

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 396**

51 Int. Cl.:

C07C 45/51 (2006.01)

C07C 45/54 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07F 9/6571 (2006.01)

C07C 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2006 E 06746486 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1884509**

54 Título: **3-Metilciclopentadecanona ópticamente activa y método para producir un compuesto intermedio de la misma**

30 Prioridad:

23.05.2005 JP 2005149667

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.03.2013

73 Titular/es:

**TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION
(100.0%)**

**37-1, KAMATA 5-CHOME, OHTA-KU
TOKYO-TO 144-8721, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, SHIGERU;
ISHIDA, KENYA y
MATSUDA, HIROYUKI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 397 396 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

3-Metilciclopentadecanona ópticamente activa y método para producir un compuesto intermedio de la misma.

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un método para producir una 3-metilciclopentadecanona ópticamente activa y un compuesto intermedio de la misma. La presente invención se refiere también a un nuevo ligando ópticamente activo utilizado en la producción de 3-metilciclopentadecano ópticamente activo o un compuesto intermedio del mismo.

10

Antecedentes de la Técnica

En los últimos años, con un interés creciente de la gente por la naturaleza, así como por los perfumes, están atrayendo la atención los de alta preferencia, que evocan característicamente la imagen del ambiente natural.

15

El almizcle es un producto obtenido por secado de la secreción de la glándula de almizcle del ciervo almizclero macho, y ha sido altamente valorado desde tiempos antiguos, como perfume o como medicina natural. Los almizcles que tienen olor fuerte han sido considerados como productos de alta calidad, pero hoy en día, se consideran como productos mejores aquéllos que contienen 2% o más de muscona. El ciervo almizclero es un animal de la familia Mosquinos que habita una región que se extiende desde el área montañosa del Himalaya a la China interior, y en la actualidad la importación y exportación del animal está prohibida de acuerdo con la Convención de Washington. De acuerdo con ello, únicamente puede utilizarse el almizcle natural que se importaba antes de la Convención de Washington, y a no ser que se consiga con éxito una crianza artificial del ciervo almizclero, el almizcle natural no podrá utilizarse en el futuro.

25

La 3-metilciclopentadecanona (en lo sucesivo, puede hacerse referencia a la misma como muscona), que es un ingrediente del almizcle, es una especie de perfumes típicos basados en almizcle, y es sabido que existen diferencias en las fragancias dependiendo de la configuración del grupo metilo. Los isómeros ópticamente activos de muscona, el isómero (R)-(-) y el isómero (S)-(+), son ambos útiles como perfumes, pero el isómero (R)-(-) tiene una fragancia más intensa y rica comparado con el isómero (S)-(+). Por ejemplo, mientras que el isómero (S)-(+) tiene un valor umbral de 223 ppb, el isómero (R)-(-) tiene un valor umbral de 61 ppb, y por consiguiente el isómero (R)-(-) se considera superior (véase Documento No-Patente 1).

30

35

Desde el aspecto de actividad así como desde los aspectos de interés creciente en la naturaleza y el medio ambiente, el interés en los isómeros (R) que son excelentes en biodegradabilidad está aumentando, y se ha registrado demanda no de los racematos, sino de los isómeros ópticamente activos. Adicionalmente, se han estudiado varios métodos para la resolución óptica de los racematos (véase, por ejemplo, Documento de Patente 1), pero en este método, la generación de isómeros (S) es inevitable. Por esta razón, se ha llevado a cabo exhaustivamente un estudio del método para producir selectivamente el isómero (R) de muscona. Se han desarrollado un método para producir el isómero (R) utilizando una materia prima ópticamente activa (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 2), y un método de sometimiento de 3-metil-2-ciclopentadecen-1-ona a hidrogenación asimétrica (véase Documento de Patente 3). Posteriormente, se ha comunicado la alquilación resultante de la reacción de adición 1,4 de cetona α,β -insaturada por un agente de alquilación tal como dimetilcinc (véase Documento de Patente 4), y se ha concentrado la atención en la metilación de 2-ciclopentadecen-1-ona. En los últimos años, se han publicado informes acerca del método para producción estereoselectiva de muscona del isómero (R) por una reacción de adición del conjugado 1,4 de un grupo metilo con respecto a 2-ciclopentadecen-1-ona. Como un ejemplo del método, se ha consignado que pueden obtenerse resultados favorables por utilización de un adyuvante quiral que tiene un esqueleto de bormano durante la síntesis (Documento No-Patente 2). Adicionalmente, como otro ejemplo, se conocen también métodos de utilización de diversos compuestos fosfito como ligando (Documento No-Patente 3). Además de estos ejemplos, existen informes acerca de la producción de muscona ópticamente activa utilizando un complejo de cobre y un ligando tal como 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-dinaftodioxafosfepina derivada de mesómero (Documento de Patente 5), síntesis de (R)-muscona en la cual la metilación asimétrica por medio de dimetilcinc se realiza haciendo uso de ácido desoxicólico, y un compuesto fosfito que tiene un grupo binaftilo como la base quiral, como ligandos ópticamente activos, y combinación de éstos con un catalizador de cobre (Documento No-Patente 4).

40

45

50

55

Además, en tales circunstancias, se han desarrollado también nuevos métodos para la preparación de la materia prima, 2-ciclopentadecen-1-ona (véase Documento de Patente 6).

60

[Documento de Patente 1] Solicitud de Patente Japonesa Expuesta a Examen Público No. 2005-8555

[Documento de Patente 2] Solicitud de Patente Japonesa Expuesta a Examen Público No. 2002-30022

[Documento de Patente 3] Solicitud de Patente Japonesa Expuesta a Examen Público No. 6-192161

65

[Documento de Patente 4] Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2001-316309

[Documento de Patente 5] Solicitud de Patente Coreana Expuesta a Examen Público No. 2000-49811

5 [Documento de Patente 6] Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2001-226306

[Documento No-Patente 1] W. Pickenhagen et al., ACS SYMPOSIUM SER. 388 Flavor Chemistry, 1989, p. 151

[Documento No-Patente 2] J. Chem. Soc. Perkin Trans.I, 1193, (1992)

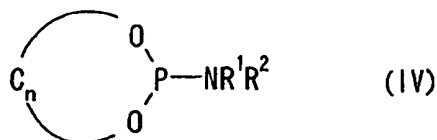
10

[Documento No-Patente 3] Synlett, 1999, No. 11, 1181

[Documento No-Patente 4] Tetrahedron: Asymmetry, 15 (2004) 2533

15 WO 2006/051595, que es un documento dentro del significado del Artículo 54 (3) EPC, da a conocer un método para producir muscona ópticamente activa que comprende una adición de Michael de una especie metálica metilada a 2-ciclopentadecen-1-ona en presencia de un catalizador que puede ser un catalizador de cobre, un agente de barrido de aniones enol y un catalizador de fosforamidito ópticamente activo (véase punto 2 del párrafo [0012] en las páginas 3 y 4). Adicionalmente, en la página 7, punto 7, que se refiere de nuevo al punto 2, se afirma que los catalizadores de fosforamidito utilizados para esta síntesis de muscona ópticamente activa son compuestos de fórmula (IV):

20



25 en donde C_n representa un grupo sustituido o insustituido que tiene 2 a 4 átomos de carbono, que forma un anillo junto con dos átomos de oxígeno y un átomo de fósforo; y R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo de cadena abierta o cíclico alquilo, arilo, alcanilo o aralquilo que puede estar sustituido con un sustituyente, o R¹ y R² representan grupos que pueden formar un anillo heterocíclico junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos.

30

Tetrahedron: Asymmetry, 13 (2002), 801-804 da a conocer también la síntesis de (R)-muscona por la vía de una adición enantioselectiva de Michael de Me₂Zn en presencia de un catalizador de cobre y un ligando fosforamidito.

Exposición de la Invención

35

Problemas a resolver por la invención

Sin embargo, en los métodos de la técnica afín, cuando las reacciones se efectúan a concentraciones altas, se presentan problemas tales como que se generan productos secundarios de pesos moleculares altos, no dando como resultado por tanto rendimientos satisfactorios, que los costes de producción aumentan dependiendo de condiciones de reacción tales como temperatura criogénica, concentración baja, o tiempo de reacción prolongado. Adicionalmente, se presenta también un problema en el sentido de que es preciso utilizar grandes cantidades de catalizador a fin de conseguir pureza óptica elevada. Por tanto, la presente invención aborda los problemas proporcionando un método práctico para producir muscona ópticamente activa utilizando una cantidad relativamente pequeña de catalizador, sin emplear las condiciones de reacción tales como temperatura criogénica o concentración baja.

45

Medios para Resolver los Problemas

50 Los autores de la presente invención han realizado estudios dedicados y repetidos para resolver los problemas arriba descritos, y como resultado, han encontrado que cuando se somete 2-ciclopentadecen-1-ona a una reacción de metilación asimétrica en presencia de un catalizador de cobre y un ligando ópticamente activo, se forma un derivado enol ópticamente activo por captura de los aniones enol que se generan como compuesto intermedio de la reacción utilizando un agente de barrido de aniones enol apropiado, derivado enol que permite que la reacción de metilación asimétrica se efectúe evitando temperatura criogénica, y suprime la generación de productos secundarios, y que, sometiendo subsiguientemente el derivado enol a solvolisis de acuerdo con un método estándar, puede obtenerse una muscona ópticamente activa deseada en alta concentración y con alto rendimiento. De este modo, los inventores han completado la presente invención.

