

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 285**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6509 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2009 E 09701946 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2246356**

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

30 Prioridad:

18.01.2008 JP 2008009692

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

17.05.2013

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(50.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP y
CARREIRA, ERICK M. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CARREIRA, ERICK M.;
FUKUYO, SHOJI;
KADONO, HIROSHI y
MURAKAMI, KAZUO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 403 285 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

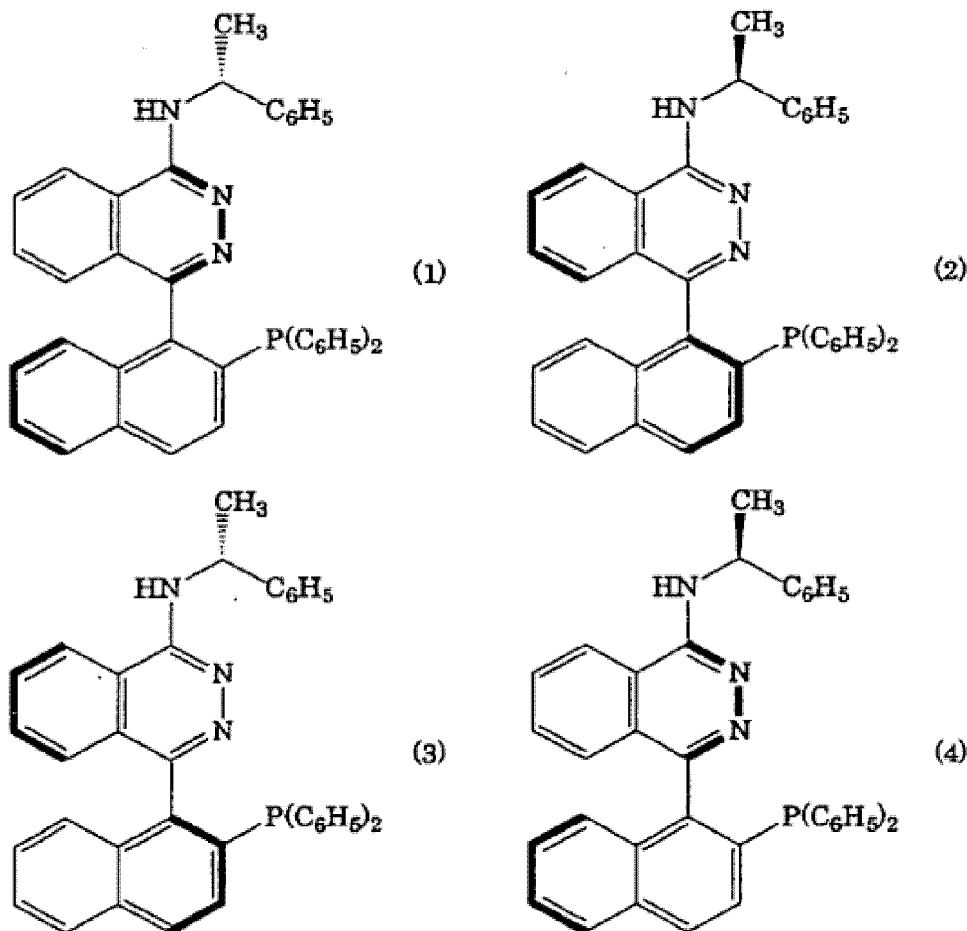
Procedimiento para la preparación de aminas ópticamente activas.

Campo técnico

La presente invención se refiere a una amina ópticamente activa, y a un método para su preparación

5 Antecedentes de la técnica

La [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletil)-amina (en lo sucesivo abreviada como N-PINAP) contiene cuatro isómeros ópticos representados por las fórmulas siguientes (1) a (4).



10 El documento 1, que no es una patente describe, que un producto deseado se obtiene con alta selectividad y con un alto rendimiento mediante una reacción asimétrica, tal como una reacción de adición asimétrica, una reacción de adición conjugada asimétrica, un reacción de hidrobioración asimétrica y similares, usando un complejo de metal de transición asimétrico que contiene una amina ópticamente activa como ligando asimétrico.

15 El documento de patente 1 describe que estas aminas ópticamente activas se obtienen mediante la separación de la mezcla diastereomérica por cromatografía en columna. Específicamente, la amina ópticamente activa representada por la fórmula (1) se obtiene disolviendo la mezcla diastereomérica R-N-PINAP (una mezcla de la amina ópticamente activa representada por la fórmula (1) y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (3)) en un disolvente mixto de tolueno y diclorometano, añadiendo hexano a la disolución obtenida para permitir la cristalización de la amina ópticamente activa representada por la fórmula (3), y sometiendo luego las aguas de filtrado a cromatografía en columna.

20 Documento de patente 1: JP-A-2006-347884

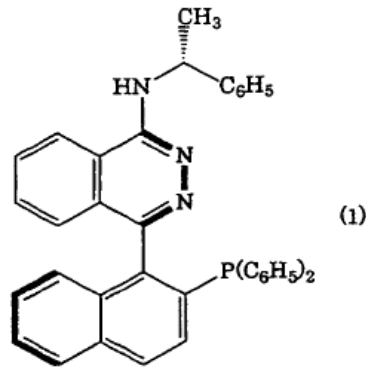
Documento 1 que no es una patente: Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 5971

Descripción de la invención

La presente invención proporciona

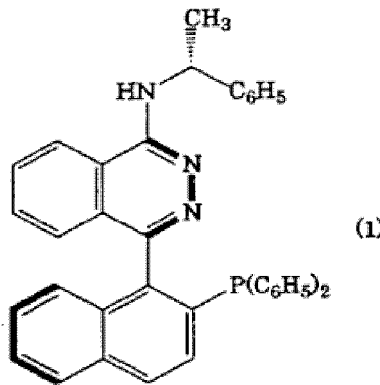
<1> Una sal de una [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletil)-amina ópticamente activa con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo;

5 <2> La sal de <1>, en la que la [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletil)-amina ópticamente activa es una amina ópticamente activa representada por la fórmula (1):

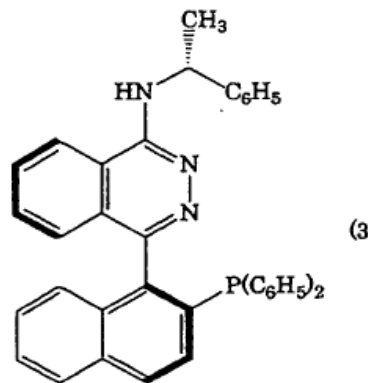


<3> La sal de <1> o <2>, en la que el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (S)-alcanforsulfónico;

10 <4> Un método para la preparación de una sal de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (1):



con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, que comprende mezclar una disolución que contiene la amina ópticamente activa representada por la fórmula (1) y una amina ópticamente activa representada por la fórmula (3):



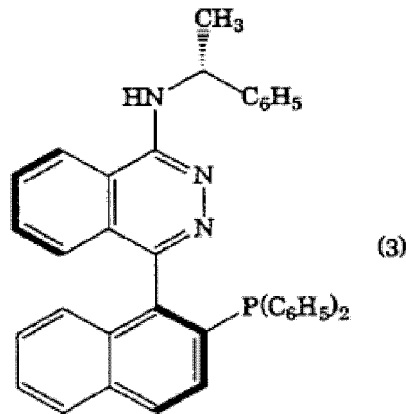
15 con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo;

<5> El método de <4>, en el que la cantidad del ácido sulfónico orgánico ópticamente activo que ha de usarse es de 0,5 a 5 moles por 1 mol del total de la amina ópticamente activa representada por la fórmula (1) y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (3);

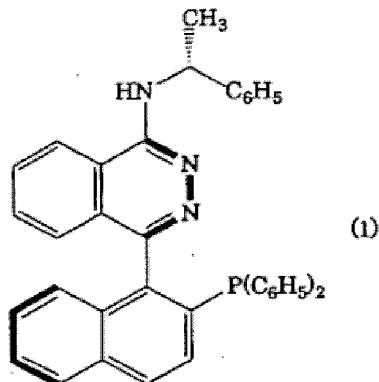
5 <6> El método de <4> o <5>, en el que el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (S)-alcanforsulfónico;

