH-$ intacto, para formar un compuesto de la fórmula general (II):



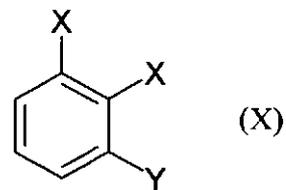
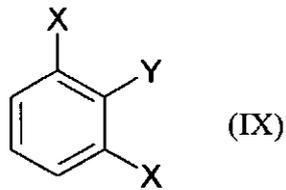
- 15 en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico; y

(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico $Ph-CH(R^3)-$ del resto bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

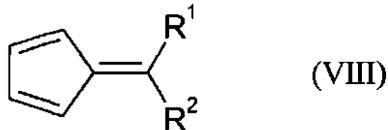
La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (VI):



en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , y X es cloro o bromo, que comprende hacer reaccionar un 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

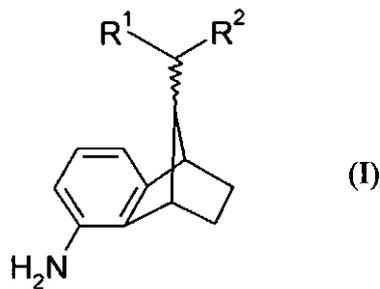


- 5 en la que X es cloro o bromo e Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquil C_{1-6} - o fenil-litio o un haluro de alquil C_{1-6} - o fenilmagnesio en presencia de un fulveno de la fórmula general (VIII):



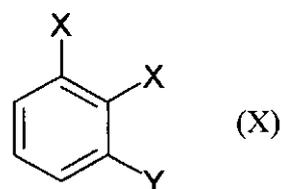
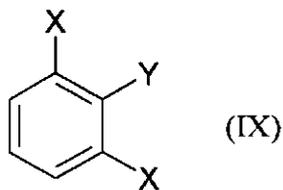
en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte y en una atmósfera inerte.

- 10 En todavía otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

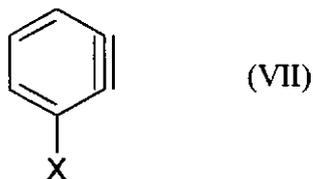


en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar un 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

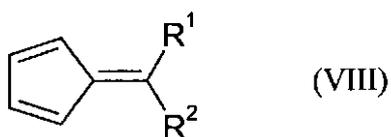


en la que X es cloro o bromo e Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquil C₁₋₆- o fenil-litio o un haluro de alquil C₁₋₆- o fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobencino de la fórmula general (VII):

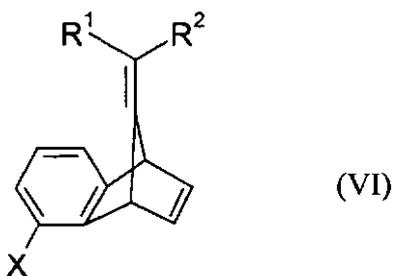


5 en la que X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

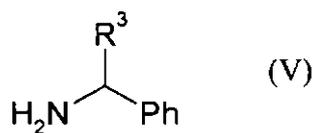


10 en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):

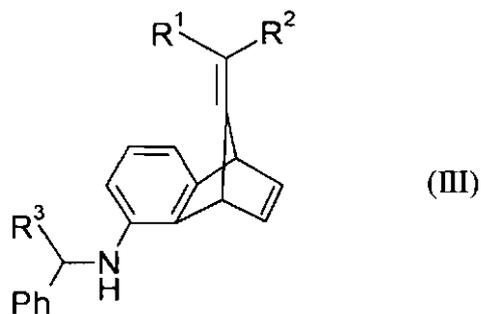


en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, y X es cloro o bromo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



15 en la que R³ es H o alquilo de C₁₋₄ y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):

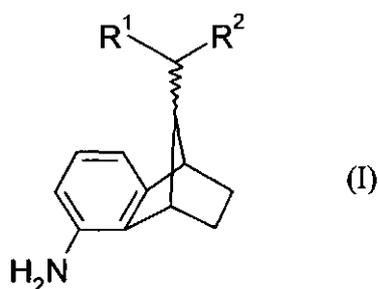


en la que R¹, R², R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

(d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico Ph-CH(R³)- del resto bencilamino PhCH(R³)NH- para dejar un grupo amino y para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

5

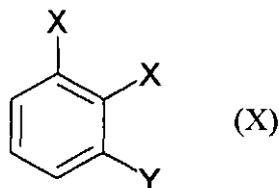
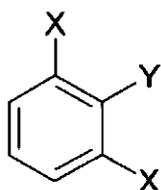
En todavía otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):



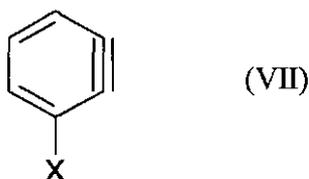
en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆, que comprende las etapas de

10

(a) hacer reaccionar un 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):



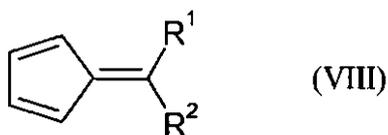
en la que X es cloro o bromo e Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquil C₁₋₆- o fenil-litio o un haluro de alquil C₁₋₆- o fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobencino de la fórmula general (VII):



15

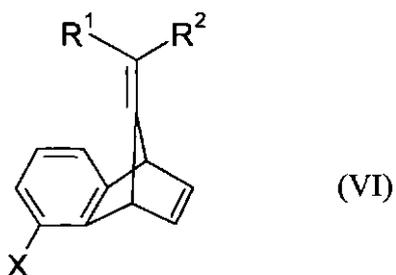
en la que X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):



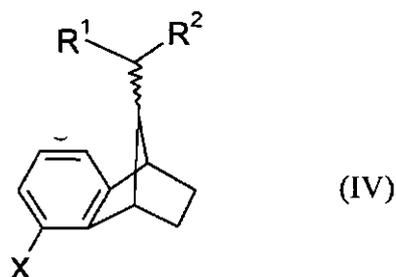
20

en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):



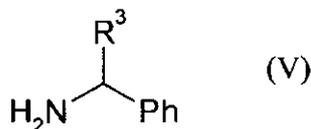
en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente, y X es cloro o bromo;

- 5 (c) tratar un compuesto de la fórmula general (VI) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R^1R^2C- a la posición 9 del anillo benzenorbornénico a enlaces sencillos, para formar un compuesto de la fórmula general (IV):

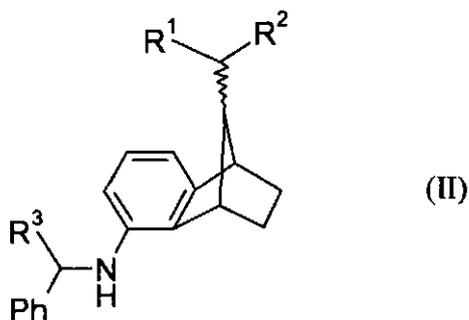


en la que R^1 , R^2 y X tienen los significados dados anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico;

- 10 (d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



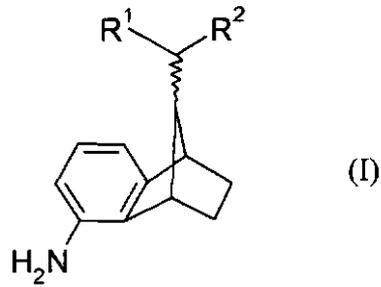
en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):



- 15 en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

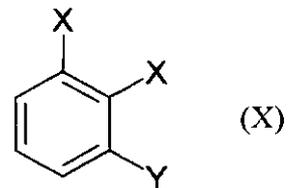
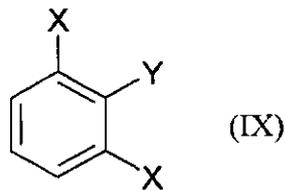
(e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico $Ph-CH(R^3)-$ del resto bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

- 20 En todavía otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

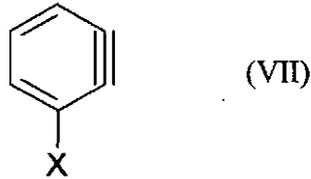


en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar un 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

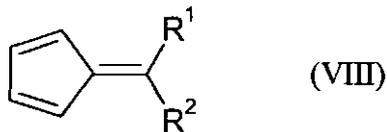


- 5 en la que X es cloro o bromo e Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquil C_{1-6} - o fenil-litio o un haluro de alquil C_{1-6} - o fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobencino de la fórmula general (VII):