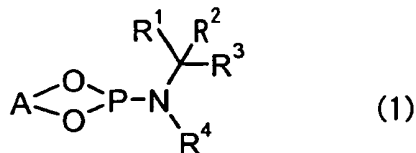
55

60 Es decir, la presente invención se refiere a un método para producir 3-metilciclopentadecanona ópticamente activa, comprendiendo el método hacer reaccionar 2-ciclopentadecen-1-ona con un compuesto organometálico metilado en

presencia de un catalizador de cobre, un anhídrido de ácido y un fosforamidito ópticamente activo representado por la fórmula general (1):

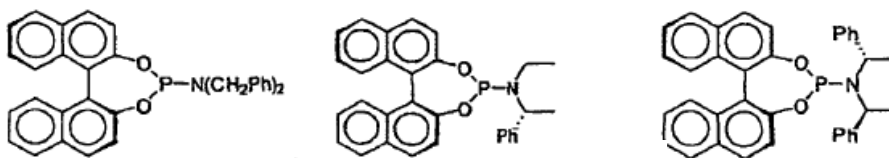
[Fórmula Química 29]

5



en donde R¹ y R² representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R³ representa un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido, o un grupo arilo que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo que puede estar sustituido; y A representa un grupo 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilo ópticamente activo, con la salvedad de que se excluyen el fosforamidito siguiente y sus enantiómeros:

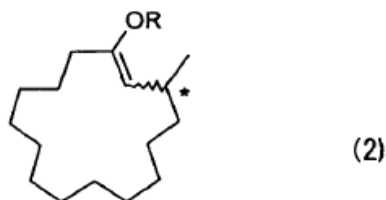
10



15

para realizar una reacción de adición de un conjugado 1,4 de un grupo metilo, a fin de producir así un derivado ópticamente activo de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (2):

20 [Fórmula Química 30]



25

en donde R representa un resto acilo; * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea quebrada en la fórmula representa que el compuesto es un isómero cis, un isómero trans, o una mezcla de los mismos,

y sometimiento subsiguiente del derivado a solvólisis.

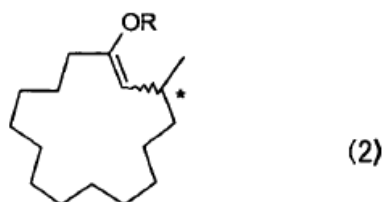
Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para producir 3-metilciclopentadecanona ópticamente activa, en donde la 3-metilciclopentadecanona ópticamente activa a producir es 3-(R)-metilciclopentadecanona.

30

Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para producir un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (2):

35

[Fórmula Química 32]

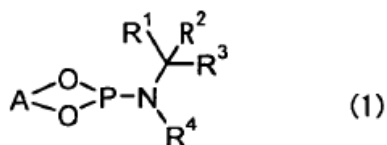


en donde R representa un resto alquilo; * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea quebrada en la fórmula representa que el compuesto es un isómero cis, un isómero trans, o una mezcla de los mismos,

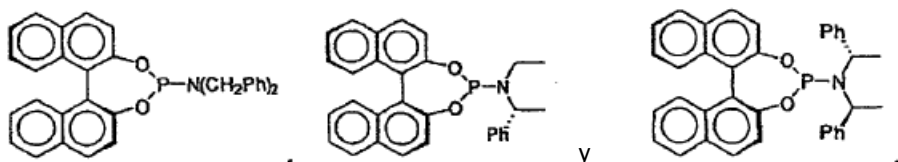
40

comprendiendo el método llevar a cabo una reacción de adición de un conjugado 1,4 de un grupo metilo a 2-ciclopentadecen-1-ona por medio de un compuesto organometálico metilado, en presencia de un catalizador de cobre, un anhídrido de ácido y un fosforamidito ópticamente activo representado por la fórmula general (1):

5 [Fórmula Química 31]



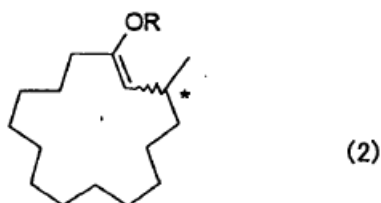
10 en donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R³ representa un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido, o un grupo arilo que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo que puede estar sustituido; y A representa un grupo 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilo ópticamente activo, con la salvedad de que se excluyen el fosforamidito siguiente y sus enantiómeros:



20 Más particularmente, la presente invención se refiere a un método como se ha descrito arriba en donde el método para producir el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (2) es un método para producir el derivado por adición de un anhídrido de ácido a los aniones enol ópticamente activos que se generan por la reacción de 2-ciclopentadecen-1-ona con un compuesto organometálico metilado en presencia de un catalizador de cobre y un ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1) para llevar a cabo una reacción de adición de un conjugado 1,4 de un grupo metilo.

25 Asimismo, la presente invención hace uso de un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general siguiente (2):

30 [Fórmula Química 6]



35 en donde R representa un residuo de agente de barrido de aniones enol; * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea quebrada en la fórmula representa que el compuesto es un isómero cis, un isómero trans, o una mezcla de los mismos. El derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo es útil como compuesto intermedio en la producción de 3-metilciclopentadecan-1-ona ópticamente activa.

En lo sucesivo, se describirá en detalle la presente invención.

40 La 2-ciclopentadecen-1-ona utilizada en la presente invención puede ilustrarse por (E)-2-ciclopentadecen-1-ona, pero el compuesto no se limita a ésta, y puede ser también (Z)-2-ciclopentadecen-1-ona, o una mezcla de un isómero (E) y un isómero (Z). La (E)-2-ciclopentadecenona puede producirse de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en JP-A No. 1-321556, JP-A No. 2001-369422, JP-A No. 2001-226306, y J. Korean Chem., 40, 243 (1996).

45 Adicionalmente, pueden utilizarse productos disponibles comercialmente.

Con relación al catalizador de cobre utilizado en la presente invención, pueden utilizarse cualquiera de los catalizadores de cobre que han sido utilizados convencionalmente en la reacción de adición del conjugado 1,4. Ejemplos de estos catalizadores de cobre incluyen triflato de cobre (II) (Cu (OTf)₂), triflato de cobre (I) (Cu (OTf)), trifluoroacetato de cobre (II) (Cu (OCOCF₃)₂), acetilacetato de cobre (II) (Cu (acac)₂), acetato de cobre (II) (Cu (OAc)₂), sulfato de cobre (II) (CuSO₄), cloruro cuproso (CuCl), cloruro cúprico (CuCl₂), bromuro cuproso (CuBr), bromuro cúprico (CuBr₂), yoduro cuproso (CuI), yoduro cúprico (CuI₂), cianuro de cobre (CuCN), perclorato de cobre (CuClO₄), naftenato de cobre (Cu (OCOC₁₀H₉)₂), tetrafluoroborato de cobre (II) (Cu (BF₄)₂), tetraclorocuprato de dilitio (Li₂CuCl₄), y ejemplos preferibles son Cu (OTf)₂ y Cu (OTf).

Adicionalmente, el agente de barrido de aniones enol utilizado en la presente invención es un compuesto que tiene un grupo que puede unirse al átomo de oxígeno del anión enol, y un grupo que se elimina durante dicha unión, de tal modo que el mismo puede unirse al grupo hidroxilo del enol para formar enol-ésteres.

Un agente de barrido de aniones enol de este tipo es un agente de barrido de aniones enol representado por la fórmula general (3) siguiente:



en donde R⁵ representa un grupo acilo; y X¹ representa OR⁶ (en donde R⁶ representa un grupo acilo).

El residuo de un agente de barrido de aniones enol representado por R en el compuesto representado por la fórmula general (2) de acuerdo con la presente invención, corresponde al grupo que puede unirse al átomo de oxígeno del anión enol en el agente de barrido de aniones enol arriba mencionado, y más específicamente, puede ilustrarse por un grupo correspondiente a R⁵ del agente de barrido de aniones enol representado por la fórmula (3) arriba descrita.

Para el compuesto representado por la fórmula general (3), el grupo acilo representado por R⁵ y R⁶ puede ilustrarse por un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado, de cadena lineal o cíclico que tiene 2 a 15 átomos de carbono, o un ácido carboxílico aromático que tiene 7 a 15 átomos de carbono, es decir, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquenilcarbonilo, grupo arilcarbonilo, o grupo aralquilcarbonilo. Estos ácidos carboxílicos pueden estar sustituidos con un sustituyente tal como halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo inferior o un grupo nitro. Ejemplos específicos de un grupo acilo de este tipo incluyen un grupo acetal, un grupo propanoilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo hexanoilo, un grupo octanoilo, un grupo decanoilo, un grupo dodecanoilo, un grupo ciclohexanoilo, un grupo benzoilo, un grupo p-toluoilo, un grupo p-nitrobenzoilo, un grupo p-anisoilo, un p-clorobenzoilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo tricloroacetilo, y un grupo acrililoilo.

El término "alcoxicarbonilo" como se utiliza en esta memoria denota un grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 19 átomos de carbono, que puede ser saturado o insaturado y de cadena lineal, ramificado o cíclico, y el resto del grupo alquilo, grupo cicloalquilo o grupo alquenilo del grupo alcoxicarbonilo puede estar sustituido adecuadamente con un sustituyente tal como halógeno, un grupo arilo o un grupo aralquilo. Ejemplos específicos de tal grupo alcoxicarbonilo incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, un grupo 2-etilhexiloxicarbonilo, un grupo lauriloxicarbonilo, un grupo esteariloxicarbonilo, un grupo alililoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo 4-clorobenciloxicarbonilo, y un grupo ciclohexiloxicarbonilo.

El término "grupo alquilo", como se utiliza en esta memoria denota un grupo alquilo que puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos de tal grupo alquilo incluyen un grupo alquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo n-hexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 2-metilpentan-3-ilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo.

Adicionalmente, estos grupos alquilo, grupos arilo y grupos aralquilo pueden estar sustituidos adecuadamente, y ejemplos del sustituyente incluyen grupo hidrocarbonado, un grupo alifático heterocíclico, un grupo aromático heterocíclico, un grupo alcoxi, un grupo alquilenodioxí, un grupo ariloxi, un grupo aralquilo, un grupo heteroariloxi, un grupo halógeno, y análogos.

Ejemplos del grupo hidrocarbonado que sustituye el grupo alquilo incluyen un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo arilo, y un grupo aralquilo.

Un grupo alquilo de este tipo puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, y el grupo alquilo puede ilustrarse por un grupo alquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 15 átomos de carbono,

preferiblemente 3 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo n-hexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 2-metilpentan-3-ilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo.

El grupo alqueno puede ser de cadena lineal o ramificado, y puede ilustrarse por un grupo alqueno que tiene 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo pentenilo, y un grupo hexenilo.

El grupo arilo puede ilustrarse por un grupo arilo monocíclico, policíclico o condensado que tiene 6 a 14 átomos de carbono, y ejemplos específicos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo, y un grupo bifenilo.