<7> El método de <4>, <5> o <6>, en el que la disolución es una disolución de éter o una disolución de cetona;

<8> Un método para la preparación de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (3):



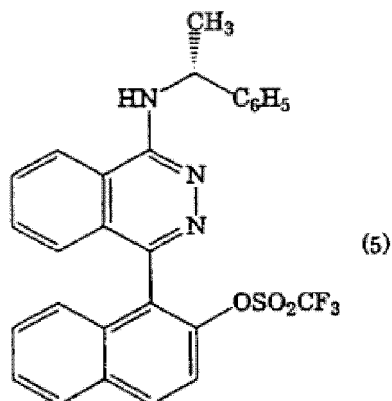
que comprende mezclar una disolución que contiene una amina ópticamente activa representada por la fórmula (1):



10

y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (3), en un disolvente orgánico hidrófilo, con agua;

<9> El método de <8>, en el que la disolución es una disolución de reacción obtenida por reacción de un compuesto representado por la fórmula (5):



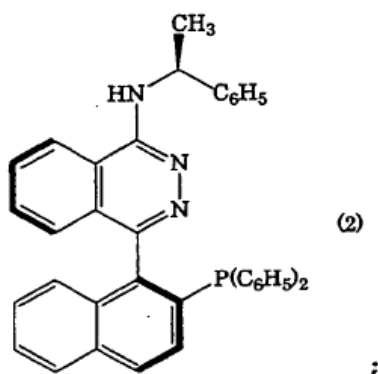
con difenilfosfina en un disolvente orgánico hidrófilo, en presencia de un complejo de metal de transición y una amina terciaria;

<10> El método de <8> o <9>, en el que la cantidad de agua que ha de usarse es de 0,1 a 0,5 partes en peso por 1 parte en peso del disolvente orgánico hidrófilo;

5 <11> El método de <8>, <9> o <10>, en el que el disolvente orgánico hidrófobo es un disolvente polar aprótico hidrófilo;

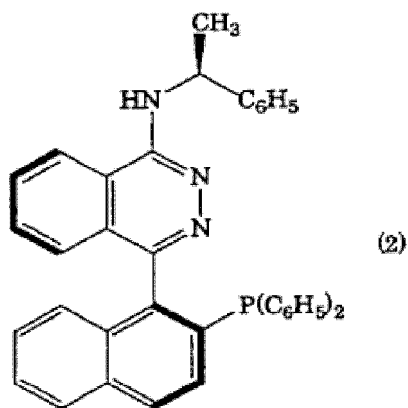
<12> El método de <9>, <10> o <11>, en el que el complejo de metal de transición es un complejo de níquel divalente que contiene un compuesto de fosfina;

10 <13> La sal de <1>, en la que la [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletil)-amina ópticamente activa es una amina ópticamente activa representada por la fórmula (2):

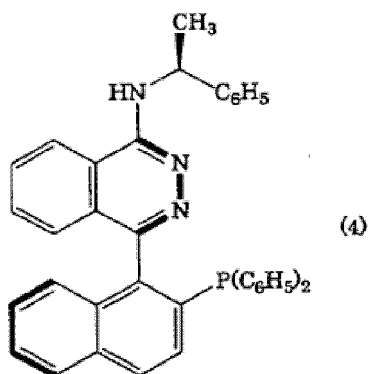


<14> La sal de <1> o <13>, en la que el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (R)-alcanforsulfónico;

<15> Un método para la preparación de una sal de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (2):



15 con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, que comprende mezclar una disolución que contiene la amina ópticamente activa representada por la fórmula (2) y una amina ópticamente activa representada por la fórmula (4):



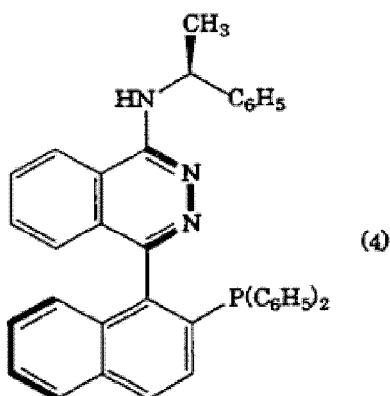
con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo;

5 <16> El método de <15>, en el que la cantidad del ácido sulfónico orgánico ópticamente activo que ha de usarse es de 0,5 a 5 moles por 1 mol del total de la amina ópticamente activa representada por la fórmula (2) y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (4);

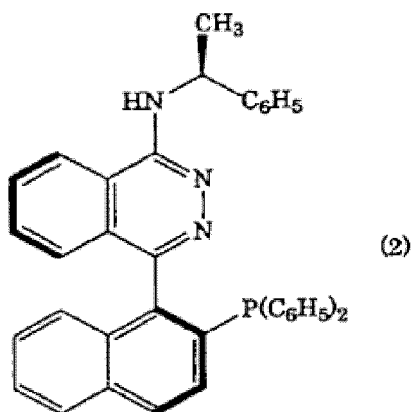
<17> El método de <15> o <16>, en el que el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (R)-alcanforsulfónico;

<18> El método de <15>, <16> o <17>, en el que la disolución es una disolución de éter o una disolución de cetona;

10 <19> Un método para la preparación de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (4):

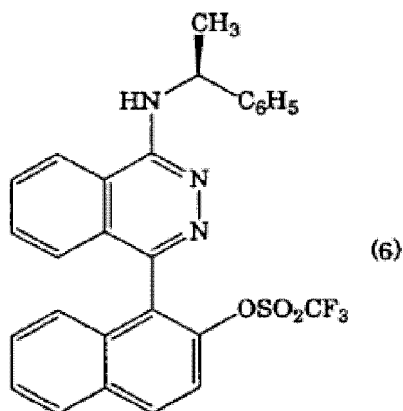


que comprende mezclar una disolución que contiene una amina ópticamente activa representada por la fórmula (2):



y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (4) en un disolvente orgánico hidrófilo, con agua;

<20> El método de <19>, en el que la disolución es una disolución de reacción obtenida por reacción de un compuesto representado por la fórmula (6):



5 con difenilfosfina en un disolvente orgánico hidrófilo, en presencia de un complejo de metal de transición y una amina terciaria;

<21> El método de <19> o <20>, en el que la cantidad de agua que ha de usarse es de 0,1 a 0,5 partes en peso por 1 parte en peso del disolvente orgánico hidrófilo;

<22> El método de <19>, <20> o <21>, en el que el disolvente orgánico hidrófilo es un disolvente polar aprótico hidrófilo;

10 <23> El método de <20>, <21> o <22>, en el que el complejo de metal de transición es un complejo de níquel divalente que contiene un compuesto de fosfina;

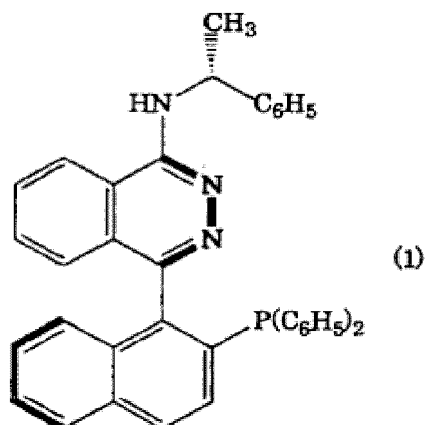
<24> Un método para la preparación de una [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletíl)-amina ópticamente activa, que comprende hacer reaccionar una sal de una [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletíl)-amina ópticamente activa con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, con una base;

15 y similares

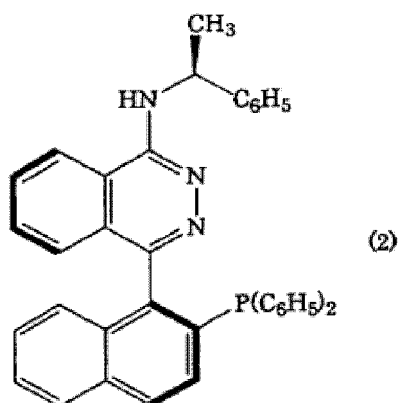
Mejor modo para llevar a cabo la invención

Una sal de una N-PINAP ópticamente activa con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es un nuevo compuesto, y puede prepararse mezclando una N-PINAP ópticamente activa con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo,

