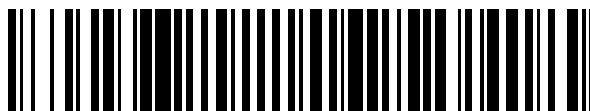


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 174**

51 Int. Cl.:

**C07C 213/00** (2006.01)

**C07C 217/40** (2006.01)

**C07C 217/48** (2006.01)

**C07C 249/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2008 E 08759824 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2162426**

54 Título: **Procedimiento de racemización de alfa-aminoacetales ópticamente activos**

30 Prioridad:

**22.05.2007 FR 0755190**

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

**29.04.2013**

73 Titular/es:

**CLARIANT SPECIALTY FINE CHEMICALS  
(FRANCE) (100.0%)  
Rue du Flottage, BP 1  
60350 Trosly Breuil , FR**

72 Inventor/es:

**ALBALAT, MURIEL;  
PRIMAZOT, GÉRALDINE;  
WILHELM, DIDIER y  
VALLEJOS, JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 402 174 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 de racemización de alfa-aminoacetales ópticamente activos

La invención se refiere a un procedimiento para la racemización de  $\alpha$ -aminoacetales ópticamente activos a fin de obtener  $\alpha$ -aminoacetales racémicos.

- 5 Más particularmente, este procedimiento usa una derivación de la función amínica de  $\alpha$ -aminoacetales ópticamente activos a fin de permitir la racemización de  $\alpha$ -aminoacetales en condiciones suaves.

A pesar del progreso de los pasados últimos años en la síntesis asimétrica, la resolución de mezclas racémicas sigue siendo el enfoque más habitualmente usado para la síntesis industrial de compuestos ópticamente puros, puesto que es a menudo el medio más económico y más práctico a implementar para preparar enantiómeros puros.

- 10 El inconveniente principal de tal procedimiento en relación con una síntesis enantioselectiva es que se obtiene un rendimiento óptico teórico igual al 50% con respecto al producto deseado. De este modo, a fin de hacer a este tipo de procedimiento eficaz desde el punto de vista del coste, es necesario desarrollar un método de racemización para recuperar el enantiómero indeseado reciclándolo de la mezcla racémica a resolver. En el desarrollo de un procedimiento de resolución industrial, las inversiones económicas en términos de racemización son considerables, pero dicha racemización presenta a menudo muchas dificultades: condiciones duras de operación que a menudo son necesarias, la posible formación de productos de descomposición, una modificación demasiado grande del sustrato para idear un reciclado directo, lo que se refleja mediante etapas de síntesis adicionales, etc.

- La bibliografía hace referencia a métodos de racemización desarrollados y aplicados generalmente a seleccionar una familia de compuestos, lo que refleja una limitación de las técnicas de racemización conocidas usadas. Entre los métodos de racemización usados más habitualmente, se puede hacer mención, a título de ejemplo, de: racemización catalizada por una base (para compuestos que tienen un hidrógeno suficientemente ácido en el centro quiral), mediante una enzima (que implica esencialmente racemización de  $\alpha$ -aminoácidos y derivados), por un ácido (para compuestos que tienen una forma ceto-enólica tautómera), racemización mediante formación de un intermedio de tipo base de Schiff con un aldehído (técnica desarrollada para  $\alpha$ -aminoácidos y derivados), o también racemización mediante reacciones redox (esto implica aminas esencialmente quirales).

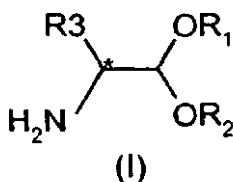
Las familias de compuestos más ampliamente estudiadas e implicadas en el estudio de estos métodos de racemización son:  $\alpha$ -aminoácidos y sus derivados, aminas, y, en menor grado, alcoholes y derivados de éter, de acetato y de alcoxi.

- Desafortunadamente, la mayoría de los métodos convencionales de racemización descritos para las familias de  $\alpha$ -aminoácidos y derivados (catálisis con una base o un ácido, formación de intermedio de tipo base de Schiff) o de aminas aromáticas quirales (catálisis con una base, condiciones reductoras), no han sido eficientes en la racemización de  $\alpha$ -aminoacetales en condiciones de operación suaves.

- El problema técnico a resolver consiste por lo tanto en proporcionar un procedimiento para la racemización de  $\alpha$ -aminoacetales ópticamente activos con un rendimiento satisfactorio usando condiciones suaves, es decir, en particular, sin alterar la función acetálica, y procedimientos para tratar y reciclar la mezcla racémica en un nuevo procedimiento de resolución, que sean fáciles de implementar.