El grupo aralquilo puede ilustrarse por un grupo resultante de la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo arriba mencionado con el grupo arilo arriba mencionado, y por ejemplo, es preferiblemente un grupo aralquilo que tiene 7 a 12 átomos de carbono. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo bencilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo, o un grupo antrilmetilo tal como un grupo 9-antrilmetilo, un grupo bifenilmetilo tal como un grupo 4-bifenilmetilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo, y un grupo 3-naftilpropilo.

El grupo heterocíclico alifático puede ilustrarse por un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 a 8 miembros, preferiblemente 5 ó 6 miembros, o un grupo heterocíclico alifático policíclico o cíclico condensado, conteniendo cada uno 2 a 14 átomos de carbono y al menos 1, preferiblemente 1 a 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos específicos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo pirrolidin-2-ona, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidropiraniilo, y un grupo tetrahidrotienilo.

El grupo heterocíclico aromático puede ilustrarse por un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 8 miembros, preferiblemente 5 ó 6 miembros, o un grupo heteroarilo policíclico o cíclico condensado, conteniendo cada uno 2 a 15 átomos de carbono y al menos 1, preferiblemente 1 a 3, heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazilo, un piridazilo, un grupo pirazolilo, un imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo benzofurilo, un grupo benzotienilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalilo, un grupo ftalidilo, un grupo quinazolilo, un grupo naftiridilo, un grupo cinnolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, y un grupo benzotiazolilo.

El grupo alcoxi puede ilustrarse por un grupo formado a partir del grupo alquilo arriba mencionado y un átomo de oxígeno unido al mismo. Por ejemplo, puede mencionarse un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo 2-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 3-metilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilpropiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 4-metilpentiloxi, un grupo 5-metilpentiloxi y un grupo ciclohexiloxi.

El grupo alquilenodioxi puede ilustrarse por un grupo alquilenodioxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilenodioxi, un grupo etilenodioxi, un grupo propilenodioxi, y un grupo isopropilidenodioxi.

El grupo ariloxi puede ilustrarse por un grupo formado a partir del grupo arilo arriba mencionado y un átomo de oxígeno unido al mismo. Por ejemplo, puede mencionarse un grupo ariloxi que tiene 6 a 14 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo feniloxi, un grupo naftiloxi, y un grupo antriloxi.

El grupo aralquilo puede ilustrarse por un grupo formado a partir del grupo aralquilo arriba mencionado y un átomo de oxígeno unido al mismo. Por ejemplo, puede mencionarse un grupo aralquilo que tiene 7 a 12 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo benciloxi, un grupo 2-feniloxi, un grupo 1-fenilpropoxi, un grupo 2-fenilpropoxi, un grupo 3-fenilpropoxi, un grupo 1-fenilbutoxi, un grupo 2-fenilbutoxi, un grupo 3-fenilbutoxi, un grupo 4-fenilbutoxi, un grupo 1-fenilpentiloxi, un grupo 2-fenilpentiloxi, un grupo 3-fenilpentiloxi, un grupo 4-fenilpentiloxi, un grupo 5-fenilpentiloxi, un grupo 1-fenilhexiloxi, un grupo 2-fenilhexiloxi, un grupo 3-fenilhexiloxi, un grupo 4-fenilhexiloxi, un grupo 5-fenilhexiloxi y un grupo 6-fenilhexiloxi.

El grupo heteroarilo puede ilustrarse por un grupo formado a partir del grupo heterocíclico aromático arriba mencionado y un átomo de oxígeno unido al mismo. Por ejemplo, un grupo heteroariloxi que contiene 2 a 14 átomos de carbono, y al menos 1, preferiblemente 1 a 3 heteroátomos, tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de

oxígeno, y un átomo de azufre, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo 2-piridiloxi, un grupo 2-piraziloxi, un grupo 2-pirimidiloxi, y un grupo 2-quinoliloxi.

5 El átomo de halógeno puede ilustrarse por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

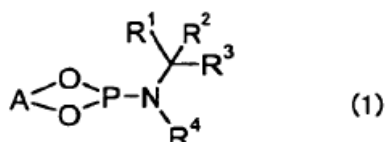
El compuesto representado por la fórmula general (3) anterior, el grupo acilo y el grupo alcocarbonilo de OR⁶ representado por X¹ es un grupo acilo como se ha descrito arriba.

10 Para mencionar algunos compuestos específicos utilizados en la presente invención como el agente de barrido de aniones enol, pueden mencionarse por ejemplo anhídridos de ácido tales como anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butanoico, anhídrido pentanoico, anhídrido benzoico, anhídrido metacrílico y anhídrido trifluoroacético.

15 El fosforamidito ópticamente activo utilizado en el método de producción de la presente invención es un agente que actúa como ligando para cobre.

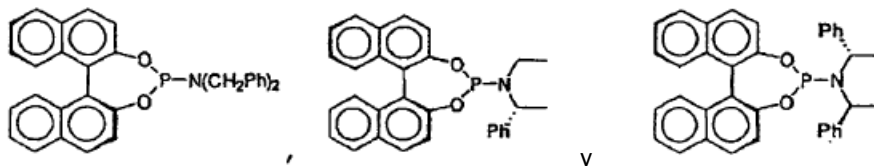
Los fosforamiditos ópticamente activos utilizados en la presente invención son isómeros ópticamente activos de un compuesto representado por la fórmula general siguiente (1):

20 [Fórmula Química 7]



25 en donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R³ representa un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido, o un grupo arilo que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo que puede estar sustituido; y A representa un 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilo ópticamente activo.

30 Sin embargo, se excluye el uso de los fosforamiditos siguientes y sus enantiómeros:



35 En la fórmula general (1), el grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono para R¹ y R² puede ilustrarse por un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo 2-butilo, o un grupo terc-butilo.

40 En la fórmula general (1), el grupo cicloalquilo del grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido, con respecto a R³, puede ilustrarse por un grupo cíclico alifático monocíclico, policíclico, cíclico condensado o puentado, saturado o insaturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 5 a 10 átomos de carbono, y por ejemplo, pueden mencionarse un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentenilo, y un grupo ciclohexenilo. El sustituyente para estos grupos cicloalquilo puede ilustrarse por el grupo alquilo arriba mencionado, un grupo alquilo halogenado en el cual el grupo alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo arilo tal como un grupo fenilo, el grupo alcoxi arriba mencionado, el grupo alquilenodioxo arriba mencionado, un grupo nitro, un grupo ciano, o un átomo de halógeno. Asimismo, el sustituyente para estos grupos cicloalquilo puede ser un grupo arilo tal como un grupo fenilo, que está condensado con el grupo cicloalquilo. Dicho grupo cicloalquilo que tiene un grupo arilo condensado con el mismo puede ilustrarse por un grupo indan-1-ilo, un grupo tetralin-1-ilo o análogos. Como un ejemplo preferido para R³ en la fórmula general (1), pueden mencionarse un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 5 a 10 átomos de carbono.

50 El grupo arilo del grupo arilo que puede estar sustituido, como se representa por R³ en la fórmula general (1), puede ilustrarse por un grupo arilo monocíclico, policíclico o cíclico condensado que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos específicos de dicho grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo, o un grupo bifenilo.

Ejemplos del sustituyente para dicho grupo arilo incluyen el grupo alquilo arriba mencionado, un grupo alquilo halogenado en el cual el grupo alquilo está sustituido con un o más átomos de halógeno, el grupo alcoxi arriba mencionado, el grupo alquilenodioxo arriba mencionado, un grupo nitro, un grupo ciano, o un átomo de halógeno.

5 En la fórmula general (1), ejemplos específicos del grupo arilo que puede estar sustituido, que está representado por R^3 , incluyen un grupo fenilo, grupo o-tolilo, un grupo m-tolilo, un grupo p-tolilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 4-n-propilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 4-terc-butilfenilo, un grupo 3,5-xililo, un grupo 2,4-xililo, un grupo 2,6-xililo, un grupo 2,6-diisopropilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3,5-di (trifluorometil)fenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 2-etoxifenilo, un grupo 4-etoxifenilo, un grupo 4-isopropoxifenilo, un grupo 4-terc-butoxifenilo, un grupo 2,4-dimetoxifenilo, un grupo 2,6-dimetoxifenilo, un grupo 2,4,6-trimetoxifenilo, un grupo 3,4-metilenodioxifenilo, un grupo 3,4-etilenodioxifenilo, un grupo 3,4-propilenodioxifenilo, un grupo 3,4-isopropilidenodioxifenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 2-metoxi-4-metilfenilo, un grupo 2-metil-4-metoxifenilo, un grupo 2,6-dimetil-4-metoxifenilo, un grupo 3,5-dimetil-4-terc-butoxifenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo 6-metilnaftilo, un grupo 6-metoxi-2-naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo, y un grupo bifenilo.

20 En la fórmula general (1) el grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono representado por R^4 puede ilustrarse por un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo 2-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 2-metilciclopentilo, un grupo 2-metilciclohexilo, un grupo 2,6-dimetilciclopentilo, un grupo 2,6-dimetilciclohexilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo (2-metilciclohexil)metilo, un grupo 1-ciclohexiletilo, y un grupo 2-isopropil-5-metilciclohexilo.

30 En la fórmula general (1), el grupo cicloalquilo del grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido, representado por R^4 , puede ilustrarse por el grupo alquilo cíclico entre los grupos alquilo arriba mencionados, que es un grupo cíclico alifático monocíclico, policíclico, cíclico condensado o puenteado, saturado o insaturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 5 a 10 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentenilo, y un grupo ciclohexenilo. Ejemplos del sustituyente para estos grupos cicloalquilo incluyen el grupo alquilo arriba mencionado, un grupo alquilo halogenado en el cual el grupo alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo arilo tal como un grupo fenilo, el grupo alcoxi arriba mencionado, el grupo alquilenodioxo arriba mencionado, un grupo nitro, un grupo ciano, o un átomo de halógeno. Asimismo, los sustituyentes en estos grupos cicloalquilo pueden ser un grupo arilo tal como un grupo fenilo, que está condensado con el grupo cicloalquilo, y dicho grupo cicloalquilo condensado con un grupo arilo puede ilustrarse por un grupo indan-1-ilo, o un grupo tetralin-1-ilo.