20 Los ejemplos de la sal de una N-PINAP ópticamente activa con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo incluyen una sal de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (1):

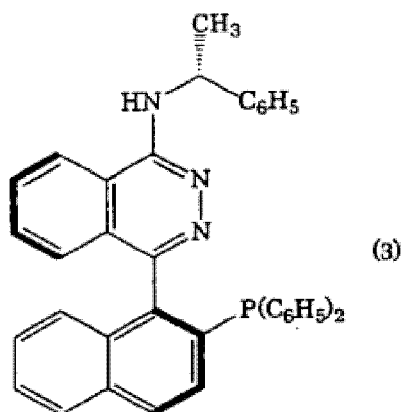


(abreviada en lo sucesivo como (R,P)-N-PINAP) con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, y una sal de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (2):

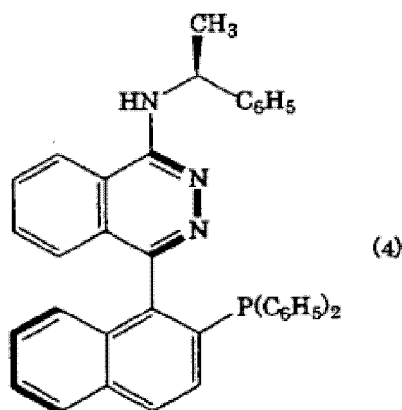


(abreviada en lo sucesivo como (S,M)-N-PINAP) con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo.

- 5 Los ejemplos del ácido sulfónico orgánico ópticamente activo incluyen ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, tales como ácido (S)-alcanforsulfónico [ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico], ácido (R)-alcanforsulfónico [ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico], ácido (+)-3-bromoalcanfor-8-sulfónico, ácido (+)-3-bromoalcanfor-10-sulfónico, ácido (-)-3-bromoalcanfor-8-sulfónico, ácido (-)-3-bromoalcanfor-10-sulfónico y similares, y una sal de amonio de los mismos; ácidos 1-fenilalquilsulfónicos ópticamente activos tales como ácido (S)-1-feniletanosulfónico, ácido (R)-1-feniletanosulfónico, ácido (S)-1-fenilpropanosulfónico, ácido (R)-1-fenilpropanosulfónico y similares, y una sal de amonio de los mismos, y similares.
- 10 Una disolución (abreviada en lo sucesivo como disolución (R)), que contiene (R,P)-N-PINAP y una amina ópticamente activa representada por la fórmula (3):



- 15 (abreviada en lo sucesivo como (R,M)-N-PINAP), se mezcla con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, lo que permite una cristalización preferente de una sal de (R,P)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo. Luego, la sal cristalizada de (R,P)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo puede aislarse mediante un medio de separación convencional, tal como filtración y similares. Por ejemplo, la disolución (R) se mezcla con ácido (S)-alcanforsulfónico, lo que permite una cristalización preferente de una sal de (R,P)-N-PINAP con ácido (S)-alcanforsulfónico.
- 20 Una disolución (abreviada en lo sucesivo como disolución (S)) que contiene (S,M)-N-PINAP y una amina ópticamente activa representada por la fórmula (4):



(abreviada en lo sucesivo como (S,P)-N-PINAP), se mezcla con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, lo que permite una cristalización preferente de una sal de (S,M)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo. Luego, la sal cristalizada de (S,M)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo puede aislarse mediante un medio de separación convencional, tal como filtración y similares. Por ejemplo, la disolución (S) se mezcla con ácido (R)-alcanforsulfónico, lo que permite una cristalización preferente de una sal de (S,M)-N-PINAP con ácido (R)-alcanforsulfónico.

La cantidad del ácido sulfónico orgánico ópticamente activo que ha de usarse, es generalmente de 0,5 a 5 moles, preferiblemente de 0,8 a 2 moles, por 1 mol del total de (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP o el total de (S,M)-N-PINAP y (S,P)-N-PINAP.

El ácido sulfónico orgánico ópticamente activo puede usarse directamente como sólido o en forma de una disolución. Cuando se usa ácido (S)- o (R)-alcanforsulfónico como ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo se usa preferiblemente en forma de una disolución.

El cociente entre (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP en la disolución (R) no está limitado. Tampoco está limitado el cociente entre (S,M)-N-PINAP y (S,P)-N-PINAP en la disolución (S).

Los ejemplos del disolvente contenido en la disolución (R) o disolución (S) incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y similares; y disolventes de cetona tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares. Desde el punto de vista del rendimiento, es preferible un disolvente de éter, y es más preferible el tetrahidrofurano.

La cantidad del disolvente que ha de usarse es generalmente de 5 a 50 partes en peso, preferiblemente de 10 a 40 partes en peso, por 1 parte en peso del total de (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP, o por 1 parte en peso del total de (S,M)-N-PINAP y (S,P)-N-PINAP.

El mezclado de la disolución (R) o disolución (S) con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo se lleva a cabo preferiblemente añadiendo (preferiblemente añadiendo gota a gota) el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo a la disolución (R) o disolución (S).

La temperatura para el mezclado de la disolución (R) o disolución (S) con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es generalmente de 30 a 65°C, preferiblemente de 35 a 60°C.

Después del mezclado, la mezcla se agita durante generalmente de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 10 horas, y luego se deja reposar generalmente de 0 a 55°C, preferiblemente de 5 a 35°C. Los cristales precipitados se aíslan mediante un medio de separación convencional, tal como filtración y similares, y, cuando sea necesario, se lavan con un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares, preferiblemente tetrahidrofurano, para proporcionar una sal de (R,P)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, o una sal de (S,M)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo.

La sal obtenida de la N-PINAP ópticamente activa con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo se hace reaccionar con una base, para proporcionar (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP. Específicamente, la sal de (R,P)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo se hace reaccionar con una base, para proporcionar (R,P)-N-PINAP, y la sal de (S,M)-N-PINAP con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo se hace reaccionar con una base, para proporcionar (S,M)-N-PINAP.

Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares); carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico y similares) y similares. La cantidad que ha de usarse de las mismas es de 1 equivalente o más,

con relación a la sal de la N-PINAP ópticamente activa con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, sin limitación por la parte superior. La base se usa generalmente en forma de disolución acuosa.

5 La reacción de la sal de la N-PINAP ópticamente activa con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, con una base, se lleva a cabo generalmente en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes aromáticos tales como tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y similares; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares; y disolventes de éter tales como dietil éter, metil *terc*-butil éter, ciclopentil metil éter y similares.

10 Después de la compleción de la reacción, se añade el agua necesaria a la mezcla de reacción, y la mezcla se divide para proporcionar una capa orgánica que contiene (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP. La capa orgánica obtenida se concentra, y se añade un mal disolvente, como heptano, hexano y similares al residuo concentrado obtenido, para que cristalice (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP. La (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP puede aislarse mediante un medio de separación convencional, tal como filtración y similares. Alternativamente, el residuo concentrado mencionado anteriormente se disuelve en metil isobutil cetona, metil etil cetona y similares, y se añade un mal disolvente tal como heptano, hexano y similares a la disolución obtenida, para que cristalice (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP. Como se usa en la presente memoria, el "mal disolvente" significa un disolvente que no disuelve o disuelve apenas la (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP.

Además, la (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP obtenida se recrystaliza en un disolvente tal como acetonitrilo, metil etil cetona, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano y similares, para proporcionar cristales con una pureza mayor.

20 La (R,P)-N-PINAP o (S,M)-N-PINAP así obtenida tiene una pureza óptica de generalmente 95/5 o más, particularmente 98/2 o más, de (R,P)/(R,M) o (S,M)/(S,P).

Se mezcla con agua una disolución que contiene (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo, lo que permite una cristalización preferente de (R,M)-N-PINAP. Se mezcla con agua una disolución que contiene (S,P)-N-PINAP y (S,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo, lo que permite una cristalización preferente de (S,P)-N-PINAP.