Ahora se ha encontrado que la combinación de una etapa de oxidación de  $\alpha$ -aminoacetales ópticamente enriquecidos a las oximas correspondientes, en presencia de un catalizador, y de una etapa de reducción de las oximas así obtenidas, hace posible resolver el problema anterior.

- 40 Un objeto de la invención es, por lo tanto, un procedimiento para preparar  $\alpha$ -aminoacetales sustancialmente en forma racémica de fórmula (I)



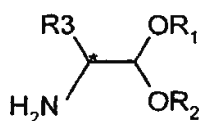
en la que:

- 45 -  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$  lineal o ramificado, o también  $R_1$  y  $R_2$  están unidos para formar un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo que está no sustituido o sustituido en las posiciones 4 y/o 5 con uno o más sustituyentes alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo que está no sustituido o sustituido en las posiciones 4 y/o 5 y/o 6 con uno o más sustituyentes alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado;

5 - R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo heterocicloalquilo que contiene 3 a 10 átomos; un grupo heterocicloalquilalquilo en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo heteroarilo que contiene 5 a 14 átomos; un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en el que los grupos arilo, heteroarilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo C(=O)R<sub>4</sub> en el que R<sub>4</sub> representa un grupo OR<sub>5</sub> en el que R<sub>5</sub> representa H, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se definen anteriormente, o R<sub>4</sub> representa un grupo -NHR<sub>6</sub> en el que R<sub>6</sub> representa H, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se definen anteriormente; estando todos los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo anteriores no sustituidos o sustituidos,

- el asterisco \* significa que el átomo C es un carbono asimétrico,

mediante racemización de α-aminoacetales ópticamente enriquecidos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I)

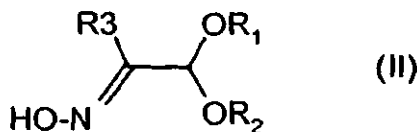


(R)-(I) o (S)-(I)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y el asterisco \* son como se definen para la fórmula (I),

caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:

- oxidar un compuesto ópticamente enriquecido de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) como se define anteriormente, en presencia de un catalizador, para obtener un compuesto de oxima de fórmula (II)



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen anteriormente, y

- reducir dicho compuesto de fórmula (II) hasta un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, usando un agente reductor.

En la presente invención, la expresión "racemización de α-aminoacetales ópticamente enriquecidos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I)" significa la racemización del átomo de C que posee un asterisco \*.

Preferiblemente, se hará uso de compuestos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) en la que:

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, en particular metilo o etilo;

30 - R<sub>3</sub> representa un grupo escogido de un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado que está sustituido o no sustituido; un grupo arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferiblemente fenilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo arilalquilo en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen anteriormente, preferiblemente bencilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, preferiblemente ciclohexilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilalquilo en el que el grupo cicloalquilo y el grupo alquilo son como se definen anteriormente, preferiblemente ciclobutilmetilo, que está sustituido o no sustituido.

35 Sustituyentes opcionales de los grupos R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se pueden escoger independientemente de los grupos halógeno, OH (opcionalmente protegido, por ejemplo en forma de un éter con tetrahidropirano, o en forma de un éster con el grupo acetilo), NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>, alcóxicarbonilo (o alquil-O-CO-), amida, alquil-N-CO-, alquilendioxi (o -O-alquilen-O-), alquilsulfonilo (o alquil-SO<sub>2</sub>-), alquilsulfonilcarbamoilo (o alquil-SO<sub>2</sub>-NH-C(=O)-), -O-cicloalquilo, aciloxi, acilamino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, oxo protegido en forma de un cetal cíclico o no cíclico, formilo protegido en forma de un acetal cíclico o no cíclico, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y alcoxi.

En los productos de Fórmulas (I), (S)-(I), (R)-(I) y (II), y también para los sustituyentes, los grupos indicados tienen los significados siguientes:

## ES 2 402 174 T3

- el grupo halógeno representa átomos de flúor, cloro, bromo o yodo;
- el grupo alquilo representa un grupo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo, siendo preferidos los grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados;
- 5 - el grupo alcoxi representa un grupo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado, tal como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi, hexoxi o heptoxi, siendo preferidos los grupos alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados;
- 10 - el grupo cicloalquilo representa un grupo carbocíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, tal como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- el grupo cicloalquilalquilo representa un grupo en el que los restos de cicloalquilo y alquilo tienen los significados mencionados anteriormente, tal como grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo o ciclohexiletilo;
- 15 - el grupo arilo representa un grupo carbocíclico de C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> insaturado monocíclico o bicíclico, tal como grupos fenilo, naftilo, indenilo o antaceno, particularmente el grupo fenilo;
- el grupo arilalquilo representa un grupo en el que los restos de arilo y alquilo tienen los significados mencionados anteriormente, tal como grupos bencilo, feniletilo, 2-feniletilo o naftilmetilo;
- el grupo heterocicloalquilo representa un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico que contiene 3 a 10 átomos, interrumpido con uno o más heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos de átomos de oxígeno o nitrógeno, tal como grupos dioxolanilo, dioxanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o tetrahidrofurilo;
- 20 - el grupo heterocicloalquilalquilo representa un grupo en el que los restos de heterocicloalquilo y de alquilo tienen los significados mencionados anteriormente;
- el grupo heteroarilo representa un grupo carbocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 5 a 14 átomos, o un grupo carbocíclico bicíclico en el que uno de los anillos es aromático y el otro anillo está completamente hidrogenado, o también un grupo carbocíclico tricíclico en el que al menos uno de los anillos es aromático y el o los otros anillos están completamente hidrogenados, estando dicho grupo carbocíclico interrumpido con uno o más heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos de átomos de oxígeno o de nitrógeno, tal como grupos furilo (por ejemplo, 2-furilo), pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 3- o 4-isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridilo (por ejemplo, 2- o 3- o 4-piridilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cromanilo o naftiridinilo;
- 25 - el grupo heteroarilalquilo representa un grupo en el que los restos de heteroarilo y de alquilo tienen los significados mencionados anteriormente;
- 30 - el grupo alquil-O-CO- representa un grupo de C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- 35 - el grupo alquileno representa un grupo a base de un hidrocarburo divalente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno o isopropileno;
- el grupo -O-alquileno-O- representa un grupo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que el grupo alquileno tiene el significado indicado anteriormente;
- 40 - el grupo alquil-SO<sub>2</sub>- representa un grupo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- el grupo alquilsulfonilcarbamoilo representa un grupo de C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- 45 - el grupo -O-cicloalquilo representa un grupo en el que el grupo cicloalquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- el grupo aciloxi representa un grupo r-CO-O- en el que r representa un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, teniendo estos grupos los valores indicados anteriormente, tal como acetoxi o propioniloxi;
- el grupo acilamino representa un grupo r-CO-N- en el que r tiene el significado indicado anteriormente, tal como acetamido;
- 50 - el grupo alquil-N-CO- representa un grupo en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;

- los grupos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y arilalquilamino representan grupos en los que los grupos alquilo y arilo tienen los significados indicados anteriormente;

- el grupo ariloxi representa un grupo aril-O- en el que el grupo aril tiene el significado indicado anteriormente, tal como fenoxi o naftiloxi.

- 5 La expresión "ópticamente enriquecido" pretende significar que el compuesto de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) tiene un exceso enantiomérico, con respecto al otro enantiómero, en el intervalo de 1% a 100%, preferiblemente en el intervalo de 50% a 100%, y más preferiblemente en el intervalo de 70% a 100%.

La expresión "sustancialmente racémico" significa que el exceso enantiomérico es menor que 20%, preferiblemente menor que 10%, más preferiblemente menor que 5%, y lo más particularmente, no hay exceso enantiomérico.

- 10 La expresión "exceso enantiomérico" pretende significar la relación del exceso del enantiómero deseado con respecto al enantiómero indeseado.

Esta relación se calcula según una de las siguientes ecuaciones:

$$\% \text{ ee. (R)} = ([R] - [S] / [R] + [S]) \times 100$$

$$\% \text{ ee. (S)} = ([S] - [R] / [R] + [S]) \times 100$$

en las que:

- 15 - % ee.(R) representa el exceso enantiomérico del isómero R  
 - % ee.(S) representa el exceso enantiomérico del isómero S  
 - [R] representa la concentración del isómero R, y  
 - [S] representa la concentración del isómero S.

- 20 El procedimiento de la invención comprende una etapa de oxidación. En general, como agentes oxidantes se pueden usar peróxidos inorgánicos u orgánicos, y también complejos que contienen dichos peróxidos. A título de ejemplo, se puede hacer mención de peróxido de hidrógeno acuoso, perborato de sodio, percarbonato de sodio, complejo de urea-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, o hidroperóxido de *tert*-butilo, prefiriéndose el peróxido de hidrógeno acuoso.