40 En la fórmula general (1), el grupo arilo que puede estar sustituido, que se representa por R^4 , puede ilustrarse por el grupo arilo que puede estar sustituido, que se ha descrito en la descripción para R^3 .

45 El grupo aralquilo del grupo aralquilo que puede estar sustituido, que se representa por R^4 en la fórmula general (1), puede ilustrarse por el grupo aralquilo que se ha descrito arriba, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo bencilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo, un grupo antrilmetilo tal como un grupo 9-antrilmetilo, un grupo bifenilmetilo tal como un grupo 2-bifenilmetilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-feniletilo, y un grupo 3-(1-naftil)-propilo.

50 El sustituyente que sustituye estos grupos aralquilo puede ilustrarse por el grupo alquilo arriba mencionado, el grupo alcoxi arriba mencionado, o el grupo alquilenodioxo arriba mencionado, y estos sustituyentes están sustituidos en el grupo arilo del grupo aralquilo.

55 Ejemplos específicos del grupo aralquilo que puede estar sustituido, que se representa por R^4 en la fórmula general (1), incluyen un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo, un grupo 2-metil-1-fenilpropilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 2-metilbencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-isopropilbencilo, un grupo 4-terc-butilbencilo, un grupo 2,4-dimetilbencilo, un grupo 2-metoxibencilo, un grupo 3-metoxibencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-terc-butoxibencilo, un grupo 3,4-metilenodioxibencilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo, un grupo 2-difenilmetilo, y un grupo 9-antrilmetilo.

60 El grupo biarildiilo de A en la fórmula general (1) de la presente invención es un grupo divalente que tiene una estructura en la cual dos estructuras de anillo arilo están unidas directamente una a otra, y el esqueleto de biarildiilo exhibe actividad óptica debida a asimetría axial.

65 Los dos grupos arilo que forman el grupo biarildiilo pueden ser diferentes o de otro, pero es preferible que los anillos sean idénticos.

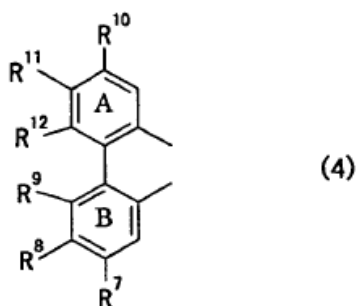
El grupo biarildiílo ópticamente activo de A en la fórmula general (1) de la presente invención es el grupo biarildiílo arriba descrito, en el cual el esqueleto de biarildiílo se ha hecho ópticamente activo debido a asimetría axial.

5 Un grupo biarildiílo ópticamente activo indica que el esqueleto de biarildiílo se ha hecho ópticamente activo debido a asimetría axial, y un sustituyente en el átomo de nitrógeno que es ópticamente activo indica que por ejemplo, el grupo alquilo que tiene un átomo de carbono asimétrico, de un grupo 2-butilo, un grupo 1-ciclohexiletilo, un grupo 1-fenitilo, un grupo 1-naftiletilo o análogos se ha vuelto ópticamente activo.

10 El grupo biarildiílo representado por A es un grupo 1,1'-binaftaleno-2,2'-diílo, y este anillo binaftilo puede estar sustituido con un grupo alquilo tal como un grupo metilo o un grupo terc-butilo; un grupo alcoxi tal como un grupo metoxi o un grupo terc-butoxi; un grupo trialquilsililo tal como un grupo trimetilsililo, un grupo triisopropilsililo o un grupo terc-butildimetilsililo; o un grupo triarilsililo tal como un grupo trifenilsililo.

15 Un ejemplo preferido del grupo biarildiílo representado por A en la fórmula general (1) de la presente invención es un grupo 1,1'-binaftalenil-2,2'-diílo, que puede estar sustituido, que se representa por la fórmula siguiente (4):

[Fórmula Química 9]



20 en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo o un grupo dialquilamino; R^8 y R^9 pueden formar una cadena alquileno que puede estar sustituida, y R^{11} y R^{12} pueden formar una cadena de alquileno que puede estar sustituida; y el anillo A y el anillo B representan cada uno independientemente un anillo naftaleno.

El grupo alquilo de R^7 a R^{12} en la fórmula general (4) puede ilustrarse por un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, o un grupo terc-butilo, y el grupo alcoxi puede estar ilustrado por un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, o un grupo terc-butoxi. El grupo aciloxi puede ilustrarse por un grupo alquilcarboniloxi de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbón, tal como un grupo acetoxi o un grupo propanoiloxi; un grupo alquilcarboniloxi sustituido con halógeno que tiene el resto del grupo alquilo del grupo alquilcarboniloxi arriba mencionado sustituido con un átomo de halógeno, tal como un grupo trifluoroacetoxi; un grupo arilcarboniloxi o un grupo aralquilcarboniloxi que tiene 7 a 16 átomos de carbono, tal como un grupo benzoiloxi. El átomo de halógeno puede ilustrarse por un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de flúor; el grupo haloalquilo puede ilustrarse por el grupo alquilo arriba mencionado que está sustituido con estos átomos de halógeno, por ejemplo, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo trifluorometilo; y el grupo dialquilamino puede ilustrarse por un grupo amino sustituido con el grupo alquilo arriba mencionado, tal como un grupo dimetilamino o un grupo dietilamino.

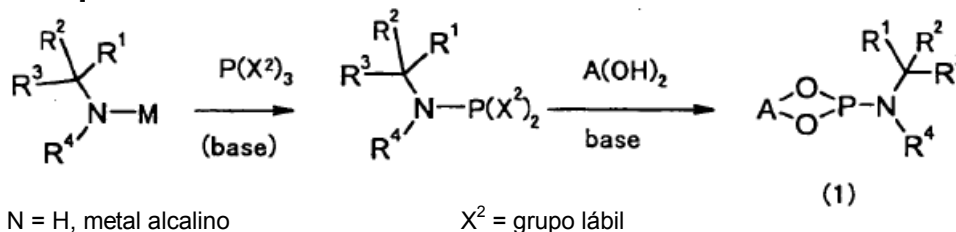
La cadena alquileno en los casos en que R^8 y R^9 forman una cadena alquileno, y donde R^{11} y R^{12} forman una cadena alquileno, es preferiblemente una cadena alquileno de cadena lineal o ramificada que tiene 3 a 5 átomos de carbono, y específicamente puede estar ilustrada por un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, o un grupo pentametileno. Asimismo, el sustituyente de la cadena alquileno que puede estar sustituida puede ilustrarse por el grupo alquilo arriba mencionado, o el átomo de halógeno arriba mencionado, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono como se ha descrito arriba y un átomo de flúor.

50 Para el ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1) de la presente invención, el grupo biarildiílo del grupo A es un grupo ópticamente activo de isómero (R) o isómero (S) debido a asimetría axial, y el grupo R^1 el grupo R^2 , el grupo R^3 , o el átomo de carbono al cual están unidos estos grupos puede volverse asimétrico para lograr actividad óptica, de tal modo que ambos de estos grupos biarildiílo y el grupo unido al átomo de nitrógeno pueden volverse asimétricos hasta alcanzar actividad óptica.

55

El ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1) de la invención puede sintetizarse según un método conocido, y por ejemplo, puede sintetizarse por el esquema siguiente de acuerdo con los métodos descritos en J. Org. Chem., 58, 7313 (1993) y Tetrahedron: Asymmetry, 13, 801 (2002).

5 [Fórmula Química 10]



10 en donde R¹ a R⁴ y A tienen los mismos significados que se han definido arriba; M representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino; y X² representa un grupo lábil.

15 Específicamente, la síntesis se lleva a cabo en dos pasos, en los cuales un compuesto de amina secundaria o un amiduro de metal alcalino del mismo se hace reaccionar con un compuesto de fósforo que tiene un grupo lábil para preparar un compuesto que tiene un enlace fósforo-nitrógeno (primer paso), y el compuesto resultante se hace reaccionar con biarildiol en presencia de una base (segundo paso). En este caso, cuando se utiliza un isómero ópticamente activo como el compuesto de amina secundaria empleado, puede obtenerse un ligando ópticamente activo en el cual el sustituyente en el átomo de nitrógeno es ópticamente activo, y asimismo, cuando se utiliza como el biarildiol un biarildiol ópticamente activo del isómero (R) o isómero (S), se puede obtener un ligando en el cual el esqueleto biarilo es ópticamente activo. Por supuesto, es innecesario decir que cuando se utilizan isómeros ópticamente activos tanto para el compuesto de amina secundaria como para el biarildiol, puede obtenerse un compuesto en el cual los dos esqueletos son ópticamente activos.

25 El metal alcalino del amiduro de metal alcalino, que se representa por M en el esquema representado anteriormente, puede ilustrarse por litio, sodio, potasio, rubidio, o cesio, pero se prefieren litio o sodio.

30 El método de producción del amiduro de metal alcalino se lleva a cabo sometiendo el compuesto de amina secundaria a la acción de un metal alcalino o un compuesto de metal alcalino. El compuesto de metal alcalino utilizado puede ilustrarse por un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidruro de litio o hidruro de potasio; o un alquil-litio tal como metil-litio, n-butil-litio, 2-butil-litio o terc-butil-litio, prefiriéndose sin embargo n-butil-litio.

35 El grupo lábil del compuesto de fósforo que tiene un grupo lábil, que se representa por X² en el esquema anterior, puede ilustrarse por un átomo de halógeno tal como cloro o bromo; un grupo sulfonyloxi tal como un grupo metanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi, un grupo bencenosulfonyloxi o un grupo trifluorometanosulfonyloxi; un grupo alcoxi o un grupo ariloxi tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo butoxi, o un grupo fenoxi, prefiriéndose sin embargo un átomo de halógeno.