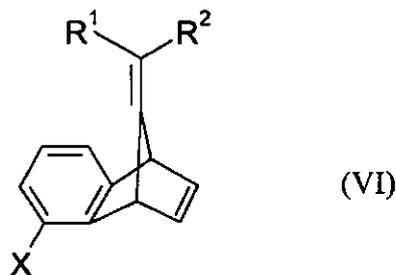


en la que X es cloro o bromo;

- 10 (b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):



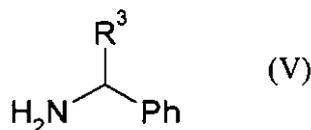
en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):



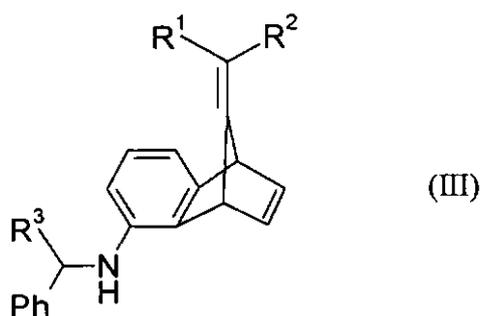
15

en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente, y X es cloro o bromo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):

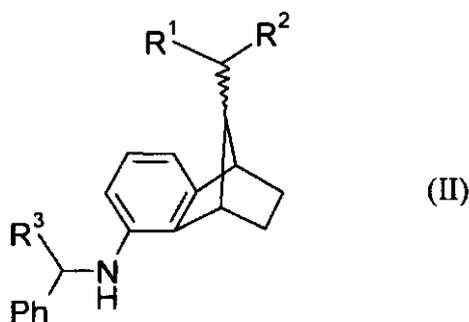


5 en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente;

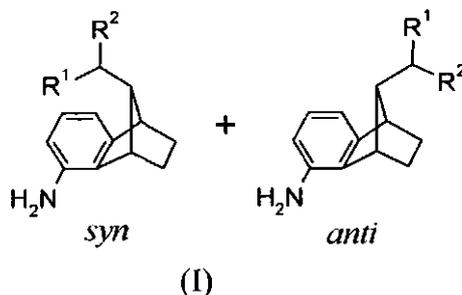
10 (d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R^1R^2C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, pero para dejar el resto $PhCH(R^3)NH-$ intacto, para formar un compuesto de la fórmula general (II):



en la que R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico; y

15 (e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico $Ph-CH(R^3)-$ del resto bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

Ilustrativos de los compuestos de la fórmula general (I) que se pueden preparar mediante el procedimiento de la invención son los compuestos dados en la Tabla 1 más abajo.



En la Tabla 1, se dan los valores de R¹ y R² junto con los datos caracterizantes.

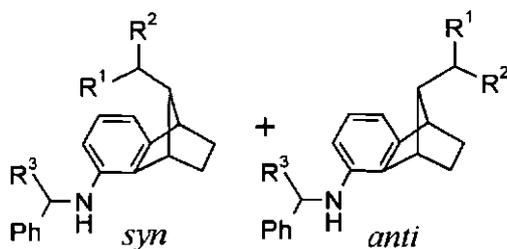
Tabla 1

Compuesto nº	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) y relación <i>syn/anti</i> (mediante glc)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
1.01	H	H		
1.02	H	CH ₃		
1.03	H	C ₂ H ₅		
1.04	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
1.05	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
1.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
1.07	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
1.08	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
1.09	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
1.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
1.11	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
1.12	CH ₃	CH ₃	p.f. 54-56; relación <i>syn/anti</i> 98:02	¹ H (componente <i>syn</i>): 6,91 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,54 (brd, intercambiable con D ₂ O, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,53 (d, 1H), 1,18 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 0,81 (d, 6H). ¹³ C (componente <i>syn</i>): 147,73, 140,03, 130,15, 126,41, 113,35, 112,68, 69,00, 46,62, 42,06, 27,74, 26,83, 25,45, 22,32, 22,04. ¹ H (componente <i>anti</i>): 6,89 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,55 (brd, intercambiable con D ₂ O, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,48 (d, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,90 (d, 6H). ¹³ C (componente <i>syn</i>): 150,72, 138,74, 133,63, 126,15, 112,94, 111,53, 68,05, 45,21, 40,61, 26,25, 24,47, 23,55, 20,91 (2x).
1.12	CH ₃	CH ₃	Aceite viscoso, relación <i>syn/anti</i> 75:25	

Compuesto nº	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) y relación <i>syn/anti</i> (mediante glc)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
1.13	CH ₃	C ₂ H ₅		
1.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

Los compuestos químicos intermedios de las fórmulas generales (II), (III), (IV) y (VI) son compuestos nuevos y forman todavía un aspecto adicional de la presente invención.

De este modo, la invención también proporciona un compuesto de la fórmula general (II):



(II)

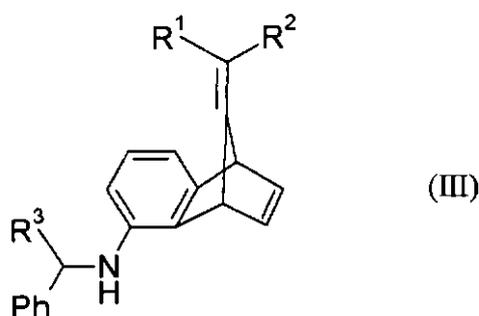
en las que R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆, R³ es H o alquilo de C₁₋₄ y Ph es fenilo. Son de particular interés los compuestos (II) en los que R¹ y R² se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos en los que R¹ y R² son ambos metilo. Preferiblemente, R³ es H. Ilustrativos de los compuestos de fórmula (II) son los compuestos dados en la Tabla 2 a continuación. En la Tabla 2, R³ es H, Ph es fenilo, y los valores de R¹ y R² se dan junto con los datos caracterizantes.

Tabla 2

Compuesto nº	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) y relación <i>syn/anti</i> (mediante glc)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
2.01	H	H		
2.02	H	CH ₃		
2.03	H	C ₂ H ₅		
2.04	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
2.05	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
2.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
2.07	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
2.08	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
2.09	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
2.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
2.11	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
2.12	CH ₃	CH ₃		¹ H: 7,39-7,28 (m, 5H, <i>syn+anti</i>), 6,97 (t, 1H, <i>syn+anti</i>), 6,63 (d, 1H, <i>syn+anti</i>), 6,48 (d, 1H, <i>syn+anti</i>), 4,38 (dd, 2H, <i>syn+anti</i>), 3,84 (brd, intercambiable con D ₂ O, 1H, <i>syn+anti</i>), 3,19-3,14 (m, 2H, <i>syn+anti</i>), 1,94-1,90 (m, 2H,

Compuesto nº	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) y relación syn/anti (mediante glc)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
				<i>syn+anti</i>), 1,53 (dt, J _d = 10 Hz, 1H, <i>syn</i>), aprox. 1,43 (m, 1H, <i>anti</i>), 1,20-1,16 (m, 2H, <i>syn+anti</i>), 1,06 (m, 1H, <i>syn</i>), 0,92-0,90 (2d, 6H, <i>anti</i>), 0,82 y 0,81 (2d, 6H, <i>syn</i>).
2.13	CH ₃	C ₂ H ₅		
2.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula general (III):



5 en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆, R³ es H o alquilo de C₁₋₄, y Ph es fenilo. Son de particular interés los compuestos (III) en los que R¹ y R² se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos en los que R¹ y R² son ambos metilo. Preferiblemente, R³ es H. Cuando R¹ y R² son diferentes, el compuesto (III) puede existir como el enantiómero *E* o *Z*, o como una mezcla de ambos en cualquier proporción. La invención incluye los enantiómeros separados y cualesquiera mezclas de los mismos.

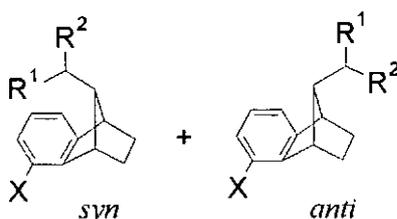
10 Son ilustrativos de los compuestos de fórmula (III) los compuestos dados en la Tabla 3 a continuación. En la Tabla 3, R³ es H, Ph es fenilo, y los valores de R¹ y R² se dan junto con los datos caracterizantes.