- 25 Los catalizadores apropiados para la etapa oxidante se escogen muy particularmente de sales de metales alcalinos de óxidos metálicos de wolframio, de molibdeno y de vanadio. A título de ejemplo, se puede hacer mención de wolframato de sodio, wolframato de potasio, molibdato de sodio, molibdato de potasio, vanadato de sodio y vanadato de potasio, y sus mezclas, y muy particularmente wolframato de sodio en su forma dihidratada (Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O).

Se pueden usar otros tipos de catalizadores, tales como silicalitas de titanio (TS-1 y TS-2), peroxovolfrofosfato y metiltrioxorrenio (MTO).

- 30 Las condiciones preferidas para la etapa de oxidación para formar el compuesto de fórmula (I) se pueden escoger de las siguientes:

- la oxidación se lleva a cabo en presencia de una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, preferiblemente una disolución al 30%, en una cantidad de entre 1 y 10 equivalentes molares, preferiblemente 3 a 4 equivalentes molares;
- 35 - el catalizador, por ejemplo wolframato de sodio dihidratado (Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O), está presente en una cantidad de entre 1 y 30% en moles, y preferiblemente 12% en moles;
- la oxidación se lleva a cabo en un disolvente inerte o una mezcla de disolventes inertes, tal como agua o alcohol, o en una mezcla de agua/alcohol, y preferiblemente una mezcla de agua/metanol en cantidad equivalente;
- la temperatura está entre -5°C y 50°C, preferiblemente alrededor de la temperatura ambiente;
- 40 - la duración está entre 1 h y 48 h.

En condiciones preferidas para llevar a cabo el procedimiento según la invención, el derivado oxímico de fórmula (II) se puede usar en la etapa de reducción sin purificación posterior.

La reducción se puede llevar a cabo usando hidruros metálicos tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio o borohidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ), o mediante hidrogenación catalítica tal como las hidrogenaciones en presencia de un metal noble soportado ( $\text{Pd-C}/\text{H}_2$  o  $\text{Pt-C}/\text{H}_2$ ) o en presencia de níquel Raney ( $\text{Ra-Ni}/\text{H}_2$ ).

- 5 Los expertos en la técnica están en disposición de escoger, en virtud de su conocimiento general, el método apropiado de reducción según el derivado oxímico de fórmula (II).

En condiciones preferidas para llevar a cabo la etapa de reducción del compuesto de fórmula (II) para obtener el compuesto de fórmula (I) en forma sustancialmente racémica, dicha reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia de níquel Raney en las siguientes condiciones:

- 10 - la reacción se lleva a cabo preferiblemente con una suspensión acuosa de níquel Raney a 50%,
- la cantidad de níquel Raney está entre 1 y 10 equivalentes molares de átomo de níquel, preferiblemente 3 equivalentes molares de átomo de níquel, con respecto al compuesto oxímico de fórmula (II),
- la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte o una mezcla de disolventes inertes, tal como agua o un alcohol, o en una mezcla de agua/alcohol, y preferiblemente en etanol,
- 15 - la reacción se lleva a cabo a una presión de hidrógeno de entre 100 kPa y 5000 kPa de hidrógeno, preferiblemente a 2000 kPa de hidrógeno,
- la temperatura está entre  $0^\circ\text{C}$  y  $50^\circ\text{C}$ , preferiblemente alrededor de la temperatura ambiente;
- el tiempo de reacción está entre 1 h y 48 h.

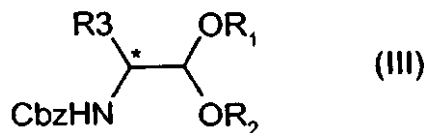
- 20 Los  $\alpha$ -aminoacetales ópticamente enriquecidos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) se pueden obtener adaptando métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo a partir de  $\alpha$ -aminoácidos, seguido de la formación de una amida de Weinreb, la reducción con un hidruro y la acetalización como se describe en Tetrahedron Lett., 2000, 41(32), 6131-6135, en los documentos WO 9822496 y WO 9614857, o mediante reducción a un alcohol, reoxidación a un aldehído y acetalización como se describe en Tetrahedron Lett., 2000, 41(32), 6131-6135, documentos EP 291234 y EP 249349.

- 25 También se puede usar la reducción asimétrica de iminas ópticamente activas, descrita en el documento EP 374647. También se describen otros enfoques mediante inducción asimétrica, tal como el método de SAMP/RAMP (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1993), 32(3), 418-421), o también el uso de aminotriazoles quirales (documento FR 2843112).

- 30 En general, cualquier procedimiento conocido para preparar un  $\alpha$ -aminoacetal ópticamente enriquecido es adecuado para la invención, tal como el procedimiento de reducción de Rosenmund, descrito en particular en Tetrahedron (1974), 30(23/24), 4233-4237.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención de una manera no limitante.