40 Para el primer paso en este método, la presencia de una base no es esencial, pero la reacción del segundo paso se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base. La base utilizada en estos pasos puede ser una base inorgánica o una base orgánica, o una mezcla de las mismas, y no está limitada particularmente. Sin embargo, pueden mencionarse carbonatos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de bario; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, fenóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, fenóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de litio, etóxido de litio, fenóxido de litio y terc-butóxido de litio; hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario e hidróxido de potasio; fosfatos de metales alcalinos, tales como fosfato de litio, fosfato de potasio y fosfato de sodio; aminas tales como trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina, triciclohexilamina, dimetilamina, dietilamina y diisopropilamina; fluoruros de metales alcalinos, tales como fluoruro de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de cesio y fluoruro de rubidio; y análogos. Entre éstas, se prefieren las bases orgánicas, y en particular, se prefieren aminas tales como trietilamina y diisopropilamina.

50 La cantidad de la base utilizada en el segundo paso es preferiblemente el doble o más que la cantidad en moles del compuesto que tiene un enlace fósforo-nitrógeno. Cuando la cantidad de la base es menor que el doble de la cantidad en moles del compuesto, el rendimiento del compuesto diana puede reducirse. Como la base se añade en gran exceso, el rendimiento del compuesto diana no se ve afectado virtualmente; sin embargo, dado que las operaciones post-tratamiento después de la culminación de la reacción se hacen complicadas, una cantidad más preferida de la base está comprendida en el intervalo de 2 a 10 veces la cantidad en moles.

La reacción en los pasos respectivos arriba descritos se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. El disolvente utilizado puede ser un disolvente que es inerte a estas reacciones, y no está limitado particularmente, pero pueden mencionarse disolventes orgánicos alifáticos tales como pentano, hexano, heptano y octano; disolventes orgánicos alicíclicos tales como ciclohexano y metilciclohexano; disolventes orgánicos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes orgánicos basados en éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano y dioxolano; y disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosfotriamida. Como disolventes preferidos, se pueden mencionar disolventes orgánicos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, o disolventes orgánicos basados en éteres tales como dietil-éter, dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano.

Adicionalmente, las reacciones en los pasos respectivos arriba descritos se llevan a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón, teniendo en cuenta la naturaleza de los compuestos de que se trate.

La temperatura de reacción del primer paso (reacción para la generación del enlace fósforo-nitrógeno) está comprendida en el intervalo de -78°C a 40°C , y preferiblemente -50°C a 25°C . El tiempo de reacción propiamente dicho puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, pero es aproximadamente 1 a 4 horas.

La temperatura de reacción del segundo paso (reacción con biarildiol) está comprendida en el intervalo de -20 a 40°C , y preferiblemente -20 a 25°C . El tiempo de reacción propiamente dicho puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, pero es 3 a 16 horas. Después de la culminación de la reacción, el compuesto deseado puede obtenerse por tratamiento del producto de reacción de acuerdo con métodos generales.

Para el ligando ópticamente activo utilizado en la presente invención, es aceptable hacer reaccionar primeramente biarildiol con $\text{P}(\text{X}^2)_3$, y hacer reaccionar subsiguientemente el producto con una amina secundaria o un amiduro de metal alcalino de la misma, como en el método descrito en Tetrahedron, 56, 2865 (2000), o Tetrahedron: Asymmetry, 9, 1179 (1998).

El método de la presente invención se caracteriza porque la adición del conjugado 1,4 de un grupo metilo a 2-ciclopentadecen-1-ona se realiza por medio de un compuesto organometálico metilado en presencia de un catalizador de cobre, un agente de barrido de aniones enol que es un anhídrido de ácido y un ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1), para producir así un derivado ópticamente activo de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (2). En este método, los compuestos arriba descritos pueden utilizarse para la 2-ciclopentadecen-1-ona, el catalizador de cobre, el agente de barrido de aniones enol y el ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1).

En este método de la presente invención, 2-ciclopentadecen-1-ona, un catalizador de cobre, un agente de barrido de aniones enol, y un ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1) pueden añadirse y hacerse reaccionar simultáneamente, pero preferiblemente, se puede mencionar un método de realización de una reacción de adición del conjugado 1,4 de un grupo metilo a 2-ciclopentadecen-1-ona por medio de un compuesto organometálico metilado en presencia del catalizador de cobre y el ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1), seguido por adición de un agente de barrido de aniones enol a la mezcla de reacción para producir un derivado ópticamente activo de 3-metil-1-ciclopentadeceno representado por la fórmula general (2). En último caso, la reacción de adición del conjugado 1,4 de un grupo metilo por medio de un compuesto organometálico metilado puede realizarse a una temperatura próxima a la temperatura ambiente.

El compuesto organometálico metilado utilizado en este método puede ilustrarse por dimetilcinc, cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, metil-litio, o trimetilaluminio. Ejemplos preferidos incluyen dimetilcinc.

El disolvente de reacción utilizado en este método puede ser cualquier disolvente que no participe en la reacción, y ejemplos del mismo incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como pentano, hexano y heptano; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno, xileno y mesitileno; disolventes basados en éteres tales como dietil-éter, diisopropil-éter, metil-terc-butil-éter, dibutil-éter, ciclopentil-metil-éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,3-dioxolano; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como cloruro de metileno, dicloroetano y clorobenceno. Entre ellos, se prefieren los disolventes hidrocarbonados alifáticos, disolventes hidrocarbonados aromáticos y disolventes basados en éteres. Estos disolventes pueden utilizarse individualmente o en combinación apropiada de dos o más especies.

La cantidad de utilización de disolvente es 1 a 200 veces, preferiblemente 3 a 100 veces, y más preferiblemente 5 a 30 veces el volumen de 1 parte en peso de 2-ciclopentadecen-1-ona.

La cantidad de uso del catalizador de cobre en este método puede ser 0,1 a 20% en moles, y preferiblemente 1,0 a 100% en moles, basada en 1 mol de 2-ciclopentadecen-1-ona.

La cantidad de uso del agente de barrido de aniones enol en este método es 1,0 a 5,0 moles, y preferiblemente 1,2 a 3,0 moles, basada en 1 mol de 2-ciclopentadecenona.

5 La cantidad de uso del ligando ópticamente activo en este método es preferiblemente 2 veces o más, y preferiblemente 2 veces a 3 veces la cantidad molar del catalizador de cobre utilizado.

Adicionalmente, la cantidad de uso del compuesto organometálico metilado en este método es 1,0 a 5,0 moles, y preferiblemente 1,2 a 3,0 moles, basada en 1 mol de 2-ciclopentadecenona.

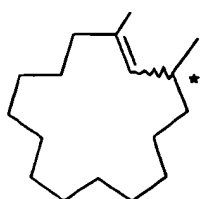
10 El método para la producción se lleva a cabo preferiblemente en un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

15 La operación de reacción en este método propiamente dicha puede variar dependiendo de los reactivos utilizados, pero puede estar comprendida en el intervalo de -80°C a 50°C , y preferiblemente en el intervalo de -30°C a 30°C . En el caso de realización de la reacción por adición del agente de barrido de aniones enol después de la reacción de adición del conjugado 1,4, la reacción de adición del conjugado 1,4 puede realizarse a una temperatura próxima a la temperatura ambiente. Asimismo, el tiempo de reacción para este método es 10 minutos a 20 horas, y preferiblemente 30 minutos a 10 horas.

20 Una vez completada la reacción, el producto diana puede obtenerse utilizando operaciones realizadas generalmente, tales como extracción, destilación, recristalización o diversas cromatografías.

25 Adicionalmente, en el método de la presente invención la muscona ópticamente activa puede producirse selectivamente sometiendo a solvólisis el resto enol del derivado ópticamente activo de 3-metilciclopentadeceno así obtenido representado por la fórmula general siguiente (2):

[Fórmula Química 11]



(2)

30 en donde R representa un resto acilo; * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea quebrada en la fórmula representa que el compuesto es un isómero cis o isómero trans, o una mezcla de los mismos.

35 En cuanto al método para solvólisis, puede utilizarse un método de solvólisis utilizado generalmente para enoles. Como un método de este tipo, se pueden mencionar un método de reacción del derivado enol en un disolvente utilizando un catalizador básico. El catalizador básico utilizado en esta solvólisis puede ilustrarse por hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, alcóxido de litio (metóxido de litio, etóxido de litio, terc-butóxido de litio), alcóxido de sodio (metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, alcóxido de potasio (metóxido de potasio, etóxido de potasio, o terc-butóxido de potasio). Entre éstos, se prefieren hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, y etóxido de sodio. Estos catalizadores básicos pueden utilizarse solos o como una mezcla de dos o más especies.

45 Asimismo, el disolvente utilizado en la solvólisis puede ser un disolvente en el cual tiene lugar la solvólisis, y ejemplos de los mismos incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y alcohol bencílico; y mezclas de disolventes de los mismos. Entre estos, se prefieren metanol y etanol.

50 Adicionalmente, puede utilizarse un co-disolvente, en caso necesario, en la presente solvólisis. El co-disolvente puede ser cualquiera con tal que el mismo no participe en la reacción, y ejemplos de los mismos incluyen disolventes basados en éteres tales como dietil-éter, diisopropil-éter, metil-terc-butil-éter, ciclopentil-metil-éter, tetrahidrofurano, dimetoxietano y dioxano; disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como hexano, heptano y octano; y disolventes aromáticos tales como tolueno y xileno.

55 La cantidad de uso del disolvente es 0,5 a 100 veces el volumen, y preferiblemente 1 a 30 veces el volumen, basado en 1 parte en peso del derivado de 3-metilciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (2). Asimismo, la reacción se efectúa a una temperatura de 0 a 200°C , y preferiblemente 20 a 100°C , y la reacción se deja continuar durante usualmente 10 minutos a 20 horas, y preferiblemente 30 minutos a 10 horas. Tales condiciones de reacción pueden modificarse adecuadamente dependiendo del tipo o cantidad de disolvente o catalizador utilizado.

Una vez completada la reacción, el producto diana puede aislarse por post-tratamientos generales, utilizando destilación, o cromatografía en columna, en caso necesario.