Tabla 3

Compuesto nº	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
3.01	H	H		
3.02*	H	CH ₃		
3.03*	H	C ₂ H ₅		
3.04*	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
3.05*	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
3.06*	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
3.07*	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
3.08*	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
3.09*	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
3.10*	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
3.11*	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
3.12	CH ₃	CH ₃	p.f. 98-100	¹ H: 7,42-7,24 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,38

Compuesto nº	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
				(s, 2H), 3,8 (brd, intercambiable con D ₂ O, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3>H).
3.13*	CH ₃	C ₂ H ₅		
3.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
* indica mezclas <i>E/Z</i>				

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula general (IV):



(IV)

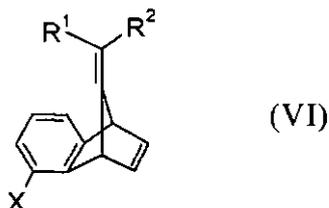
- 5 en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆ y X es cloro o bromo. Son de particular interés los compuestos (II) en los que R¹ y R² se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos en los que R¹ y R² son ambos metilo. Preferiblemente, X es cloro. Son ilustrativos de los compuestos de fórmula (IV) los compuestos dados en la Tabla 4 a continuación. En la Tabla 4, se dan los valores de R¹, R² y X junto con los datos caracterizantes.

Tabla 4

Compuesto nº	X	R ₁	R ₂	Punto de fusión (°C) y relación syn/anti (mediante glc)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
4.01	Br	H	H		
4.02	Br	H	CH ₃		
4.03	Br	H	C ₂ H ₅		
4.04	Br	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
4.05	Br	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
4.06	Br	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
4.07	Br	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
4.08	Br	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
4.09	Br	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
4.10	Br	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
4.11	Br	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
4.12	Br	CH ₃	CH ₃		
4.13	Br	CH ₃	C ₂ H ₅		
4.14	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
4.15	Cl	H	H		

Compuesto nº	X	R ₁	R ₂	Punto de fusión (°C) y relación syn/anti (mediante glc)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
4.16	Cl	H	CH ₃		
4.17	Cl	H	C ₂ H ₅		
4.18	Cl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
4.19	Cl	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
4.20	Cl	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
4.21	Cl	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
4.22	Cl	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
4.23	Cl	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
4.24	Cl	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
4.25	Cl	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
4.26	Cl	CH ₃	CH ₃	p.f. 61-62; relación <i>syn/anti</i> 91:9	¹ H (componente <i>syn</i>): 7,06 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,96-1,97 (m, 2H), 1,57 (dt, <i>J_d</i> = 10 Hz, <i>J_t</i> = 1,2 Hz, 1H), 1,16-1,22 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,83 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). ¹³ C (componente <i>syn</i>): 148,6, 143,8, 128,1, 127,0, 125,8, 119,8, 69,0, 47,1, 44,8, 27,4, 26,4, 25,5, 22,1, 22,0. ¹ H (componente <i>anti</i>): 7,03 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,51 (brd, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,16-1,10 (m, 2H), 0,92 (d, 3H), 0,90 (d, 3H). ¹³ C (componente <i>anti</i>): 151,4, 146,7, 126,8, 126,6, 125,5, 118,7, 67,9, 45,6, 43,4, 26,1, 24,2, 23,2, 20,9, 20,8.
4.27	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅		
4.28	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula general (VI):



5

en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆ y X es cloro o bromo. Son de particular interés los compuestos (VI) en los que R¹ y R² se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos en los que R¹ y R² son ambos metilo. Preferiblemente, X es cloro. Cuando R¹ y R² son diferentes, el compuesto (VI) puede existir como el isómero *E* o *Z*, o como una mezcla de ambos en cualquier proporción. La invención incluye los enantiómeros

ES 2 391 904 T3

separados, y cualesquiera mezclas de los mismos. Son ilustrativos de los compuestos de fórmula (VI) los compuestos dados en la Tabla 5 a continuación. En la Tabla 5, se dan los valores de R¹, R² y X junto con los datos caracterizantes.

Tabla 5

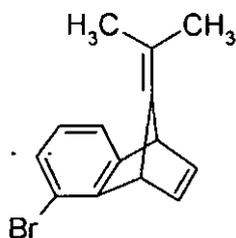
Compuesto n°	X	R1	R2	Punto de fusión (°C)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
5.01	Br	H	H		
5.02*	Br	H	CH ₃		
5.03*	Br	H	C ₂ H ₅		
5.04*	Br	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
5.05*	Br	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
5.06*	Br	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
5.07*	Br	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
5.08*	Br	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
5.09*	Br	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
5.10*	Br	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
5.11*	Br	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
5.12	Br	CH ₃	CH ₃	90-91	¹ H: 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). ¹³ C: 160,46, 152,91, 150,81, 143,26, 142,24, 127,68, 126,10, 119,44, 115,67, 103,73, 51,69, 51,16, 19,04, 18,90.
5.13*	Br	CH ₃	C ₂ H ₅		
5.14	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
5.15	Cl	H	H		
5.16*	Cl	H	CH ₃		
5.17*	Cl	H	C ₂ H ₅		
5.18*	Cl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
5.19*	Cl	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
5.20*	Cl	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
5.21*	Cl	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
5.22*	Cl	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
5.23*	Cl	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
5.24*	Cl	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
5.25*	Cl	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
5.26	Cl	CH ₃	CH ₃	83-85	¹ H: 7,10 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). ¹³ C: 160,55, 152,84, 148,35, 143,23, 142,21,

Compuesto nº	X	R1	R2	Punto de fusión (°C)	Desplazamientos protónicos de RMN ¹ H δ (ppm) (CDCl ₃)
					126,90, 125,77, 124,90, 118,92, 103,57, 51,35, 49,11, 19,00, 18,89.
5.27*	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅		
5.28	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
* indica mezclas <i>E/Z</i>					

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención con más detalle.

EJEMPLO 1

Preparación de 5-bromo-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto nº 5.12)



5

a) Variante de *n*-butil-litio, a partir de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno

10

A una disolución agitada de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno (5,00 g, 13,8 mmoles) y 6,6-dimetilfulveno (7,57 g, 97% del ensayo, 69 mmoles) en tolueno seco (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron gota a gota a 0°C en 10 minutos 5,5 ml de una disolución toluénica 2,5M de *n*-butil-litio (14,5 mmoles). Después de 10 minutos adicionales a 0°C y 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación del material bruto sobre gel de sílice en hexano produjo 2,55 g del producto deseado como un aceite amarillo (99% del ensayo mediante g.l.c., 70% de rendimiento). Se obtuvieron cristales amarillos de p.f. 90-91°C a partir de hexano frío.

15

b) Variante de *n*-butil-litio, a partir de 1,2,3-tribromo-benceno

20

A una disolución agitada de 1,2,3-tribromo-benceno (4,34 g, 13,8 mmoles) y 6,6-dimetilfulveno (2,38 g, 92,6% del ensayo, 20,7 mmoles) en tolueno seco (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a -5 a 0°C en 10 minutos 5,5 ml de una disolución toluénica 2,5M de *n*-butil-litio (14,5 mmoles). Después de 10 minutos adicionales a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación del material bruto sobre gel de sílice en hexano produjo 2,38 g del producto deseado como un aceite amarillo (84% del ensayo mediante g.l.c., 55% de rendimiento).

25

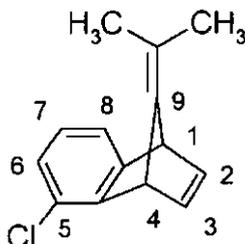
c) Variante de cloruro de isopropilmagnesio, a partir de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno

30

Una disolución de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno (45,95 g, 0,124 moles) en tolueno seco (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno se hizo reaccionar a -8 a -15°C con cloruro de isopropilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (63,5 ml, 0,124 moles) durante 1 hora. La adición subsiguiente de 6,6-dimetilfulveno (16,54 g, 97,8% del ensayo, 0,15 moles) a 0°C se siguió de calentamiento hasta la temperatura de reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía del material bruto sobre gel de sílice en hexano dio el producto deseado (27,84 g, 79% del ensayo mediante g.l.c., 66% de rendimiento).

EJEMPLO 2

Preparación de 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto nº 5.26)



a) Variante de *n*-butil-litio, a partir de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno.