25 El disolvente orgánico hidrófilo es preferiblemente un disolvente comparativamente más polar, particularmente un disolvente polar aprótico hidrófilo, y sus ejemplos incluyen disolventes de amida hidrófilos tales como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida y similares; disolventes de sulfóxido hidrófilos tales como dimetilsulfóxido y similares; disolventes de éter hidrófilos tales como tetrahidrofurano y similares; disolventes de nitrilo hidrófilos tales como acetonitrilo y similares, y similares. De éstos, es preferible un disolvente de amida hidrófilo, y la N,N-dimetilformamida es más preferible. El disolvente puede usarse en una mezcla de dos o más clases de los mismos.

La cantidad del disolvente orgánico hidrófilo que ha de usarse es preferiblemente de 0,2 a 50 partes en peso, más preferiblemente de 2 a 20 partes en peso, por 1 parte en peso del total de (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP o el total de (S,P)-N-PINAP y (S,M)-N-PINAP, desde el punto de vista de operatividad y economía.

35 La cantidad de agua que ha de usarse es preferiblemente de 0,1 a 0,5 partes en peso, más preferiblemente de 0,2 a 0,4 partes en peso, por 1 parte en peso del disolvente orgánico hidrófilo, desde el punto de vista de la pureza y rendimiento de los cristales obtenidos.

40 El mezclamiento de la disolución que contiene (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo con agua, se lleva a cabo preferiblemente añadiendo (preferiblemente añadiendo gota a gota) agua a la disolución que contiene (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo. El mezclamiento de la disolución que contiene (S,P)-N-PINAP y (S,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo con agua se lleva a cabo preferiblemente también añadiendo (preferiblemente añadiendo gota a gota) agua a la disolución que contiene (S,P)-N-PINAP y (S,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo.

45 La temperatura para el mezclamiento de la disolución que contiene (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo o la disolución que contiene (S,P)-N-PINAP y (S,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo con agua, es generalmente de 0 a 100°C, preferiblemente de 60 a 95°C.

50 Después de la compleción del mezclamiento, la mezcla se agita durante generalmente de 5 minutos a 24 h, preferiblemente de 30 minutos a 5 h, se enfría generalmente de 0 a 50°C, preferiblemente de 5 a 35°C, y se deja reposar. Los cristales precipitados se aíslan mediante un medio de separación convencional, tal como filtración y similares, y, cuando sea necesario, se lavan con un disolvente mixto de un disolvente orgánico hidrófilo y agua, o un disolvente de alcohol de bajo peso molecular tal como isopropanol y similares (preferiblemente isopropanol), para proporcionar cristales de (R,M)-N-PINAP o (S,P)-N-PINAP.

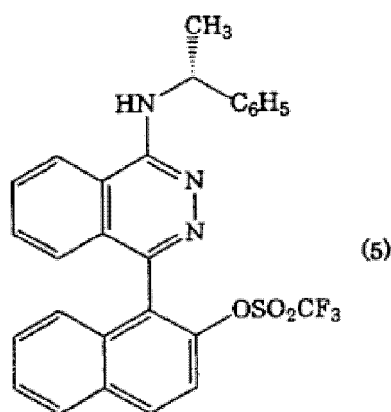
La (R,M)-N-PINAP o (S,P)-N-PINAP así obtenida tiene una pureza óptica de generalmente 95/5 o más, particularmente 98/2 o más, de (R,M)/(R,P) o (S,P)/(S,M).

Las aguas de filtrado obtenidas se mezclan con agua en una cantidad de 0,1 a 1 partes en peso por 1 parte en peso del disolvente orgánico hidrófilo en las aguas de filtrado, lo que permite la precipitación de cristales secundarios de (R,M)-N-PINAP o (S,P)-N-PINAP. Los cristales precipitados se aíslan mediante un medio de separación convencional, tal como filtración y similares, y, cuando sea necesario, se purifican mediante un medio de purificación convencional, tal como recristalización y similares, para proporcionar cristales de (R,M)-N-PINAP o (S,P)-N-PINAP.

Además, las aguas de filtrado obtenidas se someten a sustitución de disolvente, y la disolución se mezcla con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, para proporcionar una sal de la N-PINAP ópticamente activa con el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo.

Como disolución que contiene (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP en un disolvente orgánico hidrófilo, puede usarse la disolución de reacción obtenida mediante el método de preparación de la mezcla de (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP mencionado a continuación.

Puede prepararse una mezcla de (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP (abreviada en lo sucesivo como (R)-N-PINAP), por ejemplo, por reacción de un compuesto representado por la fórmula (5):



(abreviado en lo sucesivo como compuesto (5)) con difenilfosfina, en un disolvente orgánico hidrófilo, en presencia de un complejo de metal de transición y una amina terciaria.

El disolvente orgánico hidrófilo es preferiblemente un disolvente comparativamente más polar, particularmente un disolvente polar aprótico hidrófilo, desde el punto de vista de la propiedad reactiva. Sus ejemplos incluyen N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida y similares; disolventes de sulfóxido hidrófilos tales como dimetilsulfóxido y similares; disolventes de éter hidrófilos tales como tetrahidrofurano y similares; disolventes de nitrilo hidrófilos tales como acetonitrilo y similares, y similares. De éstos, es preferible un disolvente de amida hidrófilo, y la N,N-dimetilformamida es más preferible. El disolvente orgánico hidrófilo puede usarse en una mezcla de dos o más clases de los mismos.

La cantidad del disolvente orgánico hidrófilo que ha de usarse es generalmente de 0,2 a 50 partes en peso, preferiblemente de 2 a 20 partes en peso, por 1 parte en peso de compuesto (5).

La cantidad de difenilfosfina que ha de usarse es generalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (5), desde el punto de vista de la compleción de la reacción y de economía.

Los ejemplos del complejo de metal de transición incluyen complejos de níquel divalente que contienen un compuesto de fosfina (particularmente un compuesto de difosfina dicoordinado) tales como (difenilfosfinoetano)dicloroníquel, (difenilfosfinopropano)dicloroníquel, (difenilfosfinobutano)dicloroníquel y similares; complejos de paladio divalente que contienen un compuesto de fosfina (particularmente un compuesto de difosfina dicoordinado) tales como (difenilfosfinoetano)dicloropaladio, (difenilfosfinopropano)dicloropaladio, (difenilfosfinobutano)dicloropaladio y similares, y similares. De éstos, es preferible un complejo de níquel divalente que contiene un compuesto de fosfina, y el (difenilfosfinoetano)dicloroníquel es más preferible, desde el punto de vista de la velocidad de reacción y de economía.

La cantidad del complejo de metal de transición que ha de usarse es generalmente de 0,001 a 1 moles, preferiblemente de 0,01 a 0,2 moles, por 1 mol de compuesto (5), desde el punto de vista de la velocidad de reacción y de economía.

La amina terciaria puede ser cualquiera, mientras que pueda capturar el subproducto ácido trifluorometanosulfónico, y sus ejemplos incluyen 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, diisopropiltilamina, trietilamina y similares. De éstos, el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano es preferible.

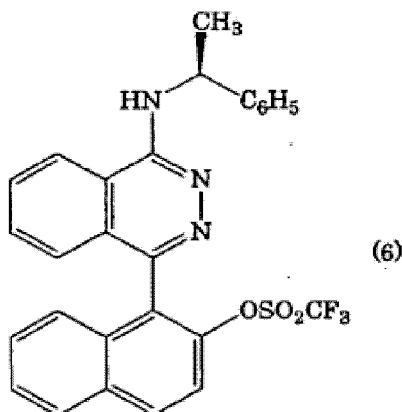
La cantidad de la amina terciaria que ha de usarse es generalmente de 1 a 30 moles, preferiblemente de 2 a 10 moles, por 1 mol de compuesto (5), para suprimir los subproductos y desde el punto de vista económico.

5 La reacción del compuesto (5) con difenilfosfina se lleva generalmente a cabo mezclando el compuesto (5) con difenilfosfina, un complejo de metal de transición y una amina terciaria, en la que no es importante el orden de mezclado. Por ejemplo, puede añadirse una mezcla de compuesto (5) y una amina terciaria a una mezcla de difenilfosfina y un complejo de metal de transición. Alternativamente, puede añadirse una mezcla de difenilfosfina y un complejo de metal de transición a una mezcla de compuesto (5) y una amina terciaria.