El enriquecimiento óptico de los  $\alpha$ -aminoacetales (R)-(I) o (S)-(I) se puede determinar mediante HPLC quiral, ya sea directamente o sobre derivados, preferiblemente en derivados de carbamato de tipo N-Cbz (Cbz = benciloxycarbonilo), de fórmula (III):



- 35 en la que:

- el asterisco \* significa que el átomo de C es un carbono asimétrico, y
- $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , y  $\text{R}_3$  tienen el significado indicado antes.

- 40 Los análisis mediante resonancia magnética nuclear (RMN) se llevaron a cabo en un aparato Brücker AC200 en los disolventes deuterados habituales ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ , etc.). Los análisis mediante cromatografía de gases (GC) se llevaron a cabo en un aparato Varian 3900 (detección de FID) con una columna Chrompack (30 m/CP-SIL 8 CB-low bleed MS/1  $\mu\text{m}/0,25$  mm) y como método de análisis:  $T^{\circ}_{\text{inyector}} 250^\circ\text{C}/T^{\circ}_{\text{detector}} 300^\circ\text{C}$ /programación del horno:  $80^\circ\text{C}$  durante 1 min., después  $15^\circ\text{C}/\text{min.}$  hasta  $300^\circ\text{C}$ , y mantener a  $300^\circ\text{C}$ .

**EJEMPLO 1**

1-bencil-2,2-dimetoxietilamina

(fórmula (I) : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = metilo; R<sub>3</sub> = bencilo)

1/ Oxidación:

- 5 En un matraz de tres bocas de 50 ml, equipado con un condensador, un embudo de adición, un agitador magnético y un termómetro, se disuelven 0,62 g de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina ópticamente enriquecida (83% ee, determinado mediante análisis por HPLC quirál) (3,2 mmoles, 1 eq. mol.), con agitación, en 10 g de H<sub>2</sub>O. Se introducen en este medio 0,08 g de volframato de sodio dihidratado (0,24 mmoles, 7,5% eq. mol.) con agitación.

- 10 La temperatura del medio se lleva hasta 0°C, y se añade entonces gota a gota una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (9,6 mmoles, 3 eq. mol.). Una vez que la adición está terminada, el medio se deja agitar y se deja volver hasta la temperatura ambiente lentamente. La agitación se continúa toda la noche.

El medio de la reacción se lava con 8 ml de una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Tras concentrar la fase orgánica, se obtiene una masa de 0,52 g de oxima de 1,1-dimetoxi-3-fenilpropan-2-ona (aceite amarillo) (rendimiento<sub>bruto</sub> = 78%).

- 15 Fórmula empírica: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

Masa molar: 209,25 g.mol<sup>-1</sup>

Análisis GC: t<sub>r</sub> = 15 min.

RMN (200 MHz/CDCl<sub>3</sub>):

- 20 RMN <sup>1</sup>H: δ 3,2 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,58 (s, H, CH) y 7,1-7,35 (m, 5H, H<sub>aromático</sub>) ppm.

RMN <sup>13</sup>C: δ 30,15 (CH<sub>2</sub>); 54,2 (CH<sub>3</sub>); 103,4 (CH); 126,17-128,22-129,4 (CH<sub>aromático</sub>); 136,6 (C<sub>aromático</sub>) y 155,7 (C=N) ppm.

2/ Reducción:

- 25 En un reactor de autoclave equipado con un agitador mecánico, un termopar y una alimentación de gas, se suspenden 0,5 g de oxima de 1,1-dimetoxi-3-fenilpropan-2-ona (2,4 mmoles, 1 eq. mol.) y una suspensión acuosa al 50% de níquel Raney (2,5 g) en 64 g de etanol al 95%. Después de que el reactor se ha barrido con nitrógeno, el medio se coloca a 5000 kPa (50 bares) de hidrógeno con agitación a temperatura ambiente durante 40 h. El progreso de la reacción se sigue mediante GC. La reducción se paraliza una vez que se ha observado mediante GC la desaparición del producto de partida.

- 30 El medio de la reacción se filtra a través de Celite®. El filtrado se concentra, y se obtienen 0,35 g de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica (aceite coloreado amarillo, rendimiento<sub>bruto</sub> = 75%).

El análisis mediante HPLC quirál se lleva a cabo a fin de verificar que se ha obtenido la mezcla racémica.

Fórmula empírica: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Masa molar: 195,26 g.mol<sup>-1</sup>

- 35 Punto de ebullición: P<sub>e</sub> = 115-120°C a 5 mmHg

Análisis GC: t<sub>r</sub> = 13,65 min.