5 A una disolución agitada de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno (38,21 g, 140 mmoles) y 6,6-dimetilfulveno (46,35 g, 96,2% del ensayo, 420 mmoles) en tolueno seco (600 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron gota a gota a 0°C en 16 minutos 58,8 ml de una disolución toluénica 2,5M de *n*-butil-litio (147 mmoles). Después de 10 minutos adicionales a 0°C, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. El tratamiento acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado, y la extracción con acetato de etilo, seguido de lavados con salmuera y agua y el secado sobre sulfato de sodio, dio un material bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en hexano para dar 19,79 g del producto deseado como un aceite amarillo (94,7% del ensayo mediante g.l.c., 62% de rendimiento). Se obtuvieron cristales amarillos de p.f. 83-85°C a partir de hexano frío.

b) Variante de cloruro de isopropilmagnesio, a partir de 2-bromo-1,3-dicloro-benceno

15 Una disolución de 2-bromo-1,3-diclorobenceno (22,59 g, 0,1 moles) en tolueno seco (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se hizo reaccionar a -8 a -15°C con cloruro de isopropilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (50 ml, 0,1 moles) durante 1 hora. La adición subsiguiente de 6,6-dimetilfulveno (13,03 g, 97,8% del ensayo, 0,12 moles) a 0°C fue seguida de calentamiento hasta la temperatura de reflujo durante 10 horas. El tratamiento acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y la extracción de acetato de etilo, seguido de lavados con salmuera y agua, y el secado sobre sulfato de sodio dio el material bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en hexano para dar el producto deseado (19,03 g, 95,2% del ensayo mediante g.l.c., 83,6% de rendimiento) como un sólido amarillo.

c) Variante de cloruro de isopropilmagnesio, a partir de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno

25 Una disolución de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno (2,39 g, 8,76 mmoles) en tolueno seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se hizo reaccionar a -8 a -15°C con cloruro de isopropilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (4,4 ml, 8,76 mmoles) durante 1 hora. La adición subsiguiente de 6,6-dimetilfulveno (1,45 g, 96,2% de ensayo, 13,15 mmoles) a 0°C fue seguida de calentamiento hasta la temperatura de reflujo durante 22 horas. El tratamiento acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y la extracción de acetato de etilo, seguido de lavados con salmuera y agua, y el secado sobre sulfato de sodio dio el material bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en hexano para dar el producto deseado (1,75 g, 86,4% del ensayo mediante g.l.c., 79,5% de rendimiento) como un sólido amarillo.

d) Variante de cloruro de isopropilmagnesio, a partir de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno

35 Una disolución de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno (22,59 g, 0,1 moles) en tolueno seco (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se hizo reaccionar a -8 a -15°C con cloruro de isopropilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (50 ml, 0,1 moles) durante 1 hora. La adición subsiguiente de 6,6-dimetilfulveno (16,56 g, 96,2% del ensayo, 0,15 moles) a 0°C fue seguida de calentamiento hasta la temperatura de reflujo durante 10 horas. El tratamiento acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y la extracción de acetato de etilo, seguido de lavados con salmuera y agua, y el secado sobre sulfato de sodio dio el material bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en hexano para dar el producto deseado (19,57 g, 84,4% del ensayo mediante g.l.c., 76,2% de rendimiento) como un sólido amarillo.

e) Variante de cloruro de isopropilmagnesio, a partir de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno

40 Una disolución de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno (37,6 g, 0,165 moles) en THF (170 ml) se añadió a cloruro de isopropilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (100 g, 0,206 moles) en una atmósfera de nitrógeno a -10°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Este intermedio de Grignard se añadió durante 4 horas a una disolución de 6,6-dimetilfulveno (19,9 g, 0,173 moles) en tolueno a 85°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora para completar la conversión de la reacción. La reacción se paralizó con cloruro de amonio acuoso saturado, y las fases

ab) Usando cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio como ligando

i) S/C 200, catalizador al 0,5% en moles

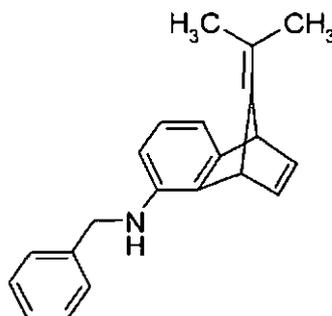
5 A una mezcla de 5-cloro-9-isopropil-benzonorborneno [enriquecida en *syn* 91:9; Compuesto n° 4.26, preparado según se describe en el Ejemplo 3] (5,0 g, 22,65 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (3,591 g, 97% del ensayo, 36,2 mmoles), acetato de paladio (25,4 mg, 0,113 mmoles) y cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio (48,1 mg, 0,113 mmoles) en un tubo de *Schlenk* en argón, se añadieron dimetoxietano (150 ml) y bencilamina (3,641 g, 34 mmoles). La mezcla se calentó con agitación eficiente hasta 105°C durante 19 horas. Después de filtrar en Hyflo®, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con éter, se lavó con salmuera y agua, y se secó sobre sulfato de sodio para dar el material bruto (8,53 g). La purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:9) produjo el producto deseado (6,28 g, 91% del ensayo, 86% de rendimiento) como un aceite naranja. La relación *syn/anti* fue 89:11 (mediante g.l.c.). La cristalización en hexano transcurrió con enriquecimiento en *syn* adicional, dando 3,04 g de cristales incoloros, p.f. 98-100°C (relación *syn/anti* 98,5:1,5)

b) A partir de *N*-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto n° 3.12)

15 Se hidrogenó *N*-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto n° 3.12, preparado como se describe en el Ejemplo 5) (1,00 g, 3,479 mmoles) disuelto en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) en presencia de Rh al 5%/C (400 mg) a temperatura ambiente y 4 bares durante 24,5 horas, dando el compuesto deseado (0,39 g (38%); relación *syn/anti* 98:2 (mediante g.l.c.)) como un sólido cristalino (p.f. 89-92°C) además de 5-amino-5-isopropil-benzonorborneno (11%, relación *syn/anti* 87:13 (mediante g.l.c.)) (Compuesto n° 5.12) tras la purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:9).

20 EJEMPLO 5

Preparación de *N*-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto n° 3.12)



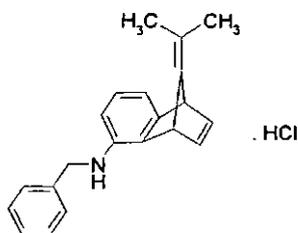
a) S/C 100 (catalizador al 1% en moles)

25 A una mezcla de 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto n° 5.26, preparado como se describe en el Ejemplo 2] (1,0 g, 4,61 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (0,731 g, 97% del ensayo, 7,38 mmoles), acetato de paladio (10,3 mg, 0,046 mmoles) y cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio (19,6 mg, 0,046 mmoles) en un tubo de *Schlenk* en argón, se añadieron dietilenglicol dimetil éter (diglima) (30 ml) y bencilamina (0,741 g, 6,91 mmoles). La mezcla se calentó con agitación eficiente hasta 140-145°C durante 21 horas. Después de filtrar en Hyflo®, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con éter, se lavó con salmuera y agua y se secó sobre sulfato de sodio para dar el material bruto (9,54 g). La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:9) produjo el producto deseado (1,54 g, 84% del ensayo, 98% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo.

b) S/C 400 (catalizador al 0,25% en moles)

35 A una mezcla de 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto n° 5.26, preparado como se describe en el Ejemplo 2] (5,0 g, 23,07 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (3,548 g, 97% del ensayo, 36,9 mmoles), acetato de paladio (12,9 mg, 0,0576 mmoles) y cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio (24,5 mg, 0,0576 mmoles) en un tubo de *Schlenk* en argón, se añadieron dietilenglicol dimetil éter (diglima) (150 ml) y bencilamina (3,71 g, 34,6 mmoles). La mezcla se calentó con agitación eficiente hasta 140-145°C durante 24 horas. Después de filtrar en Hyflo®, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con éter, se lavó con salmuera y agua, y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación durante 2 horas a 2 mbares y 75°C dio el material bruto (6,75 g). La purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:9) produjo el producto deseado (6,27 g, 94% del ensayo, 89% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo.

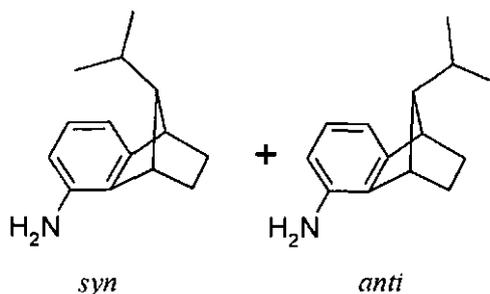
c) Preparación de hidrocloreto de *N*-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno



En un reactor inerte, se disolvió 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto nº 5.26, preparado como se describe en el Ejemplo 2] (27 g, 0,125 moles) en xileno (125 g), y se añadieron *tert*-butóxido de sodio (15 g, 0,156 moles), cloruro de paladio (0,22 g, 0,0012 moles), cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio (0,53 g, 0,0012 moles) y bencilamina (20,1 g, 0,187 moles). La mezcla se calentó hasta 125°C durante 3 horas hasta la terminación de la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó hasta 6 con HCl. Se añadió carbón activado, la suspensión se clarificó, y las fases se separaron. El xileno se eliminó por destilación, se substituyó por hexano y se llevó a cabo un tratamiento con tierra blanqueante. El producto se aisló como sal de HCl (18,5 g, 94% del ensayo mediante HPLC, 43% de rendimiento)