10 La temperatura de reacción es generalmente de 60°C a 180°C, preferiblemente de 80°C a 140°C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del material de partida que ha de usarse y de la temperatura de reacción, es generalmente de 10 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

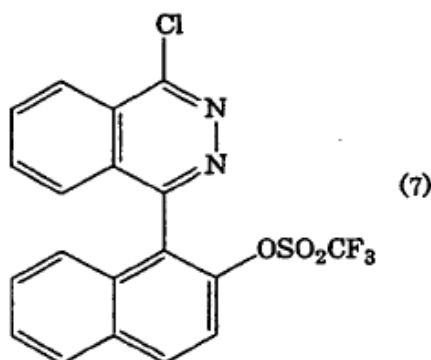
Después de la compleción de la reacción, la disolución de reacción obtenida se somete a un tratamiento posterior convencional, tal como extracción, concentración y similares, para aislar la (R)-N-PINAP.

Puede prepararse una mezcla de (S,P)-N-PINAP y (S,M)-N-PINAP (abreviada en lo sucesivo como (S)-N-PINAP), por ejemplo, por reacción de un compuesto representado por la fórmula (6):



15 (abreviado en lo sucesivo como compuesto (6)) con difenilfosfina en un disolvente orgánico hidrófilo, en presencia de un complejo de metal de transición y una amina terciaria. La reacción del compuesto (6) con difenilfosfina puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción mencionada anteriormente del compuesto (5) con difenilfosfina.

20 El compuesto (5) puede prepararse por reacción de un compuesto representado por la fórmula (7):



(abreviado en lo sucesivo como compuesto (7)) con (R)-1-feniletilamina. El compuesto (6) puede prepararse por reacción del compuesto (7) con (S)-1-feniletilamina.

25 La cantidad de la (R)- o (S)-1-feniletilamina que ha de usarse es generalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 2 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (7).

30 La reacción del compuesto (7) con (R)- o (S)-1-feniletilamina se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente. El disolvente no está limitado mientras que no inhiba la reacción, y sus ejemplos incluyen disolventes hidrocarbonatos aromáticos tales como xileno, tolueno y similares; disolventes de éter tales como 1,4-dioxano y similares, y similares. Desde el punto de vista del tiempo de reacción reducido y del rendimiento, es preferible un disolvente hidrocarbonado aromático, y el xileno es más preferible. La cantidad del disolvente que ha de usarse es

generalmente de 0,5 a 50 partes en peso, preferiblemente de 1 a 15 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto (7).

5 La temperatura de reacción es generalmente de 80 a 200°C, preferiblemente de 100 a 150°C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del material de partida que ha de usarse y de la temperatura de reacción, es generalmente de 1 a 50 h, preferiblemente de 4 a 30 h.

Después de la compleción de la reacción, la disolución de reacción obtenida se mezcla con agua y un mal disolvente, tal como un disolvente hidrocarbonado alifático (por ejemplo, heptano, hexano y similares) y similares, para proporcionar el compuesto (5) o compuesto (6) como cristales. Como se usa en la presente memoria, el mal disolvente significa un disolvente que no disuelve o disuelve apenas el compuesto (5) o el compuesto (6).

10 Ejemplos

La presente invención se explica en más detalle a continuación, haciendo referencia a los ejemplos, que no han de interpretarse como limitativos. El análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución (abreviada en lo sucesivo como HPLC) se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Columna: *capsulefacial mask* C8DD de 4,6 mm x 150 mm

15 Fase móvil: acetonitrilo-agua (gradiente)

Longitud de onda de detección: 220 nm

Ejemplo de referencia 1

20 A una disolución de 1-(4-cloroftalazin-1-il)-naftalen-2-ol (4 kg) en un disolvente mixto de piridina (3,1 kg) y xileno (34,4 kg) se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (4,24 kg) durante 30 min, de 15 a 25°C. La mezcla obtenida se agitó de 15 a 25°C durante 28,5 h. Después de la confirmación de la compleción de la reacción mediante HPLC, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, de 10 a 20°C, una disolución acuosa de carbonato potásico al 10% (20 kg). La mezcla obtenida se agitó, se detuvo, y se dividió. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (20 kg) y se concentró a 60°C a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió xileno (5,16 kg), para proporcionar una disolución que contenía el compuesto (7). La disolución obtenida se analizó por HPLC y se encontró que contenía 5,72 kg del compuesto (7).

Ejemplo de referencia 2

30 A la disolución que contenía 5,72 kg de compuesto (7), que se obtuvo en el ejemplo de referencia mencionado anteriormente, se añadió (R)-1-feniletilamina (4,75 kg). La mezcla obtenida se agitó de 135 a 140°C durante 23 h. La mezcla obtenida se dejó enfriar a 60°C, y se añadió agua gota a gota (16 kg). A la mezcla obtenida se añadió heptano gota a gota (27,4 kg) de 50 a 60°C. La mezcla obtenida se agitó de 50 a 60°C durante 30 min, y se dejó enfriar a 18°C. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con un disolvente mixto de xileno (9,84 kg) y heptano (7,82 kg), y se secaron para proporcionar el compuesto (5) (5,45 kg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,79 (t, J = 6,7 Hz, 6H), 5,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,88 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 7,13-7,65 (m, 22H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,94-8,00 (m, 2H), 8,08 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

35 ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 21,9, 22,0, 50,7, 50,7, 117,8, 117,8, 118, 0 (c, J_{CF} = 320), 118,7 (c, J_{CF} = 320), 119,4, 119,5, 120,8, 126,1, 126,1, 126,4, 126,5, 126,7, 126,7, 127,1, 127,2, 127,2, 127,4, 127,5, 127,5, 127,7, 128,1, 128,2, 128,5, 128,6, 131,3, 131,3, 131,4, 131,4, 131,4, 131,4, 131,5, 132,5, 132,5, 133,6, 133,6, 144,0, 144,3, 145,5, 145,6, 146,5, 146,5, 152,7, 152,8

40 Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) (MALDI), calculado para C₂₇H₂₁F₃N₃O₃S [M+H]⁺ 524,1250, encontrado 524,1258

Análisis calculado para C₂₇H₂₀F₃N₃O₃S: C, 61,94; H, 3,85; N, 8,03

Encontrado: C, 62,15; H, 3,99; N, 7,79

Ejemplo 1

45 Se añadieron (difenilfosfinoetano)dicloroníquel (0,10 g) y difenilfosfina (1,4 g) a N,N-dimetilformamida (11 ml). A la disolución obtenida se añadió, a 130°C, una disolución obtenida disolviendo el compuesto (5) (2,0 g) obtenido en el ejemplo 2 de referencia anteriormente mencionado y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1,7 g) en N,N-dimetilformamida (11 ml). La mezcla obtenida se agitó a 130°C durante 2 h para proporcionar una disolución de reacción que contenía (R,M)-N-PINAP y (R,P)-N-PINAP.

50 La disolución de reacción obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 70°C, y se añadió agua gota a gota (6,1 ml). La mezcla obtenida se dejó enfriar a 20°C, y se agitó durante 30 min. Los cristales precipitados se aislaron por

filtración, se lavaron con isopropanol (6,8 ml), y se secaron para proporcionar cristales (0,66 g) de (R,M)-N-PINAP. Como resultado del análisis por HPLC, la pureza fue de 95%, y el cociente (R,M)/(R,P) fue de 100/0.

Pf: > 210°C

$[\alpha]_D^{29} = -162,0$ (c = 0,54, CHCl₃).

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 5,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,81 (quint, J = 6,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 5H), 7,18-7,24 (m, 8H), 7,28-7,33 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H).

10 ¹³C RMN (100 MHz) δ: 22,2 (CH₃), 50,4 (CH), 117,7 (C), 120,3 (CH), 126,5 (CH), 126,7 (CH), 126,8 (CH), 126,8 (CH), 126,9 (CH), 126,9 (CH), 127,2 (CH), 127,8 (CH), 128,0 (CH), 128,2 (CH), 128,2 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (C), 128,3 (C), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 128,8 (CH), 130,1 (CH), 130,7 (CH), 130,8 (CH), 133,1 (CH), 133,2 (C), 133,3 (CH), 133,3 (C), 133,6 (C), 133,7 (CH), 133,9 (CH), 135,8 (C), 136,0 (C), 137,3 (C), 137,4 (C), 137,7 (C), 137,8 (C), 141,8 (C), 142,1 (C), 144,6 (C), 152,2 (C), 152,5 (C), 152,6 (C).