El MS m/z (% de intensidad relativa): 164 (M-31, 11); 120 (M-75, 96); 104 (M-91, 39); 91 (62); 75 (100).

RMN (200 MHz/CDCl<sub>3</sub>):

- 40 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,3 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2,5 (dd, 1H, sist. AB CH<sub>2</sub>); 3 (dd, 1H, sist. AB CH<sub>2</sub>); 3,15 (m, 1H, CH); 3,49 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 4,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H, CH) y 7,19-7,4 (m, 6H, CH<sub>aromático</sub>) ppm.

RMN <sup>13</sup>C: δ 38,7 (CH<sub>2</sub>); 54,2 (CH); 55,05 y 55,19 (CH<sub>3</sub>); 107,9 (CH); 126,3-128,3-128,56-129,1-129,4 (CH<sub>aromático</sub>) y 139,1 (C<sub>aromático</sub>) ppm.

Análisis HPLC quirál: Chiralcel® OD-H, 90/10 hexano/isopropanol; 1 ml/min.; UV 254 nm y polarímetro

enantiómero (-)  $t_R = 5,6$  min.

enantiómero (+)  $t_R = 6,5$  min.

## EJEMPLO 2

1-dimetoximetil-3-metilbutilamina

5 (fórmula (I):  $R_1 = R_2 =$  metil;  $R_3 =$  isobutilo)

1/ Oxidación:

10 En un matraz de tres bocas de 100 ml, equipado con un condensador, un embudo de adición, un agitador magnético y un termómetro, se disuelven 0,5 g de 1-isobutil-2,2-dimetoxietilamina ópticamente enriquecida (76% ee) (3,1 mmoles, 1 eq. mol.), con agitación, en una mezcla de metanol (1 g)/H<sub>2</sub>O (1 g) en presencia de volframato de sodio dihidratado (0,12 g, 0,36 mmoles, 12% en moles). Se observa una ligera exotermia cuando los agentes reaccionantes se ponen en contacto. El medio se deja agitar a temperatura ambiente. Se añade gota a gota una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (1,06 g, 9,3 mmoles, 3 eq. mol.) a este medio de reacción durante aproximadamente 1 h. También se produce una ligera exotermia durante la adición. Una vez que esta adición está terminada, el medio se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 h, y después se añade metanol (≈ 3 ml) a fin de obtener un medio homogéneo. El progreso de la reacción se sigue mediante análisis de GC. El medio se trata una vez que se ha observado la desaparición del  $\alpha$ -aminoacetal de partida mediante GC (aproximadamente 5-7 h).

20 Se añaden 10 ml de metil terc-butil éter (MTBE) al residuo, seguido de 8 ml de una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. La fase acuosa se separa mediante sedimentación y se extrae. La fase orgánica obtenida se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se obtienen 0,4 g de oxima de 1,1-dimetoxi-4-metilpentan-2-ona (aceite amarillo) (rendimiento<sub>bruto</sub> = 70%).

Fórmula empírica: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

Masa molar: 175,23 g.mol<sup>-1</sup>

Análisis GC:  $t_r = 10,5$  min.

25 RMN (200 MHz/CDCI<sub>3</sub>):

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  0,95 (m, 6H, CH<sub>3</sub>); 2,15 (m, 1H, CH); 2,3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,4-3,45 (m, 6H, CH<sub>3</sub>); y 4,7 (s, 1H, CH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C:  $\delta$  23,05 (CH<sub>3</sub>); 26,2 (CH); 32,9 (CH<sub>2</sub>); 54,43 (CH<sub>3</sub>); 104,40 (CH) y 157,20 (C=N) ppm.

2/ Reducción:

30 En un reactor de autoclave equipado con un agitador mecánico, un termopar y una alimentación de gas, se suspenden 3,28 g de oxima de 1,1-dimetoxi-4-metil-pentan-2-ona (18,7 mmoles, 1 eq. mol.) y 6,6 g de una suspensión acuosa al 50% de níquel Raney (3 eq. mol. Ni) en 64 g de etanol al 95%. Después de que el reactor se ha barrido con nitrógeno, el medio se coloca a 2000 kPa (20 bares) de hidrógeno con agitación a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se sigue mediante GC, y la reducción se paraliza una vez que se ha observado la desaparición del producto de partida (15-24 h).

35 El medio de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra. Se obtienen 2,30 g de 1-dimetoximetil-3-metilbutilamina racémica (aceite incoloro) (rendimiento<sub>bruto</sub> = 77%).