EJEMPLO 6

Preparación de 5-amino-5-isopropil-benzonorborneno (mezcla *syn/anti*, enriquecido en *syn*) (Compuesto nº 1.12)



a) A partir de *N*-bencil-5-amino-5-isopropil-benzonorborneno (relación *syn/anti* 97:3; Compuesto nº 2.12)

Se hidrogenó *N*-bencil-5-amino-5-isopropil-benzonorborneno [relación *syn/anti* 97:3; Compuesto nº 2.12, preparado como se describe en el Ejemplo 4] (3,00 g, ensayo 97%, 9,98 mmoles) disuelto en una mezcla de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), a presión y temperatura ambiente en presencia de Pd al 5%/C (300 mg) durante 20 horas. La filtración y evaporación del disolvente produjo la anilina deseada como un sólido (2,03 g, 98% del ensayo mediante g.l.c., p.f. 54-56°C, 98% de rendimiento) con una relación *syn/anti* de 98:2 (mediante g.l.c.).

b) A partir de *N*-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto nº 3.12)

Se hidrogenó de forma exhaustiva *N*-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto nº 3.12, preparado como se describe en el Ejemplo 5] (1,00 g, 3,479 mmoles) disuelto en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) en presencia de Pd al 5%/C (400 mg) a temperatura ambiente y 4 bares durante 24 horas dando, tras la purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:9), la anilina deseada (0,61 g, 85%); relación *syn/anti* 74:24 (mediante g.l.c.) como un aceite viscoso.

La hidrogenación a temperatura ambiente y 40 bares en condiciones de otro modo idénticas dio la anilina deseada (0,67 g, 96%) en una relación *syn/anti* de 75:25.

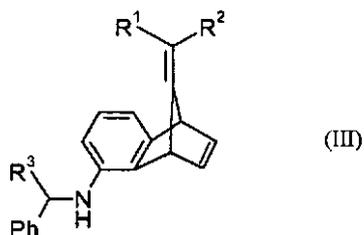
La hidrogenación a presión atmosférica en condiciones de otro modo idénticas dio el Compuesto nº 3.12 con un rendimiento de 65% y una relación *syn/anti* de 61:39 (mediante g.l.c.).

En una realización preferida de la presente invención, el agente reductor usado en el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula general (I) a partir del compuesto de la fórmula general (III) es hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.

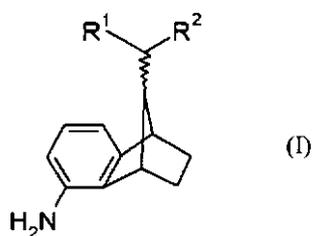
Esta realización preferida hace posible preparar de manera simple compuestos de fórmula (I) en los que la relación del epímero *syn* de fórmula (Ia) al epímero *anti* de fórmula (Ib) está significativamente enriquecida; habitualmente, se puede lograr una relación *syn/anti* de más de 55:45; típicamente se puede lograr una relación *syn/anti* de de 60:40 a

99:1. Por lo tanto, es una ventaja particular de esta realización preferida que se pueden preparar mezclas de compuestos de fórmula I de manera simple que tienen una relación *syn/anti* en favor del epímero *syn*.

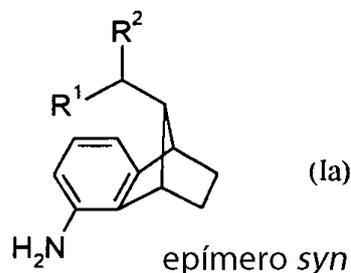
En esta realización preferida del procedimiento según la invención, un compuesto de la fórmula general (III):



5 en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (I)

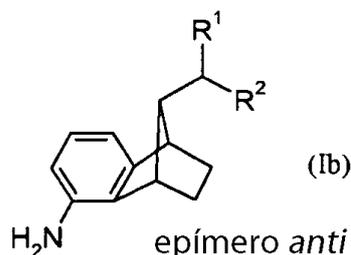


en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , y en el que la relación del epímero *syn* de fórmula (Ia)



10

en la que R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula (I), al epímero *anti* de fórmula (Ib)



en la que R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula (I), es mayor que 55:45.

15

En una realización particular, se preparan compuestos de fórmula (I) en los que la relación del epímero *syn* de fórmula (Ia) al epímero *anti* de fórmula (Ib) es de 75:25 a 95:5; preferiblemente de 80:20 a 95:5; más preferiblemente de 80:20 a 90:10.

20

Los catalizadores de paladio adecuados son, por ejemplo, catalizadores de paladio heterogéneos, tales como paladio sobre carbono, paladio sobre óxido de aluminio, paladio sobre sílice, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, o catalizadores de paladio homogéneos, tales como acetato de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio u óxido de paladio, o sus mezclas. Se da especial preferencia a paladio sobre carbono. Los catalizadores de paladio heterogéneos adecuados tienen diferentes

5 equivalentes de ácido trifluoroacético	82	92
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	88	97
5 equivalentes de ácido metanosulfónico	88	97

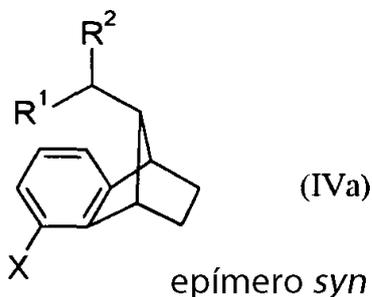
b) Ensayo de ácido metanosulfónico como aditivo a diferentes presiones

5 Se hidrogenaron de forma exhaustiva 58,8 g (200 mmoles) de *N*-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto nº 3.12, preparado según se describe en el Ejemplo 5], disuelto en metanol, en presencia de Pd al 5%/C (1% en moles) a temperatura ambiente durante 3-18 horas. De este modo, se obtuvo una mezcla de *syn/anti*-5-amino-9-isopropil-benzonorbonenos. El producto se aisló y se evaluaron la pureza epimérica (en % de *syn*), el rendimiento (en %) y la pureza.

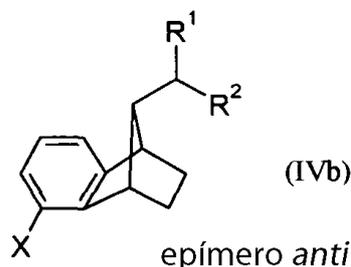
Presión	% de <i>syn</i>	% de rendimiento	% de pureza
3 bares	82	94	95
6 bares	83	95	97
12 bares	81	92	92

10 En todavía otra realización preferida de la presente invención, el agente reductor usado en el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula general (IV) a partir del compuesto de la fórmula general (VI) es hidrógeno en presencia de un catalizador metálico seleccionado de rodio, paladio y platino.

Esta realización preferida hace posible preparar de manera simple compuestos de fórmula (IV) en los que la relación del epímero *syn* de fórmula (IVa)

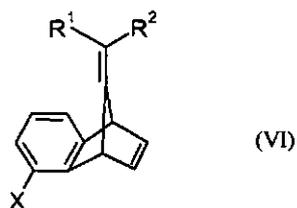


15 al epímero *anti* de fórmula (Ib)

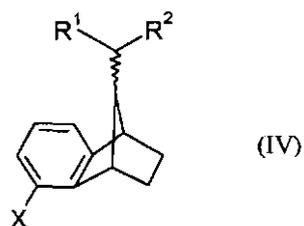


20 está significativamente enriquecida; habitualmente, se puede lograr una relación *syn/anti* de más de 55:45; típicamente se puede lograr una relación *syn/anti* de 60:40 a 99:1. Por lo tanto, es una ventaja particular de esta realización preferida que las mezclas de compuestos de fórmula (IV) se puedan preparar de manera simple, que tienen una relación *syn/anti* a favor del epímero *syn*.

En esta realización preferida del procedimiento según la invención, un compuesto de la fórmula general (VI):

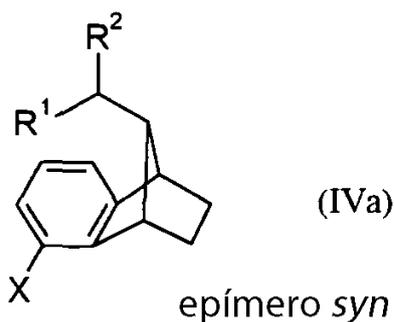


en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , y X es cloro o bromo, se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador seleccionado de rodio, paladio y platino, para formar un compuesto de la fórmula general (IV)

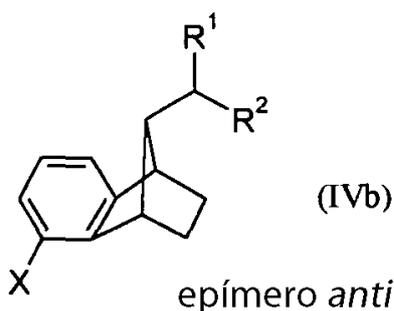


5

en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , y X es cloro o bromo, y en el que la relación del epímero *syn* de fórmula (IVa)



en la que R^1 , R^2 y X son como se definen para la fórmula (VI), al epímero *anti* de fórmula (IVb)



10

en la que R^1 , R^2 y X son como se definen para la fórmula (VI), es mayor que 55:45.