5 [Efecto de la Invención]

De acuerdo con la presente invención, una reacción de metilación asimétrica puede realizarse por adición 1-4 de 2-ciclopentadecen-1-ona utilizando un ligando ópticamente activo que es fácil de producir y tiene una estructura relativamente simple, y por barrido de los aniones enol generados en la reacción de adición 1,4, como derivado enol
10 por un anhídrido de ácido, las reacciones secundarias intermoleculares de los aniones enol generados pueden suprimirse. Es asimismo posible aumentar la concentración de sustrato (2-ciclopentadecenona) a una concentración alta, para mejorar así la eficiencia de la reacción, siendo también posible realizar la reacción de adición 1,4 a temperaturas altas. Adicionalmente, el ligando ópticamente activo de la presente invención tiene actividad catalítica alta, y puede permitir eficientemente que la reacción transcurra en presencia de una pequeña cantidad de catalizador. La presente invención proporciona un método para producir un isómero óptico diana de alta pureza
15 óptica y con rendimiento elevado, por dicho método simple.

Adicionalmente, el ligando es tal que el resto amida puede tener una estructura asimétrica, y la estructura de los dos sustituyentes presentes en el átomo de nitrógeno de la amina puede modificarse fácilmente, haciendo posible
20 seleccionar una variedad rica de combinaciones de sustituyentes de acuerdo con las condiciones de reacción.

Modo Óptimo de Realización de la Invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos.

25

Los análisis en los ejemplos presentes se realizaron utilizando los sistemas de análisis siguientes.

Rotación óptica: P-1020 (JASCO Corporation)

30 ¹H-NMR: Tipo DRX500 (500 MHz) (Bruker, Inc.) (sustancia patrón interna: tetrametilsilano)

Espectroscopia de adsorción infrarroja (IR): Nicolet Avatar 360 FT-IR (Nicolet Japan Co., Ltd.)

35 Espectroscopia de masas (MS): espectrómetro de masas M-80B (voltaje de ionización: 20 eV) (Hitachi, Ltd.): tipo de captura de iones PolarisQ (Direct EI) (Thermoelectron Corp.)

Cromatografía de gases: RTx-1 (RESTEM Corp.)

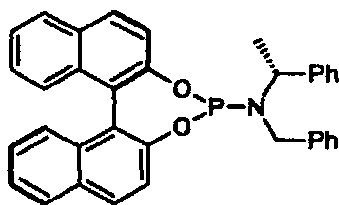
40 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): CHIRALPAK AS-H (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-bencil-N-(R)-(1-feniletil)fosforamidito (L-1) representado por la
45 fórmula química siguiente:

45

[Fórmula Química 12]



50 En una corriente de nitrógeno gaseoso, se introdujo una solución de 20 ml de THF y 1,05 g (5,0 mmoles) de (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletil)amina en un matraz de 50 ml con 3 bocas equipado con un termómetro y UN embudo de goteo; se enfrió la solución a -50°C, y se añadieron gota a gota 3,2 ml (5,0 mmoles) de n-butil-litio (solución 1,58 M en hexano). Después de agitar la mezcla a -50°C durante 1 hora, se añadieron 6,8 g (50 mmoles) de tricloruro de fósforo, y la mezcla se calentó gradualmente a la temperatura ambiente, después de lo cual se agitó durante 2
55 horas. Subsiguientemente, se eliminaron el disolvente y el tricloruro de fósforo a presión reducida, y se añadieron al residuo 20 ml de tolueno. Esta solución toluénica se enfrió a -20°C, y se añadió gota a gota una solución mixta de 1,43 g (5,0 mmoles) de (R)-(+)-1,1'-bi (2-naftol), 2,53 g (25 mmoles) de trietilamina y 10 ml de tolueno. La solución mixta se dejó calentar gradualmente a la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Una vez completada la

reacción, se filtraron los sólidos, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 1,8 g (3,42 mmoles, rendimiento 68%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ); 1,68-1,70 (3H, m), 3,02 (1H, d, $J=15,1\text{Hz}$), 4,03 (1H, d, $J=15,1\text{Hz}$), 4,04-4,09 (1H, m), 7,02-7,99 (22H, m)

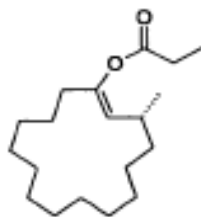
5 ^{31}P (200 MHz, δ); 142, 8

MS m/z: 525 (M+) (5), 434 (100), 420 (10), 391 (12), 315 (8), 286 (14), 253 (4), 239 (6), 105 (5), 91 (5), 79 (3)

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

10 Síntesis de propionato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 13]



15

En una atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 21,0 mg (0,04 mmoles) del ligando ópticamente activo obtenido en el Ejemplo 1, O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-bencil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito, 7,2 mg (0,02 mmoles) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y 7 ml de tolueno en un matraz de reacción de 30 ml equipado con un termómetro, y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la solución 1,4 ml (2,8 mmoles) de una solución toluénica de dimetilcinc (2,0 moles/l), y la mixtura se agitó durante 30 minutos. Subsiguientemente, se enfrió la solución a -20°C , y se añadieron gota a gota 0,29 g (2,2 mmoles) de anhídrido propiónico y 0,44 g (2,0 mmoles) de 2-(E)-ciclopentadecenona. Una vez completada la adición gota a gota, se agitó la mixtura durante 2 horas, se paró la reacción por adición de una solución acuosa al 5% de ácido sulfúrico, y se realizó el reparto de los líquidos. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, y el disolvente se eliminó a presión reducida, para obtener 0,8 g de un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 0,53 g (1,80 mmoles) del compuesto del título con un rendimiento de 90 %. El resultado del análisis por cromatografía de gases fue E/Z = 1,0/99,0.

20

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , δ);

0,90 (3H, d, $J=12,5\text{Hz}$), 1,07-1,15 (2H,m), 1,20 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,26-1,40 (15H, m), 2,14-2,16 (1H, m), 2,30-2,39

30

(2H, m), 2,40 (2H, q, $J=7,6$), 4,77 (1H, d, $J=9,6$)

MS m/z : 293 (M+) (5), 265(3), 238 (90), 220(30), 209(27), 195(13), 180(11), 158(7), 142(7), 125(38), 117(28), 97

(60), 84(55), 69(62), 57(100), 41 (37)

IR v max (cm^{-1}) : 2926, 2856, 1152

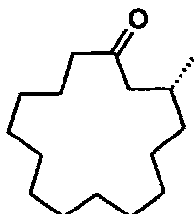
$[\alpha]_D = 79,2$ (c =1,0 en CHCl_3)

35

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Síntesis de (R)-muscona representada por la fórmula química siguiente:

40 [Fórmula Química 14]



45

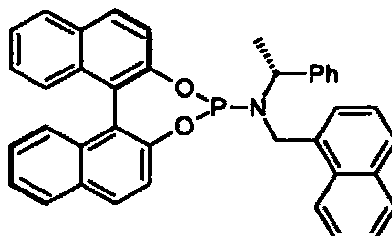
Se introdujeron 0,53 g (1,8 mmoles) de propionato de (R)-3-metil-1-ciclopentadecenilo obtenido en el Ejemplo 2 y 20 g de tolueno en un matraz de recuperación de 30 ml, y se agitó la mixtura. Se añadieron gota a gota 0,39 g (2,0 mmoles) de una solución metanólica al 28% de metóxido de sodio a 20°C , después de lo cual se agitó la mixtura durante 1 hora. Subsiguientemente, se añadió al líquido de reacción una solución acuosa al 5% de ácido sulfúrico, después de lo cual se realizó el reparto de los líquidos. La capa orgánica se lavó con agua, después de lo cual se eliminó el disolvente a presión reducida, para obtener 0,60 g de producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (R)-muscona con un rendimiento de 97%. La pureza óptica se midió por cromatografía líquida de alta resolución, y el resultado fue 86,1% e.e.

50

EJEMPLO 4

5 Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(1-naftil)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-2) representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 15]



10 Se llevó a cabo la misma operación de igual manera que en el Ejemplo 1, excepto que se reemplazó la (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(1-naftil)metil-N-(1-feniletíl)amina, para obtener así 2,07 g (3,6 mmoles, rendimiento 72%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , δ) ;

15 1,73-1,76 (3H, m), 3,76 (1H, d, $J=15,8\text{Hz}$), 4,10-4,54 (1H, m), 4,39 (1H, d, $J=15,8\text{Hz}$), 7,02-8,00 (24H, m)

^{31}P (200MHz, δ) ; 146,1

MS m/z : 575(M^+) (14), 470(22), 434(100), 391(11), 333(4), 315(10), 268(25), 246(22), 239(13), 167(7), 149(20), 141(65), 115(16), 91(13), 79(5)

EJEMPLO 5

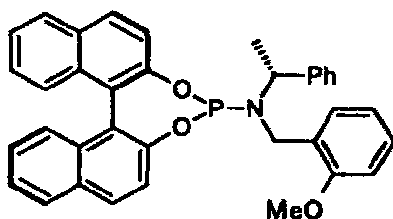
Síntesis de (R)-muscona

25 En una atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 23,0 mg (0,04 mmoles) del ligando ópticamente activo obtenido en el Ejemplo 4, O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(1-naftil)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito, 7,2 g (0,02 mmoles) de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y 7 ml de tolueno en un matraz de reacción de 30 ml, y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la solución 1,4 ml (2,8 mmoles) de una solución toluénica de dimetilzinc (2,0 moles/l), y la mixtura se agitó durante 30 minutos. Subsiguientemente, se enfrió la solución de reacción a -20°C , y se añadieron gota a gota 0,29 g (2,2 mmoles) de anhídrido propiónico y 0,44 g (2,0 mmoles) de 2-(E)-ciclopentadecenona. Una vez completada la adición gota a gota, la mixtura se agitó durante 2 horas, se paró la reacción por adición de una solución acuosa al 5% de ácido sulfúrico, se realizó el reparto de los líquidos, y la capa orgánica se lavó luego dos veces con agua. Se añadieron a esta capa orgánica 0,39 g (2,0 mmoles) de una solución metanólica al 28% de metóxido de sodio, se agitó la mixtura a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió luego una solución acuosa al 5% de ácido sulfúrico para parar la reacción. La capa orgánica se lavó con agua, y el disolvente se eliminó a presión reducida, para obtener 0,50 g de (R)-muscona bruta. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener (R)-muscona con un rendimiento de 84,8%. La pureza óptica se midió por cromatografía líquida de alta resolución, y el resultado fue 89,2% e.e.