Fórmula empírica: C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Masa molar: 161,25 g.mol<sup>-1</sup>

40 Punto de ebullición:  $P_e = 75^\circ\text{C}$  a  $1,33 \cdot 10^3$  Pa (10 mmHg)

Análisis GC:  $t_r = 8,65$  min.

El MS m/z (% de intensidad relativa): 130 (M-31, 7); 86 (M-75, 100); 75 (67); 43 (80).

RMN (200 MHz/CDCI<sub>3</sub>):

45 RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  0,85 (dd, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,2 (m, 4H, CH<sub>2</sub>+NH<sub>2</sub>); 1,7 (m 1H, CH); 2,82 (m, 1H, CH); 3,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) y 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H, CH) ppm.



RMN <sup>13</sup>C: δ 21,5 (CH<sub>3</sub>); 23,97 (CH<sub>3</sub>); 24,5 (CH); 41,5 (CH<sub>2</sub>); 50,6 (CH); 54,8 (CH<sub>3</sub>); 55,2 (CH<sub>3</sub>) y 108,9 (CH) ppm.

### 3/ Determinación de la pureza óptica

5 La pureza óptica se determina mediante HPLC quiral en los derivados de carbamato correspondientes de fórmula (III), de tipo N-Cbz.

Fórmula empírica: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

Masa molar: 295,38 g.mol<sup>-1</sup>

Análisis GC: t<sub>r</sub> = 18,1 min.

RMN (200 MHz/CDCl<sub>3</sub>):

10 RMN <sup>1</sup>H: δ 0,84 (m, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,59 (m, 1H, CH); 3,34 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 3,8 (m, 1H, CH); 4,1 (S<sub>distorsionado</sub>, 1H, CH); 4,75 (d, 1H, NH<sub>2</sub>); 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) y 7,1-7,3 (m, 5H H<sub>aromático</sub>) ppm.

15 RMN <sup>13</sup>C: δ 21,82 (CH<sub>3</sub>); 23,6 (CH<sub>3</sub>); 24,59 (CH); 38,5 (CH<sub>2</sub>); 50,8 (CH); 56,01 (CH<sub>3</sub>); 56,16 (CH<sub>3</sub>), 66,73 (CH<sub>2</sub>); 106,63 (CH); 128,05-128,54-128,79 (CH<sub>aromático</sub>); 136,72 (C<sub>aromático</sub>) y 156,37 (C=O) ppm.

Análisis HPLC quiral: Chiralcel® OD-H, 90/10 hexano/isopropanol, 1 ml/min., UV 254 nm y polarímetro

enantiómero (-) t<sub>R</sub> = 4,8 min.

enantiómero (+) t<sub>R</sub> = 7,9 min.

### EJEMPLO 1 COMPARATIVO

20 En un matraz de tres bocas de 50 ml, equipado con un termómetro, un agitador magnético y un condensador, se introducen 0,14 g de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina ópticamente enriquecida (91% ee, determinado mediante HPLC quiral) (0,71 mmoles, 1 eq. mol.) y 0,09 g de salicilaldehído (0,71 mmoles, 1 eq. mol.) en 1 g de tolueno. Este medio se deja agitar a temperatura ambiente durante 2-3 h. Tras concentrar, se obtiene una masa bruta de 0,21 g de 2-[(1-bencil-2,2-dimetoxietilimino)metil]fenol.

25 En un matraz de tres bocas de 50 ml, equipado con un termómetro, un agitador magnético y un condensador, se introducen la imina obtenida anteriormente y 80 mg de *tert*-butóxido de potasio ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OK) (0,71 mmoles, 1 eq. mol.) en 0,9 g de tetrahidrofurano (THF). Este medio se deja agitar a la temperatura ambiente durante 72 h, y después se añade una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Tras la separación mediante sedimentación, la fase orgánica se concentra.

30 El análisis mediante HPLC quiral del residuo obtenido indica un exceso enantiomérico de 90%, que indica que, por lo tanto, no hay racemización del α-aminoacetal de partida.

El mismo resultado se observa usando 3 eq. mol. de una disolución al 10% de base de etanoato de sodio (EtONa) en THF.

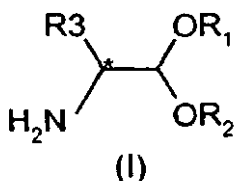
### EJEMPLO 2 COMPARATIVO

35 En un matraz de tres bocas de 50 ml, equipado con un termómetro, un agitador magnético y un condensador, se introducen 0,28 g de la imina obtenida como antes en el Ejemplo 1 Comparativo en 0,8 g de ácido acético. Este medio se deja agitar a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis mediante HPLC quiral de una muestra da un exceso enantiomérico de 90%. El medio se calienta entonces a 50°C durante 6 h 30 y después a 80°C durante 7 h. El análisis mediante HPLC quiral también da un exceso enantiomérico de 90%, que indica que, por lo tanto, no hay racemización.