En una realización particular, se preparan compuestos de fórmula (I) en los que la relación del epímero *syn* de fórmula (IVa) al epímero *anti* de fórmula (IVb) es de 75:25 a 98:2; preferiblemente de 80:20 a 95:5; más preferiblemente de 90:10 a 95:5.

15

En una realización preferida, X es cloro.

Los catalizadores de rodio adecuados son, por ejemplo, rodio sobre carbono, rodio sobre alúmina u óxido de rodio (III). Se da preferencia a rodio sobre carbono. Los catalizadores de paladio adecuados son, por ejemplo, catalizadores de paladio heterogéneos, tales como paladio sobre carbono, paladio sobre óxido de aluminio, paladio sobre sílice, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, o catalizadores de paladio homogéneos, tales como acetato de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio u óxido de paladio, o sus mezclas. Se da especial preferencia a paladio sobre carbono. Los catalizadores de platino

20

adecuados son, por ejemplo, platino sobre carbono u óxido de platino (IV). Se da especial preferencia a platino sobre carbono.

En una realización de esta realización preferida de la invención, el catalizador es rodio sobre carbono.

En otra realización de esta realización preferida de la invención, el catalizador es paladio sobre carbono.

5 En una realización de esta realización preferida de la invención, el catalizador es platino sobre carbono.

Las cantidades adecuadas del catalizador de paladio son 0,01 a 10% en moles, calculada en base al compuesto de fórmula (III); se prefieren 0,1 a 1% en moles.

10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o disolventes apróticos, tales como tetrahidrofurano, terc-butil metil éter, acetato de etilo, dioxano o tolueno, y sus mezclas; se da preferencia especial a etanol o metanol.

Las temperaturas varían generalmente de 0°C a 80°C, dándose preferencia a un intervalo de 0°C a 45°C, siendo más preferido un intervalo de 20°C a 45°C, incluso siendo más preferido un intervalo de 20°C a 30°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

15 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una presión de al menos 2 bares, es más preferida una presión de 2 a 50 bares, incluso más preferida 5 a 50 bares. En una realización de la invención, se usa una presión de 7 a 20 bares, preferiblemente 7 a 15 bares, más preferiblemente 8 a 12 bares.

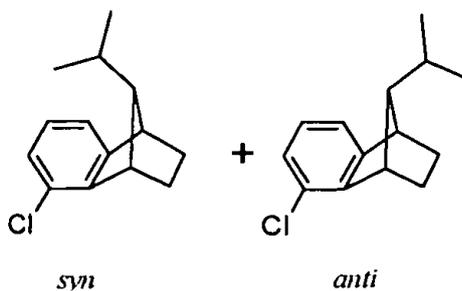
20 En una realización especial de esta realización preferida de la invención, la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,01 a 10 equivalentes de un aditivo, se prefieren 0,2 a 3 equivalentes. Los equivalentes se calculan en base al compuesto de la fórmula (III). Son aditivos adecuados los ácidos o las bases. Los ácidos adecuados son ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido acético, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, o sus mezclas; son ácidos preferidos el ácido clorhídrico, el ácido acético, el ácido metanosulfónico o el ácido trifluoroacético. Las bases adecuadas son bases orgánicas, tales como bases con nitrógeno orgánico. Las bases con nitrógeno orgánico son bases de trialkilamina, tales como trietilamina, trimetilamina, la base de Hünig, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina o N-metilpiperidina.

25 En una realización de esta realización preferida, se usa un ácido como aditivo. En otra realización de esta realización preferida, se usa una base como aditivo.

La realización preferida descrita anteriormente del procedimiento según la invención se explica con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos:

30 EJEMPLO 8

Preparación de 5-amino-9-*isopropil*-benzonorborneno (mezcla *syn/anti*, enriquecida en *syn*) (Compuesto nº 4.26)



a) Usando Pd/C como catalizador sin aditivo

35 Se hidrogenaron de forma exhaustiva 300 mg (1,4 mmoles) de 5-cloro-9-*isopropilideno*-benzonorbornadieno, preparado como se describe en el Ejemplo 2, disuelto en 3 ml de metanol, en presencia de Pd al 5%/C (9 mg) a temperatura ambiente y 10 bares durante 16 horas. De este modo, se obtuvo una mezcla de los *syn/anti*-5-cloro-9-*isopropil*-benzonorbornenos (pureza epimérica: 93% *syn*; rendimiento: 85%). La identidad del producto de reacción, la pureza epimérica (en % de *syn*) y el rendimiento (en %) se evaluaron vía cromatografía de gases.

b) Ensayo de Pd/C como catalizador usando diferentes aditivos

40 Se hidrogenaron de forma exhaustiva 300 mg (1,4 mmoles) de 5-cloro-9-*isopropilideno*-benzonorbornadieno, preparado como se describe en el Ejemplo 2, disuelto en 3 ml de metanol, en presencia de Pd al 5%/C (9 mg) a

temperatura ambiente y 10 bares durante 16 horas. De este modo, se obtuvo una mezcla de los *syn/anti*-5-cloro-9-*isopropil*-benzonorbornenos. La identidad del producto de reacción, la pureza epimérica (en % de *syn*) y el rendimiento (en %) se evaluaron vía cromatografía de gases.

Aditivo ácido	% de <i>syn</i>	% de rendimiento
0,5 equivalentes de ácido clorhídrico	92	89
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	92	89
2 equivalentes de ácido acético	94	80

5 c) Ensayo de Pt/C como catalizador usando diferentes aditivos

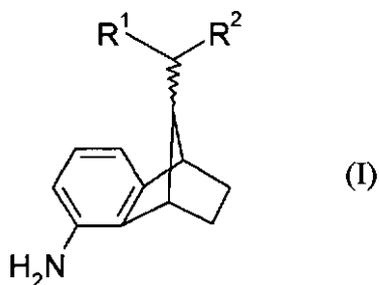
Se hidrogenaron de forma exhaustiva 300 mg (1,4 mmoles) de 5-cloro-9-*isopropilid*en-benzonorbornadieno, preparado como se describe en el Ejemplo 2, disuelto en 3 ml de metanol, en presencia de Pt al 5%/C (15 mg) a temperatura ambiente y 10 bares durante 16 horas. De este modo, se obtuvo una mezcla de los *syn/anti*-5-cloro-9-*isopropil*-benzonorbornenos. La identidad del producto de reacción, la pureza epimérica (en % de *syn*) y el rendimiento (en %) se evaluaron vía cromatografía de gases.

10

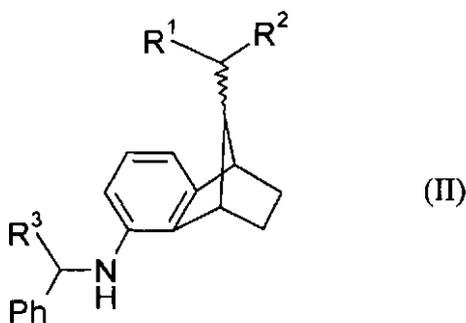
Aditivo ácido	% de <i>syn</i>	% de rendimiento
0,5 equivalentes de ácido clorhídrico	94	95
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	94	94
2 equivalentes de ácido acético	94	94
2 equivalentes de ácido trifluoroacético	94	94

REIVINDICACIONES

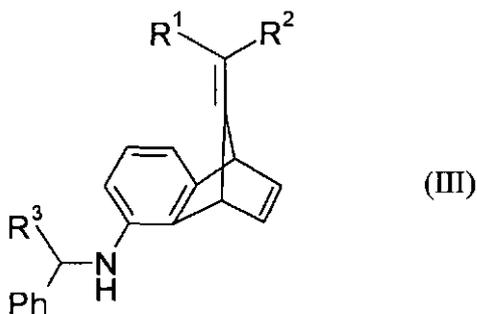
1. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula general (I):



5 en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆, que comprende tratar con un agente reductor un compuesto de la fórmula general (II):



en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, R³ es H o alquilo de C₁₋₄ y Ph es fenilo, o un compuesto de la fórmula general (III):