EJEMPLO 6

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-metoxibencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-3) representado por la fórmula química siguiente:

45 [Fórmula Química 16]



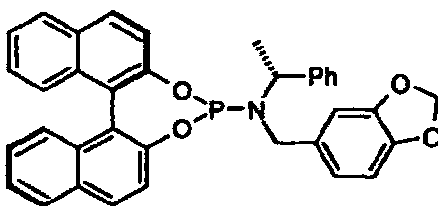
Se efectuó la misma operación y de igual manera que en el Ejemplo 1, excepto que la (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 se reemplazó con (R)-N-(2-metoxibencil)-N-(1-feniletíl)amina, para obtener así 1,89 g (3,40 mol, rendimiento 68%) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) ; 1,70-1,72 (3H, m), 3,52 (3H, s), 3,58-3,71 (2H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 6,65-7,98 (21H, m)
 ^{31}P (200 MHz, δ) 146,2

EJEMPLO 7

- 10 Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(3,4-metilenodioxibencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-4) representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 17]



- 15 La (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del ejemplo 1 se reemplazó con (R)-N-(3,4-metilenodioxibencil)-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 1,79 g (3,15 mol, rendimiento 63%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(3,4-metilenodioxibencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) ; 1,68-1,71 (3H, m), 2,91 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 3,92 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 4,07-4,12 (1H, m), 5,86-5,89 (2H, m), 6,48-8,01 (20H, m)

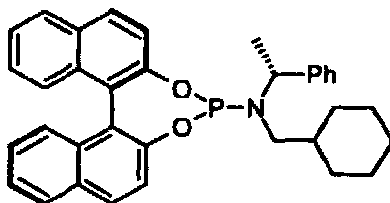
$^{31}\text{P-NMR}$ (200MHz, δ); 142,5

MS m/z : 569 (M+) (1), 464(20), 434(100), 391(7), 333(3), 315(7), 268(15), 239(5), 135(13), 105(8), 77(5)

EJEMPLO 8

- 25 Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-ciclohexilmetil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-5) representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 18]



- 30 Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-ciclohexilmetil-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 2,07 g (3,9 mol, rendimiento 78%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-ciclohexilmetil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) ; 0,90-1,55 (11H, m), 1,72-1,74 (3H, m), 2,18-2,21 (1H, m), 2,45-2,49 (1H, m), 4,43-4,48 (1H, m), 6,99-7,97 (17H, m)

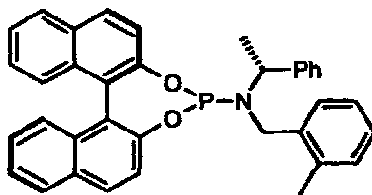
$^{31}\text{P-NMR}$ (200MHz, δ); 148,2

MS m/z: 531(M+) (11), 448 (12), 434 (17), 420 (15), 391(60), 372 (20), 344 (15), 333 (25), 315 (85), 295 (72), 268 (100), 252 (30), 239 (27), 105 (28), 79 (10)

EJEMPLO 9

- 45 Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-metilbencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-6) representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 19]



Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(2-metilbencil)-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 1,89 g (3,5 mol, rendimiento 70%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 1,71(3H, s), 1,77-1,79 (3H, m), 3,25 (1H, d, J=16,0Hz), 3,82(1H, d, J=16,0Hz), 4,08-4,13(1H, m), 6,94-7,98(21H, m)

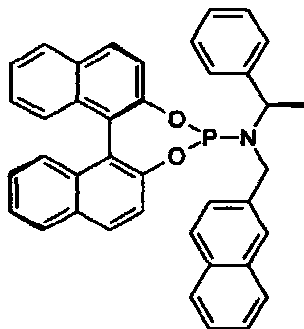
³¹P-NMR (200 MHz, δ) : 146, 2

MS m/z : 539 (M+)(2), 524 (18), 434 (100), 420 (7), 391 (7), 333 (5), 315 (5), 268 (17), 239 (8), 105 (8), 79 (6)

EJEMPLO 10

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-naftil)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-7) representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 20]



Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(2-naftil)metil-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 1,30 g (2,25 mol, rendimiento 56%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-naftil)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 1,67-1,70 (3H, m), 3,20 (1H, d, J=15,0Hz), 4,08-4,12 (1H, m), 4,19(1H, d, J=15,0Hz), 7,06-8,03(24H, m)

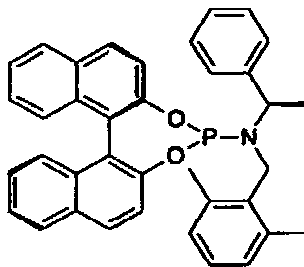
³¹P (200 MHz, δ); 143,0

MS m/z: 575 (M+)(10), 470 (30), 434 (100), 391 (11), 333 (8), 315 (7), 268 (25), 252 (7), 239 (6), 141(65), 115 (16)

EJEMPLO 11

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2,6-dimetilbencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-8) representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 21]



Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(2,6-dimetilbencil)-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 0,90 g (1,66 mol, rendimiento 40%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2,6-dimetilbencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , δ): 1,55-1,57 (3H, m), 1,95 (6H, s), 3,50 (1H, d, $J=13$, 7Hz), 3,98-4,02 (1H, m), 4,12 (1H, d, $J=13,7\text{Hz}$), 6,79-7,91 (20H, m)

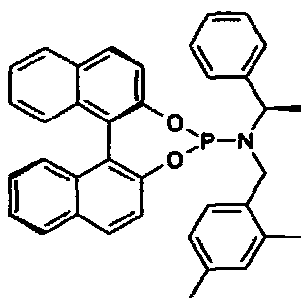
^{31}P (200 MHz, δ); 148,0

MS m/z: 553 (M^+)(1), 538 (4), 434 (35), 333 (5), 315 (6), 268 (45), 252 (15), 239 (28), 226 (8), 180 (5), 132 (8), 119 (100), 105 (90), 91 (93), 79 (50), 65 (13)

10 EJEMPLO 12

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2,4-dimetilbencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-9) representado por la fórmula química siguiente:

15 [Fórmula Química 22]



Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(2,4-dimetilbencil)-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 1,39 g (2,60 mol, rendimiento 65%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2,4-dimetilbencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 1,62 (3H, s), 1,68-1,70 (3H, m), 2,15 (3H, s), 3,13 (1H, d, $J=15,9\text{Hz}$), 3,71 (1H, d, $J=15,9$ Hz), 3,99-4,04 (1H, m), 6,69-7,90 (20H, m)

^{31}P (200MHz, δ) 146,3

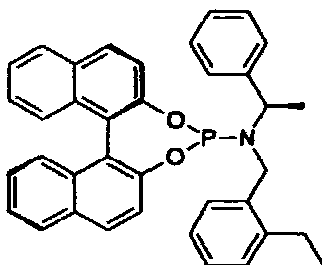
MS m/z: 553 (M^+) (2), 538 (5), 434 (63), 391(5), 333 (5), 315 (6), 268 (50), 252 (15), 239 (30), 226 (8), 180 (5), 166 (6), 149 (7), 132 (5), 119 (100), 105 (55), 91(78), 79 (32), 65 (8)

EJEMPLO 13

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-etilbencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-10) representado por la fórmula química siguiente:

30

[Fórmula Química 23]



Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(2-etilbencil)-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 1,31 g (2,37 mol, rendimiento 59%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-etilbencil)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,46 (3H, t, $J=7,6$), 1,70-1,72 (3H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 3,21 (1H, d, $J=15,3\text{Hz}$), 3,77 (1H, d, $J=15,3\text{Hz}$), 3,99-4,04 (1H, m), 6,87-7,90 (21H, m)

^{31}P (200MHz, δ); 146,5

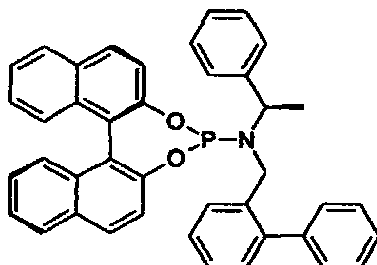
MS m/z: 553 (M^+) (3), 524(70), 434(100), 420(48), 391(13), 333(15), 315(15), 268(85), 252(28), 239(36), 226(10), 180(5), 166(7), 152(15), 132(5), 117(55), 105(53), 91(55), 79(27), 65(5)

EJEMPLO 14

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-bifenil)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-11) representado por la fórmula química siguiente:

5

[Fórmula Química 24]



Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(2-bifenil)metil-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 1,12 g (1,86 mol, rendimiento 46%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-bifenil)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

10

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, δ); 1,63-1,66(3H, m), 3,03 (1H, d, J=16,2Hz), 3,74 (1H, d, J=16,2Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 6,37-7,91 (26H, m)

³¹P (200MHz, δ); 146,6

15

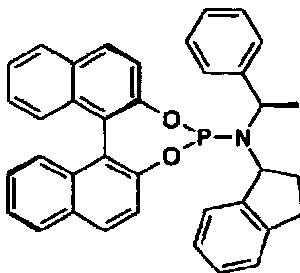
MS m/z : 601(M⁺)(1), 496(5), 434(100), 420(2), 391(12), 333(8), 315(8), 268(44), 252(14), 239(20), 226(5), 180(6), 165(100), 152(36), 132(5), 105(34), 77(13)

EJEMPLO 15

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(indan-1-il)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-12) representado por la fórmula química siguiente:

20

[Fórmula Química 25]



25

Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con N-(indan-1-il)-N-(R)-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 0,88 g (1,60 mol, rendimiento 40%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(indan-1-il)-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

30

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, δ); 1,64-1,65(3H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,47-2,51 (1H, m), 2,64-2,71(1H, m), 2,95-3,01(1H, m), 4,42-4,45 (1H, m), 4,60-4,66(1H, m), 7,13-7,66(21H, m)

³¹P (200MHz, δ); 151,5

35

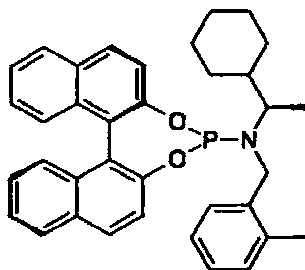
MS m/z: 552(M⁺)(100), 464(20), 434(90), 332(40), 315(15)