³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ: -13,18.

15 IRTF (película fina, cm⁻¹): 3351 (a, s), 1654 (w), 1559 (w), 1508 (s), 1420 (w), 1361 (w), 1217 (w), 820 (w), 772 (s), 698 (m).

HRMS (MALDI) calculado para C₃₈H₃₁N₃P⁺ [M+H]⁺ 560,2250, encontrado 560,2257.

Análisis calculado para C₃₈H₃₀N₃P: C, 81,55; H, 5,40; N, 7,51; P, 5,53.

Encontrado: C, 81,44; H, 5,52; N, 7,39; P, 5,67.

Ejemplo 2

20 Las aguas de filtrado y la disolución obtenida lavando los cristales, que se habían obtenido en el ejemplo 1, se mezclaron, y se añadieron metil isobutil cetona (14 ml) y agua (13 ml). La mezcla obtenida se agitó y se dividió. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (8 ml) y se concentró de 30 a 60°C a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tetrahidrofurano (15 ml). La disolución obtenida se analizó por HPLC, y se encontró que contenía una mezcla (0,70 g) de (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP. El cociente (R,M)/(R,P) fue de 40/60.

25 A la disolución obtenida se añadió ácido (S)-alcanforsulfónico (0,35 g) a aproximadamente 50°C. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se dejó enfriar a 28°C, y se agitó durante 1 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con tetrahidrofurano (8 ml) y se secaron para proporcionar una sal (0,78 g) de (R,P)-N-PINAP con ácido (S)-alcanforsulfónico. Como resultado del análisis por HPLC, el cociente (R,M)/(R,P) fue de 0/100.

30 Pf: 213°C

35 ¹H RMN, (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,73 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,22-1,31 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 5H), 1,92 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,23 (dt, J = 18,1, 3,9 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 5,51 (dt, J = 6,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21-7,40 (m, 10H), 7,46-7,50 (m, 4H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,66 (dt, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7, 6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15-8,20 (m, 2H), 9,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,02 (a, 1H).

Ejemplo 3

40 Las aguas de filtrado y la disolución obtenida lavando los cristales, que se habían obtenido de la misma manera que en el ejemplo 1, se mezclaron, y se añadieron metil isobutil cetona (225 ml) y agua (100 ml). La mezcla obtenida se agitó y se dividió. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (100 ml). La disolución obtenida se analizó por HPLC, y se encontró que contenía una mezcla (8,5 g) de (R,P)-N-PINAP y (R,M)-N-PINAP. El cociente (R,M)/(R,P) fue de 25/75.

45 A la disolución obtenida se añadió ácido (S)-alcanforsulfónico (4,2 g) a aproximadamente 50°C. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se dejó enfriar a 23°C, y se agitó durante 2 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con metil isobutil cetona (25 ml) y se secaron, para proporcionar una sal (6,8 g) de (R,P)-N-PINAP con ácido (S)-alcanforsulfónico. Como resultado del análisis por HPLC, el cociente (R,M)/(R,P) fue de 0/100.

Ejemplo 4

50 La sal (2,33 g) de (R,P)-N-PINAP con ácido (S)-alcanforsulfónico obtenida en el ejemplo 3 se añadió a tolueno (30 ml). A la mezcla obtenida se añadió gota a gota una disolución obtenida disolviendo hidróxido sódico (0,13 g) en agua (26,4 g). La mezcla obtenida se agitó a 24°C durante 1,5 h, y se dividió. La capa orgánica obtenida se lavó con

5 agua (10 g), y se concentró de 30 a 60°C a presión reducida para retirar el tolueno (23,5 ml). Al concentrado obtenido se añadió heptano gota a gota (1,5 ml) a aproximadamente 50°C, y la mezcla obtenida se agitó a 25°C durante 1 h. Los cristales se aislaron por filtración, se lavaron con un disolvente mixto de tolueno (4,3 ml) y heptano (1 ml), y se secaron para proporcionar (R,P)-N-PINAP (1,33 g). Como resultado del análisis por HPLC, el cociente (R,M)/(R,P) fue de 0/100.

Pf: 185-188°C

$[\alpha]_D^{26} = +127,3$ (c = 0,39, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 5,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,85 (quint, J = 6,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13-7,52 (m, 18H), 7,56-7,67 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H).

10 ¹³C RMN (75 MHz) δ: 21,9 (CH₃), 50,6 (CH), 117,5 (C), 120,2 (CH), 126,3 (CH), 126,5 (CH), 126,6 (CH), 127,1 (CH), 127,7 (CH), 127,9 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 129,9 (CH), 130,6 (CH), 130,6 (CH), 133,1 (CH), 133,1 (CH), 133,3 (CH), 133,4 (CH), 133,4 (C), 133,7 (CH), 135,9 (C), 136,1 (C), 136,9 (C), 137,0 (C), 137,4 (C), 137,6 (C), 141,3 (C), 141,7 (C), 144,2 (C), 152,1 (C), 152,3 (C), 152,3 (C).

³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ: -12,77.

15 IRTF (película fina, cm⁻¹): 3347 (a, s), 3056 (m), 1615 (w), 1558 (w), 1508 (s), 1434 (w), 1366 (w), 1215 (w), 817 (s), 744 (m), 696 (s).

HRMS (MALDI) calculado para C₃₈H₃₁N₃P⁺ [M+H]⁺ 560,2250, encontrado 560,2249.

Análisis calculado para C₃₈H₃₀N₃P: C, 81,55; H, 5,40; N, 7,51; P, 5,53.

Encontrado: C, 81,44; H, 5,41; N, 7,39.

20 Los cristales (36,2 g) (pureza de 92%) de (R,P)-N-PINAP, obtenidos por el mismo método que el método mencionado anteriormente, se añadieron a acetonitrilo (290 ml) y se disolvieron calentando la mezcla. La disolución obtenida se dejó enfriar a 19°C. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, y se secaron a aproximadamente 40°C a presión reducida, para proporcionar (R,P)-N-PINAP (21,7 g). La pureza fue de 99,7%.

Ejemplo 5

25 A una disolución obtenida disolviendo (difencilfosfinoetano)dicloroníquel (100 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió difencilfosfina (1,45 g) a 23°C. La mezcla obtenida se agitó de 118 a 122°C durante 0,5 h. Luego, se añadió una disolución obtenida disolviendo el compuesto (5) (2 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2 y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1,73 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La disolución obtenida se agitó de 118 a 122°C durante 5 h, para proporcionar una disolución de reacción que contenía (R,M)-N-PINAP y (R,P)-N-PINAP. A la disolución de reacción obtenida se añadió agua gota a gota (4 ml) a 85°C, y la mezcla se dejó enfriar a 28°C, y se agitó durante 1 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración para proporcionar cristales primarios (0,68 g) de (R,M)-N-PINAP. Se añadió agua a las aguas de filtrado (5 ml) para proporcionar cristales secundarios (0,38 g) de (R,M)-N-PINAP. Como resultado del análisis por HPLC, la pureza de los cristales primarios fue de 95%, y su cociente (R,M)/(R,P) fue de 99/1, y la pureza de los cristales secundarios fue de 83%, y su cociente (R,M)/(R,P) fue de 87/13.

Ejemplo 6

40 Se disolvió una mezcla (2,51 g) de (R,M)-N-PINAP y (R,P)-N-PINAP (cociente (R,M)/(R,P) = aproximadamente 50/50) en tetrahidrofurano (30 ml) por calentamiento. A la disolución obtenida se añadió ácido (S)-alcanforsulfónico (1,04 g) a 50°C, y la mezcla se agitó de 40 a 50°C. Los cristales precipitados se aislaron por filtración y se lavaron con tetrahidrofurano (7,5 ml), para proporcionar cristales (1,56 g) de (R,P)-N-PINAP. Como resultado del análisis por HPLC, el cociente (R,P)/(R,M) fue de 96/4.