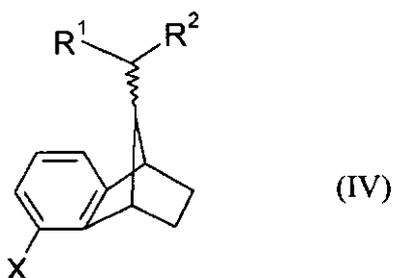


10 en la que R¹, R², R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencilo Ph-CH(R³)- del resto bencilamino PhCH(R³)NH- en el compuesto de la fórmula (II) o en el compuesto de la fórmula (III) para dejar un grupo amino, y, además, en el caso del compuesto de la fórmula (III), para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

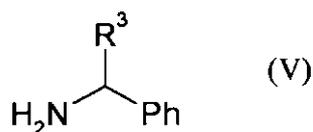
15

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

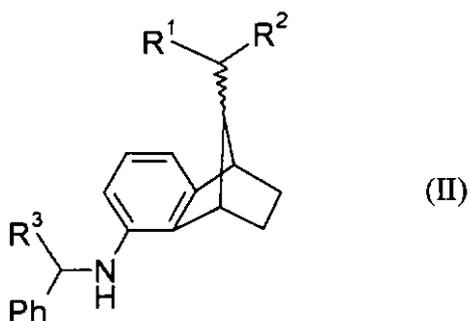
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):



en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



- 5 en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} , y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (II):

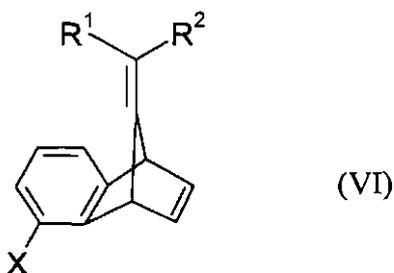


en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

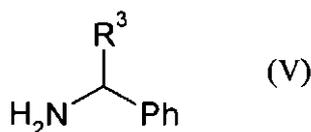
- 10 (b) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir del resto bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

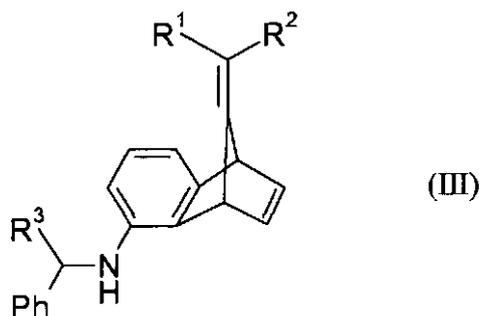
- 15 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



en la que R³ es H o alquilo de C₁₋₄ y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (III):



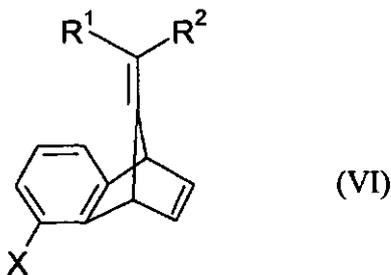
5 en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

(b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico Ph-CH(R³)- a partir del resto bencilamino PhCH(R³)NH- para dejar un grupo amino, y para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo benzenorbornénico a enlaces sencillos, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

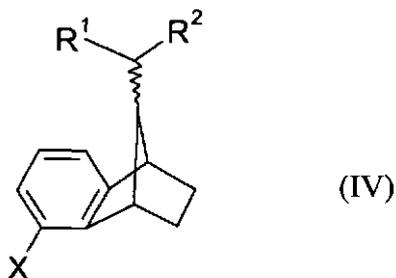
10

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de

(a) tratar un compuesto de la fórmula general (VI):



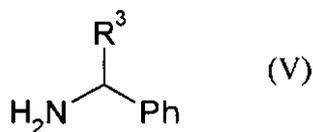
15 en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X es cloro o bromo, con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo benzenorbornénico a enlaces sencillos, para formar un compuesto de la fórmula general (IV):



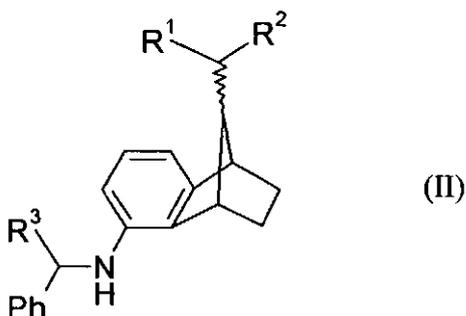
20

en la que R^1 , R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X tiene el significado dado anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico;

5 (b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (II):

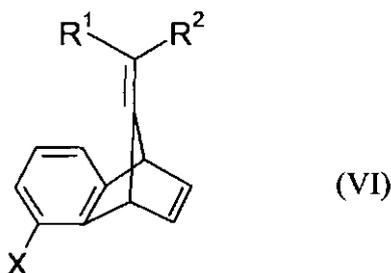


10 en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

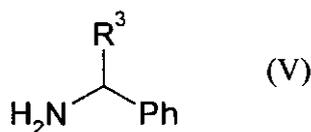
(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencilo $Ph-CH(R^3)-$ del resto bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

15 5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de

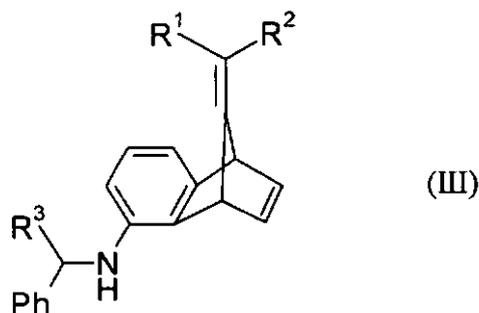
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



20 en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):

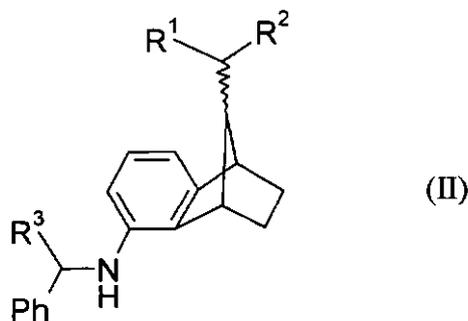


en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente;

- 5 (b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, pero para dejar el resto PhCH(R³)NH- intacto, para formar un compuesto de la fórmula general (II):

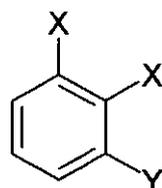
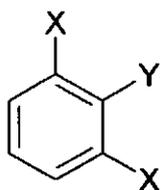


- 10 en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico; y

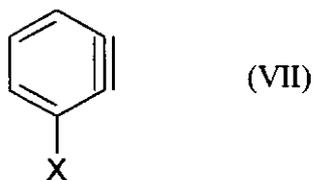
(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico Ph-CH(R³)- del resto bencilamino PhCH(R³)NH- para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

- 15 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar un 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

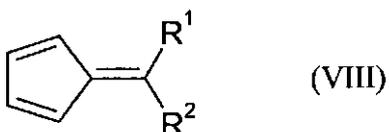


- 20 en la que X es cloro o bromo e Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquil C₁₋₆- o fenil-litio o un haluro de alquil C₁₋₆- o fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobenceno de la fórmula general (VII):



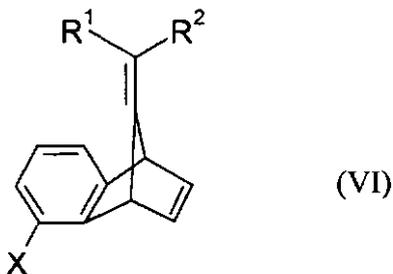
en la que X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobenceno de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):



5

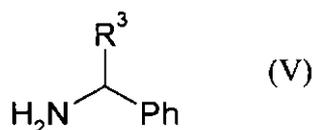
en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):



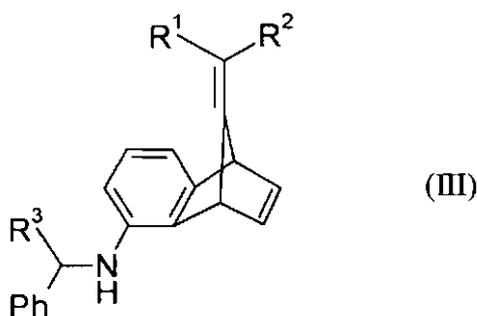
en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X es cloro o bromo;

10

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



en la que R³ es H o alquilo de C₁₋₄ y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (III):



15

en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

20

(d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencilico Ph-CH(R³)- del resto bencilamino PhCH(R³)NH- para dejar un grupo amino y para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo

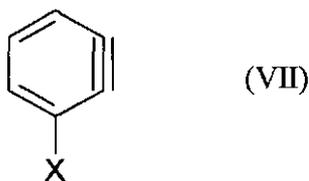
benzonorbornénico a enlaces sencillos, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de

- 5 (a) hacer reaccionar un 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

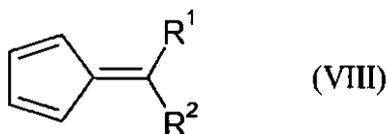


en la que X es cloro o bromo e Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquil C₁₋₆- o fenil-litio o un haluro de alquil C₁₋₆- o fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobencino de la fórmula general (VII):

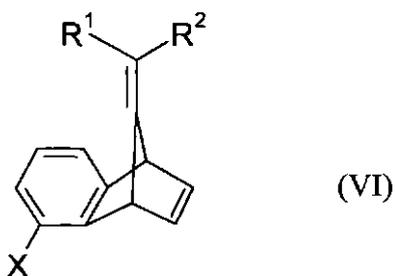


- 10 en la que X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

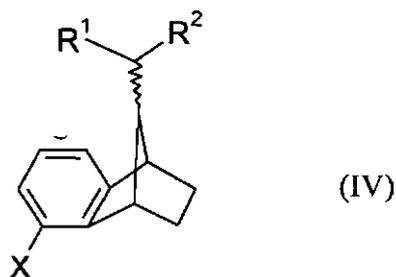


- 15 en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):



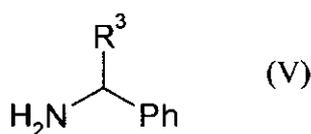
en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X es cloro o bromo;

- 20 (c) tratar un compuesto de la fórmula general (VI) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R¹R²C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, para formar un compuesto de la fórmula general (IV):

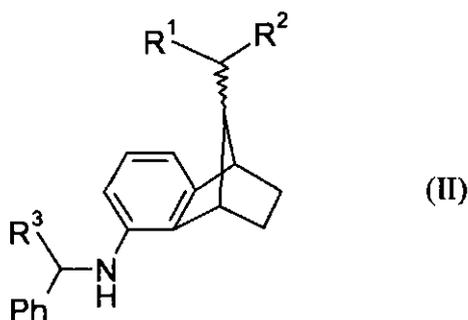


en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X tiene el significado dado anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico;

- 5 (d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



en la que R^3 es H o alquilo de C_{1-4} y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (II):

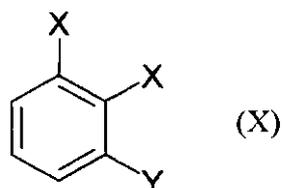
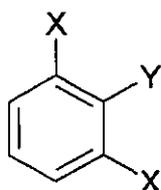


- 10 en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente; y

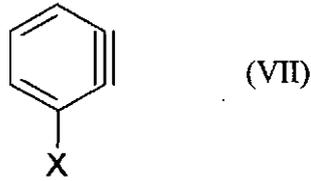
(e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencilico $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ del resto bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

- 15 8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar un 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

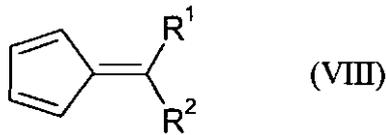


- 20 en la que X es cloro o bromo e Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquil C_{1-6} - o fenil-litio o un haluro de alquil C_{1-6} - o fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobenceno de la fórmula general (VII):



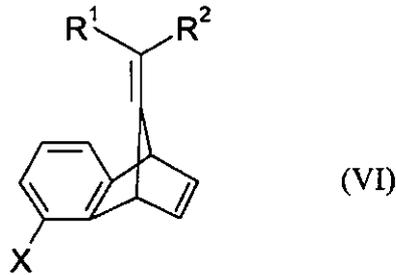
en la que X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):



5

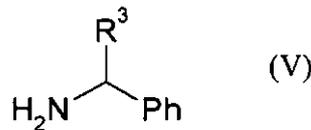
en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):



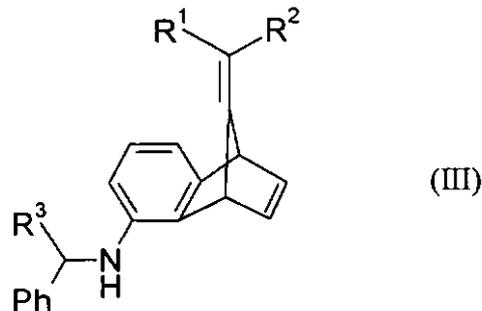
en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y X es cloro o bromo;

10

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



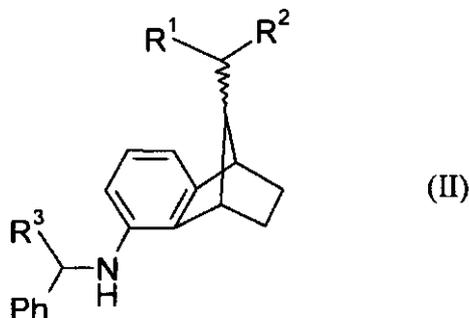
en la que R³ es H o alquilo de C₁₋₄ y Ph es fenilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un complejo de paladio, para formar un compuesto de la fórmula general (III):



15

en la que R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R³ y Ph tienen los significados dados anteriormente;

(d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para reducir tanto el doble enlace de 2,3 como el doble enlace que une el resto R^1R^2C- a la posición 9 del anillo benzonorbornénico a enlaces sencillos, pero para dejar el resto $PhCH(R^3)NH-$ intacto, para formar un compuesto de la fórmula general (II):



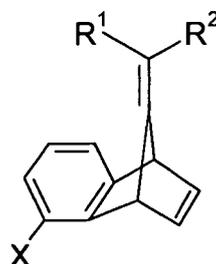
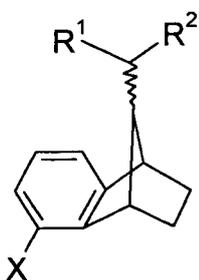
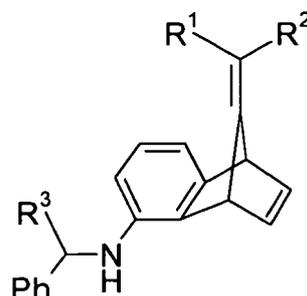
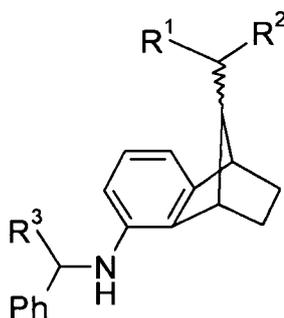
5

en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, y R^3 y Ph tienen los significados dados anteriormente, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico; y

10

(e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente reductor, siendo el agente reductor eficaz para escindir el resto bencílico $Ph-CH(R^3)-$ del resto bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino, y en el que dicho agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación metálico.

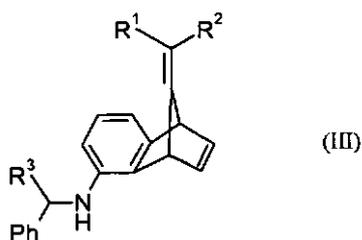
9. Un compuesto de la fórmula general (II), (III), (IV) o (VI):



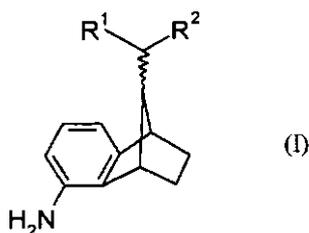
15

en las que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , R^3 es H o alquilo de C_{1-4} , Ph es fenilo, y X es cloro o bromo.

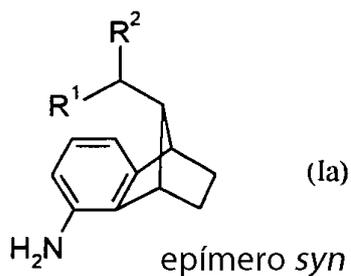
10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (III)



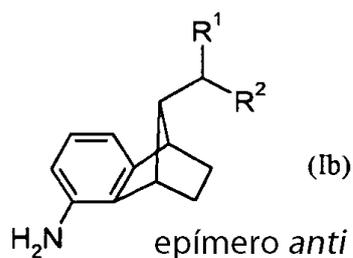
en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , R^3 es H o alquilo de C_{1-4} , y Ph es fenilo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (I)



5 en la que R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-6} , y en el que la relación del epímero *syn* de fórmula (Ia)



en la que R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula (I), al epímero *anti* de fórmula (Ib)



en la que R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula (I), es mayor que 55:45.

- 10 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un aditivo.
12. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 80°C .
- 15 13. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una presión de al menos 2 bares.