EJEMPLO 16

Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-metilbencil)-N-(R)-(1-ciclohexiletíl)fosforamidito (L-13) representado por la fórmula química siguiente:

40

[Fórmula Química 26]



5 Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con N-(2-metilbencil)-N-(R)-(1-ciclohexiletíl)fosforamidito, y se realizó la misma operación para obtener 1,07 g (1,96 mol, rendimiento 49%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(2-metilbencil)-N-(R)-(1-ciclohexiletíl)fosforamidito.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, δ); 0,93-1,08(2H, m), 1,09-1,30(4H, m), 1,32 (3H, d, J= 7,Hz),1,52-1,93(5H, m), 1,95 (1H, s), 2, 82-2,91 (1H, m), 3,52 (1H, d, J=13,7Hz), 3,93 (1H, d, J=13,7Hz), 6,90-7,95 (16H, m)

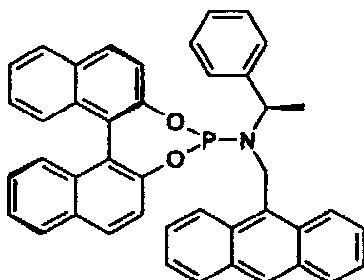
³¹P (200MHz, δ) 148,7

10 MS m/z: 544(M⁺)(7), 530(100), 462(85), 434(8), 420(15), 404(4), 333(10), 315(60), 268(34), 252(14), 239(7), 105 (50), 79(15)

EJEMPLO 17

15 Síntesis de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(9-antril)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito (L-14) representado por la fórmula química siguiente:

[Fórmula Química 27]



20 Se reemplazó (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina del Ejemplo 1 con (R)-N-(9-antril)metil-N-(1-feniletíl)amina, y se realizó la misma operación para obtener 0,750 g (1,20 mol, rendimiento 30%) de O,O'-(R)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)-N-(9-antril)metil-N-(R)-(1-feniletíl)fosforamidito.

25 EJEMPLOS 18 a 29

Síntesis de muscona ópticamente activa

30 La síntesis de muscona ópticamente activa se realizó de acuerdo con la operación del Ejemplo 5, reemplazando el ligando y la temperatura de reacción como se indica en la Tabla 1 siguiente. Los resultados se presentan en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

Ejemplos	Ligando	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Pureza Óptica (e.e. %)	Configuración
18	L-3	-20	86, 0	86, 3	(R)
19	L-4	-20	84, 5	85, 5	(R)
20	L-5	-20	88, 7	87, 2	(R)
21	L-6	-20	96, 5	92, 1	(R)
22	L-6	0	91, 8	90, 4	(R)

23	L-7	-20	85, 9	85, 0	(R)
24	L-8	-20	86, 7	84, 4	(R)
25	L-9	-20	84, 4	92, 2	(R)
26	L-10	-20	75, 2	91, 8	(R)
27	L-1	-20	70, 6	90, 3	(R)
28	L-12	-20	96, 6	82, 0	(S)
29	L-13	-20	85, 0	89, 5	(R)

EJEMPLO COMPARATIVO 1

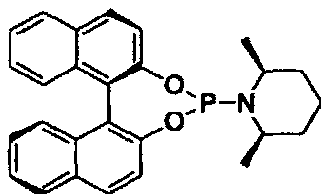
5 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 21, excepto que no se utilizaron 0,29 g (2,2 mol) de anhídrido propiónico que era el agente de barrido del anión enol del Ejemplo 21, y se obtuvieron 0,300 g (1,26 mol, rendimiento 63,1%) de (R)-muscona.

10 Como resultado, se encontró que el método de la presente invención que utiliza un agente de barrido de anión enol es un método que puede suprimir las reacciones secundarias y obtener el producto diana con un rendimiento elevado.

EJEMPLO COMPARATIVO 2

15 En el método (véase el Ejemplo 4 del Documento de Patente 5) descrito en el Documento de Patente 5 (Publicación de Solicitud de Patente Coreana No Examinada No. 2000-49811), se utiliza como el ligando 4-(cis-2,6-dimetilpiperidina)-(R)-dinaftodioxafosfetina derivada de mesómero, representada por la fórmula siguiente:

[Fórmula Química 28]



20 Utilizando este ligando, las cantidades del compuesto de cobre, ligando y dimetilcinc se cambiaron a las cantidades del método de la presente invención, y se realizó el experimento. A saber, en el método descrito en el Documento de Patente 5 se utiliza 5,54% en moles del compuesto de cobre, se utiliza 10,0% en moles del ligando, y se utilizan 4,0 equivalentes de dimetilcinc, que es un agente de metilación. Sin embargo, el método descrito en el Documento de Patente 5 se realizó cambiando estas cantidades de catalizador a 1,0% en moles y 2,0% en moles, respectivamente, y la cantidad de dimetilcinc a 1,4 equivalentes, de acuerdo con el método de la presente invención. Sin embargo, se utilizó el disolvente tolueno en una cantidad 20 veces mayor con relación a la materia prima 2-ciclopentadecen-1-ona, como en el método de la presente invención.

30 Como resultado, el rendimiento de (R)-muscona no excedía de 60,7%. Asimismo, se midió la pureza óptica, y el resultado fue 79,5% e.e.

35 Como puede verse, se encontró que el método de la presente invención exhibe actividad alta con pequeñas cantidades de catalizadores.

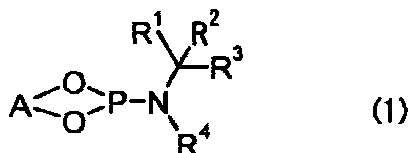
Aplicabilidad Industrial

40 La muscona ópticamente activa obtenida por la presente invención es útil en, por ejemplo, el campo de los perfumes, el método de la presente invención tiene aplicabilidad industrial como método para producción de la misma. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es útil como ligando en la reacción de adición 1,4 de cetonas α,β insaturadas, y tiene aplicabilidad industrial.

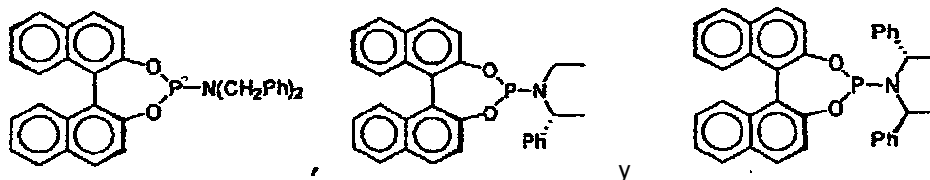
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir 3-metilciclopentadecanona ópticamente activa, comprendiendo el método hacer reaccionar 2-ciclopentadecen-1-ona con un compuesto organometálico metilado en presencia de un catalizador de cobre, un anhídrido de ácido y un fosforamidito ópticamente activo representado por la fórmula general (1):

[Fórmula Química 29]

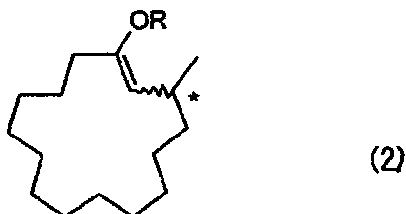


- 10 en donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R³ representa un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido, o un grupo arilo que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo que puede estar sustituido; y A representa un grupo 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilo ópticamente activo, con la salvedad de que se excluyen los fosforamiditos siguientes y sus enantiómeros:



- 20 para realizar una reacción de adición de conjugado 1,4 de un grupo metilo, a fin de producir así un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (2):

[Fórmula Química 30]

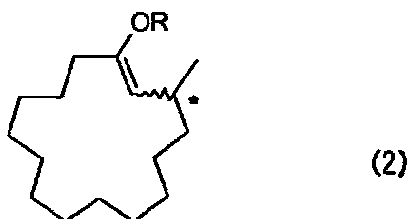


- 25 en donde R representa un resto acilo; * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea quebrada en la fórmula representa que el compuesto es un isómero cis, un isómero trans, o una mixtura de los mismos, y someter subsiguientemente el derivado a solvólisis.

- 30 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la 3-metilciclopentadecanona ópticamente activa es 3-(R)-metilciclopentadecanona.

3. Un método para producir un derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (2):

35 [Fórmula Química 32]

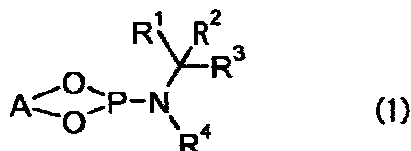


- en donde R representa un resto acilo; * representa un átomo de carbono asimétrico; y la línea quebrada en la fórmula representa que el compuesto es un isómero cis, un isómero trans, o una mixtura de los mismos,

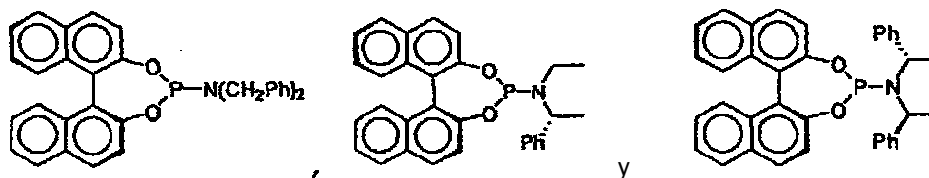
comprendiendo el método realizar una reacción de adición de un conjugado 1,4 de un grupo metilo a 2-ciclopentadecen-1-ona por medio de un compuesto organometálico metilado, en presencia de un catalizador de cobre, un anhídrido de ácido y fosforamidito ópticamente activo representado por la fórmula general (1):

5

[Fórmula Química 31]



- 10 en donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R³ representa un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido, o un grupo arilo que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo que puede estar sustituido; y A representa un grupo 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilo ópticamente activo, con la salvedad de que se excluyen el fosforamidito siguiente y sus enantiómeros:
- 15



4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el método para producir el derivado de 3-metil-1-ciclopentadeceno ópticamente activo representado por la fórmula general (2) es un método para producir el derivado por adición de un anhídrido de ácido a los aniones enol ópticamente activos que se generan por reacción de 2-ciclopentadecen-1-ona con un compuesto organometálico metilado en presencia de un catalizador de cobre y un ligando ópticamente activo representado por la fórmula general (1) para realizar una reacción de adición de un conjugado 1,4 de un grupo metilo.
- 20