Ejemplo de referencia 3

45 A una disolución (388,50 g) que contenía el compuesto (7), que se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1, se añadió (S)-1-feniletilamina (35,6 g). La mezcla obtenida se agitó de 135 a 140°C durante 16 h, y se dejó enfriar a 60°C. A la mezcla obtenida se añadió agua gota a gota (120 ml), y luego se añadió heptano gota a gota (150 ml) a 50°C, y la mezcla se dejó enfriar a 22°C. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron sucesivamente con un disolvente mixto de xileno (40 ml) y heptano (40 ml), y agua (120 ml), y se secaron para proporcionar el compuesto (6) (32,1 g). Rendimiento de 62%.

Pf: 200°C

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 (t, J = 6,7 Hz, 6H), 5,68 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,83 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 7,06-7,58 (m, 22H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 4H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Ejemplo 7

Se añadieron (difenilfosfinoetano)dicloroníquel (0,18 g) y difenilfosfina (2,6 g) a N,N-dimetilformamida (18 ml). A la disolución obtenida se añadió, de 128 a 134°C, una disolución obtenida disolviendo el compuesto (6) (3,5 g) obtenido en el ejemplo de referencia 3 y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (3,0 g) en N,N-dimetilformamida (19 ml). La mezcla obtenida se agitó a 132°C durante 3 h, para proporcionar una disolución de reacción que contenía (S,M)-N-PINAP y (S,P)-N-PINAP. La disolución de reacción obtenida se analizó por HPLC. Como resultado, el cociente (S,M)/(S,P) fue de 46/54. A la disolución se añadió agua gota a gota (10 ml) a aproximadamente 60°C, y la mezcla de dejó enfriar a 23°C, y se agitó durante 13 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con isopropanol (12 ml) y se secaron, para proporcionar (S,P)-N-PINAP (1,01 g). Rendimiento de 27%. Como resultado del análisis por HPLC, la pureza fue de 92%, y el cociente (S,M)/(S,P) fue de 1/99.

Pf: no inferior a 210°C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 5,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (quint, J = 6,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 8H), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H).

Ejemplo 8

Se añadieron (difenilfosfinoetano)dicloroníquel (1,01 g) y difenilfosfina (14,3 g) a N,N-dimetilformamida (100 ml). A la disolución obtenida se añadió, a 124°C, una disolución obtenida disolviendo el compuesto (6) (20 g) obtenido en el ejemplo de referencia 3 y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (17,1 g) en N,N-dimetilformamida (110 ml). La mezcla obtenida se agitó a 124°C durante 3,5 h, para proporcionar una disolución de reacción que contenía (S,M)-N-PINAP y (S,P)-N-PINAP. La disolución de reacción obtenida se analizó por HPLC. Como resultado, el cociente (S,M)/(S,P) fue de 41/59. A la disolución se añadió agua gota a gota (81 ml) a aproximadamente 60°C, y la mezcla de dejó enfriar a 22°C, y se agitó durante 1 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con isopropanol (136 ml) y se secaron, para proporcionar (S,P)-N-PINAP (6,46 g). Rendimiento de 30%. Como resultado del análisis por HPLC, la pureza fue de 94%, y el cociente (S,M)/(S,P) fue de 1/99.

Ejemplo 9

Se mezclaron las aguas de filtrado obtenidas por filtración de los cristales de (S,P)-N-PINAP y la disolución obtenida lavando los cristales que se habían obtenido en el ejemplo 8. A la disolución obtenida se añadieron metil isobutil cetona (240 ml) y agua (180 ml). La mezcla obtenida se agitó y se dividió. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (190 ml), y se concentró de 30 a 60°C a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tetrahidrofurano (100 ml). Como resultado del análisis por HPLC, se encontró que la disolución contenía una mezcla (3,2 g) de (S,P)-N-PINAP y (S,M)-N-PINAP (cociente (S,M)/(S,P) = 86/14).

A esta disolución se añadió ácido (R)-alcanforsulfónico (2 g) a aproximadamente 50°C. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 3 h, se dejó enfriar a 23°C y se agitó durante 1 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con tetrahidrofurano (40 ml) y se secaron, para proporcionar una sal (3,5 g) de (S,M)-N-PINAP con ácido (R)-alcanforsulfónico. Como resultado del análisis por HPLC, el cociente (S,M)/(S,P) fue de 99,9/0,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,73 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 5H), 1,92 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,23 (dt, J = 18,1, 3,9 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 5,52 (dt, J = 6,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21-7,40 (m, 10H), 7,46-7,50 (m, 4H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,66 (dt, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15-8,20 (m, 2H), 9,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,02 (a, 1H).

Ejemplo 10

Se añadió la sal (3,3 g) de (S,M)-N-PINAP con ácido (R)-alcanforsulfónico obtenida en el ejemplo 9 a tolueno (40 ml). A la mezcla obtenida se añadió gota a gota una disolución obtenida disolviendo hidróxido sódico (0,18 g) en agua (35 ml). La mezcla obtenida se agitó a 24°C durante 1,5 h, y se dividió. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (15 ml), y se concentró de 30 a 60°C a presión reducida para retirar el tolueno. Al residuo obtenido se añadieron gota a gota metil etil cetona (8,5 ml) y heptano (2,5 ml) a aproximadamente 50°C, y la mezcla obtenida se agitó a 25°C durante 1 h. Los cristales se aislaron por filtración, se lavaron con un disolvente mixto de tolueno (3,5 ml) y heptano (1 ml), y se secaron para proporcionar (S,M)-N-PINAP (1,4 g). Como resultado del análisis por HPLC, la pureza fue de 97%, y el cociente (S,M)/(S,P) fue de 100/0.

Pf: no inferior a 210°C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 5,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,82 (quint, J = 6,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12-7,49 (m, 18H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H).

Aplicabilidad industrial

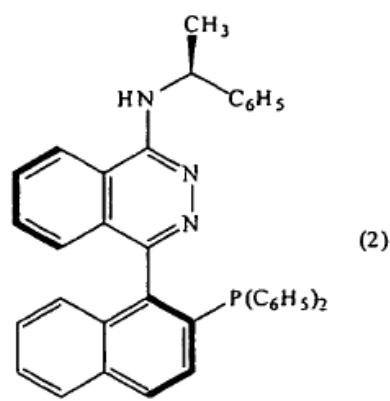
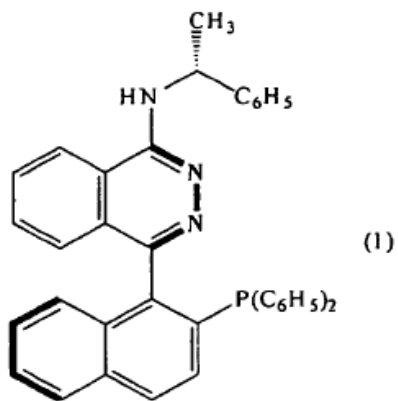
Conforme a la presente invención, pueden obtenerse [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletil)-aminas ópticamente activas sin separación mediante cromatografía en columna.

5 Esta solicitud está basada en la solicitud de patente nº 2008-009692 presentada en Japón, cuyos contenidos están incluidos en su totalidad en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de una [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletil)-amina ópticamente activa con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo.

2. La sal de la reivindicación 1, en la que la [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletil)-amina ópticamente activa es una amina ópticamente activa representada por la fórmula (1) o la fórmula (2):

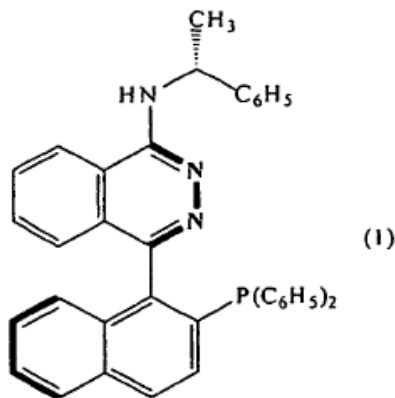


3. La sal de la reivindicación 2, en la que la amina está representada por la fórmula (1) y el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (S)-alcanforsulfónico.