40

## REIVINDICACIONES

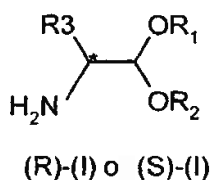
1. Procedimiento para preparar  $\alpha$ -aminoacetales sustancialmente en forma racémica de fórmula (I)



en la que:

- 5 -  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$  lineal o ramificado, o también  $R_1$  y  $R_2$  están unidos para formar un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo que está no sustituido o sustituido en las posiciones 4 y/o 5 con uno o más sustituyentes alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo que está no sustituido o sustituido en las posiciones 4 y/o 5 y/o 6 con uno o más sustituyentes alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado;
- 10 -  $R_3$  representa un grupo alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$  lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$ ; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo heterocicloalquilo que contiene 3 a 10 átomos; un grupo heterocicloalquilalquilo en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo arilo de  $C_6$ - $C_{14}$  monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo heteroarilo que contiene 5 a 14 átomos; un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en el que los grupos arilo, heteroarilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo  $C(=O)R_4$ , en el que  $R_4$  representa un grupo  $OR_5$ , en el que  $R_5$  representa H, un grupo alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$ , un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se definen anteriormente, o  $R_4$  representa un grupo  $-NHR_6$  en el que  $R_6$  representa H, un grupo alquilo de  $C_1$ - $C_{12}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$ , un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se definen anteriormente;
- 15 estando todos los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo anteriores no sustituidos o sustituidos,
- 20 - el asterisco \* significa que el átomo C es un carbono asimétrico,

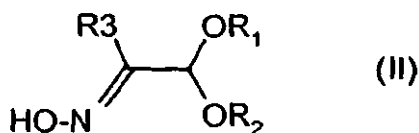
mediante racemización de  $\alpha$ -aminoacetales ópticamente enriquecidos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I)



25 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y el asterisco \* son como se definen para la fórmula (I),

caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:

- oxidar un compuesto ópticamente enriquecido de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) como se define anteriormente, en presencia de un catalizador, para obtener un compuesto de oxima de fórmula (II)



30 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definen anteriormente, y

- reducir dicho compuesto de Fórmula (II) hasta un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, usando un agente reductor.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hará uso de un compuesto de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) en la que:

35 -  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado;

- R<sub>3</sub> representa un grupo escogido de un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado que está sustituido o no sustituido; un grupo arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> monocíclico, bicíclico o tricíclico que está sustituido o no sustituido; un grupo arilalquilo en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen anteriormente, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilalquilo en el que el grupo cicloalquilo y el grupo alquilo son como se definen anteriormente, que está sustituido o no sustituido.
- 5 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la etapa de oxidación se lleva a cabo en presencia de un peróxido inorgánico u orgánico.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el peróxido se escoge de peróxido de hidrógeno acuoso, perborato de sodio, percarbonato de sodio, complejo de urea-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o hidroperóxido de *tert*-butilo.
- 10 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el peróxido es peróxido de hidrógeno acuoso.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el peróxido está presente en una cantidad de 1 a 10 equivalentes molares, preferiblemente 3 a 4 equivalentes molares.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la etapa de oxidación se lleva a cabo en presencia de un catalizador escogido de las sales de metales alcalinos de óxidos metálicos de volframio, de molibdeno y de vanadio, o sus mezclas, silicalitas de titanio, peroxovolfrofosfato o metiltrioxorrenio.
- 15 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el catalizador se escoge de volframato de sodio, volframato de potasio, molibdato de sodio, molibdato de potasio, vanadato de sodio y vanadato de potasio, o sus mezclas.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador es volframato de sodio, particularmente en su forma dihidratada.
- 20 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque el catalizador está presente en una cantidad de entre 1 y 30% en moles, preferiblemente 12% en moles.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la etapa de reducción se lleva a cabo usando un hidruro metálico.
- 25 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo usando borohidruro de sodio, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio.
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la etapa de reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia de níquel Raney o un metal noble soportado tal como paladio sobre carbón o platino sobre carbón.
- 30 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo usando níquel Raney.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la cantidad de níquel Raney está entre 1 y 10 equivalentes molares de átomo de níquel, preferiblemente 3 equivalentes molares de átomo de níquel.