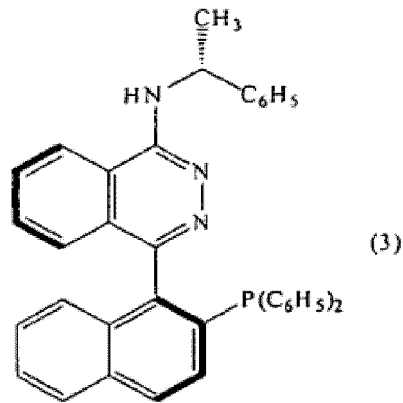
4. La sal de la reivindicación 2, en la que la amina está representada por la fórmula (2) y el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (R)-alcanforsulfónico.

5. Un método para la preparación de una amina ópticamente activa o una sal de una amina ópticamente activa seleccionado de los métodos (A), (B), (C), (D) y (E), en los que:

el método (A) es un método para la preparación de una sal de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (1):

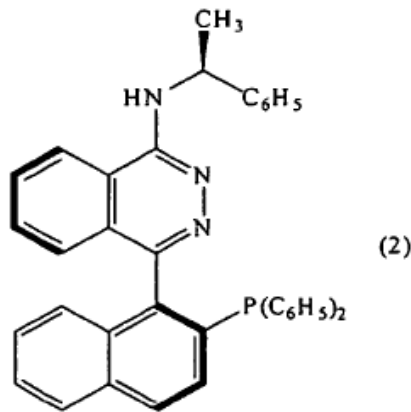


con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, que comprende mezclar una disolución que contiene la amina ópticamente activa representada por la fórmula (1) y una amina ópticamente activa representada por la fórmula (3):



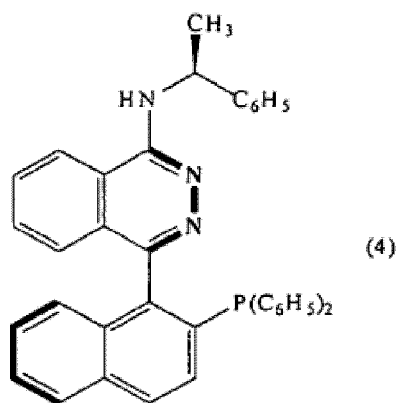
con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo;

el método (B) es un método para la preparación de una sal de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (2):



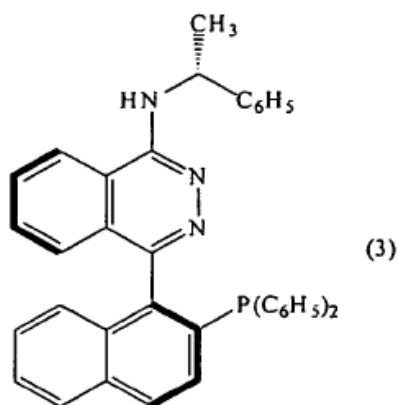
5

con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, que comprende mezclar una disolución que contiene la amina ópticamente activa representada por la fórmula (2) y una amina ópticamente activa representada por la fórmula (4):

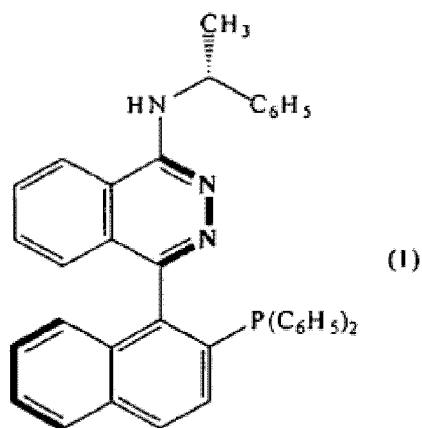


con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo;

10 el método (C) es un método para la preparación de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (3):

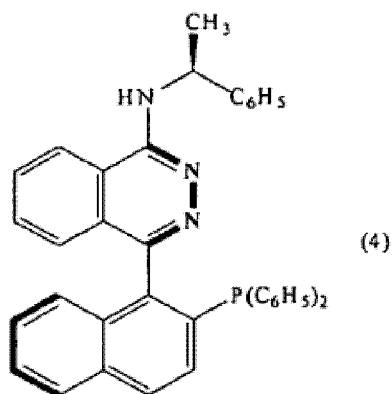


que comprende mezclar una disolución que contiene una amina ópticamente activa representada por la fórmula (1):

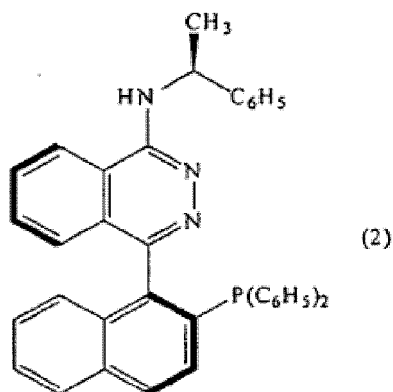


y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (3) en un disolvente orgánico hidrófilo, con agua;

5 el método (D) es un método para la preparación de una amina ópticamente activa representada por la fórmula (4):



que comprende mezclar una disolución que contiene una amina ópticamente activa representada por la fórmula (2):



y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (4) en un disolvente orgánico hidrófilo, con agua; y

5 el método (E) es un método para la preparación de una [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletíl)-amina ópticamente activa, que comprende hacer reaccionar una sal de una [4-(2-difenilfosfanilnaftalen-1-il)ftalazin-1-il]-(1-feniletíl)-amina ópticamente activa con un ácido sulfónico orgánico ópticamente activo, con una base.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (A), y la cantidad del ácido sulfónico orgánico ópticamente activo que ha de usarse es de 0,5 a 5 moles por 1 mol del total de la amina ópticamente activa representada por la fórmula (1) y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (3).

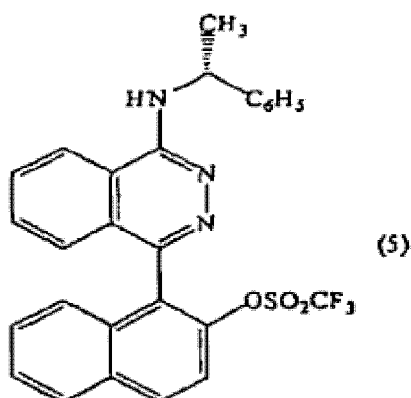
10 7. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (B), y la cantidad del ácido sulfónico orgánico ópticamente activo que ha de usarse es de 0,5 a 5 moles por 1 mol del total de la amina ópticamente activa representada por la fórmula (2) y la amina ópticamente activa representada por la fórmula (4).

8. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (A), y el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (S)-alcanforsulfónico.

15 9. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (B), y el ácido sulfónico orgánico ópticamente activo es el ácido (R)-alcanforsulfónico.

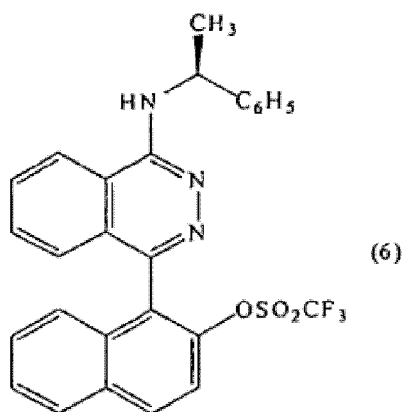
10. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (A) o (B), y la disolución es una disolución de éter o una disolución de cetona.

11. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (C), y la disolución en una disolución de reacción obtenible por reacción de un compuesto representado por la fórmula (5):



20 con difenilfosfina en un disolvente orgánico hidrófilo, en presencia de un complejo de metal de transición y una amina terciaria.

12. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (D), y la disolución es una disolución de reacción obtenible por reacción de un compuesto representado por la fórmula (6):



con difenilfosfina en un disolvente orgánico hidrófilo, en presencia de un complejo de metal de transición y una amina terciaria.

- 5 13. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (C) o (D), y la cantidad de agua que ha de usarse es de 0,1 a 0,5 partes en peso por 1 parte en peso del disolvente orgánico hidrófilo.
14. El método de la reivindicación 5, en el que el método es el método (C) o (D), y el disolvente orgánico hidrófilo es un disolvente polar aprótico hidrófilo.
15. El método de la reivindicación 11 ó 12, en el que el complejo de metal de transición es un complejo de níquel divalente que contiene un compuesto de fosfina.