(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 483 718**

(51) Int. Cl.:

C07D 311/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007** **E 07848500 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014** **EP 2102182**

(54) Título: **Proceso catalítico para hidrogenación asimétrica**

(30) Prioridad:

12.12.2006 US 869605 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2014

(73) Titular/es:

BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)
À Avenida da Siderurgia Nacional Apartado 19
4745-457 S. Mamede do Coronado , PT

(72) Inventor/es:

LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;
ZANOTTI-GEROSA, ANTONIO;
GRASA, GABRIELA ALEXANDRA y
BELIAEV, ALEXANDER

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 483 718 T3

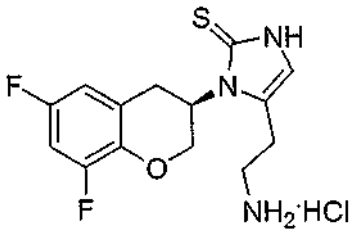
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso catalítico para hidrogenación asimétrica

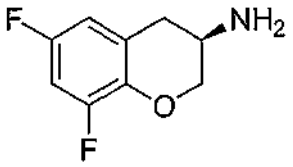
La presente invención se refiere a un proceso catalítico mejorado para hidrogenación asimétrica. En particular, la presente invención se refiere a un proceso para preparar nuevos compuestos intermedios útiles en la síntesis de inhibidores periféricamente selectivos de dopamina-β-hidroxilasa, implicando el proceso una hidrogenación asimétrica catalítica. La presente invención también se refiere a un nuevo complejo de metal de transición, útil en la hidrogenación asimétrica catalítica.

El clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto de fórmula P, véase a continuación) es un inhibidor potente, no tóxico y periféricamente selectivo de DβH, que se puede usar para el tratamiento de ciertos trastornos cardiovasculares. El compuesto P se desvela en el documento de Patente WO2004/033447, junto con procesos para su preparación.



P

El proceso que se desvela en el documento de Patente WO2004/033447 implica la reacción de clorhidrato de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (la estructura de la (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina se muestra a continuación como compuesto Q), éster de terc-butilo del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]carbámico y tiocianato potásico.



Q

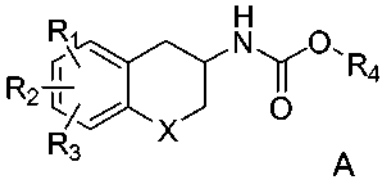
La (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (compuesto Q) es un compuesto intermedio clave en la síntesis del compuesto P. La estereoquímica del átomo de carbono al que está unido la amina da lugar a la estereoquímica del compuesto P, de modo que es ventajoso que el compuesto Q esté presente en una forma tan pura como sea posible. En otras palabras, el enantiómero R del compuesto Q debería ser predominante, con poco o ningún enantiómero S presente. Por lo tanto, el proceso para preparar el compuesto Q producirá ventajosamente el compuesto Q con un exceso enantiomérico (ee) tan alto como sea posible.

Los presentes inventores han descubierto un proceso ventajoso para preparar un precursor de, por ejemplo, el compuesto de fórmula Q. El proceso implica la hidrogenación asimétrica catalítica de un nuevo N-carbamato correspondiente. El proceso también se puede emplear en la preparación de precursores similares útiles en la producción de otros inhibidores periféricamente selectivos de dopamina-β-hidroxilasa. También se ha descubierto un nuevo complejo de metal de transición, que se puede emplear en el proceso de hidrogenación asimétrica catalítica. El complejo es particularmente ventajoso dado que muestra una alta actividad y selectividad en la reacción de hidrogenación asimétrica. También se ha mostrado que los niveles de actividad y selectividad mejoran cuando la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de aditivos ácidos.

La hidrogenación de N-carbamatos usando los catalizadores Ru-BINAP y Ru-DuPhos se describe en Dupau, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Tet. Asymm. 1999, 10, 34671; y en Dupau, P.; Hay, A.-E.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Tet. Asymm. 2001, 12, 863. El ee máximo obtenido con cualquiera de los dos sistemas es hasta 76 (92 para un sustrato particular).

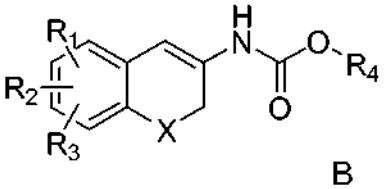
Se hace referencia adicional a Dupau *et al.* en "Collect. Czech. Chem. Comm.", vol. 67(2), 2002, páginas 235-244.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el enantiómero S o R de un compuesto de fórmula A,



A

comprendiendo el proceso someter un compuesto de fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador quiral y una fuente de hidrógeno,

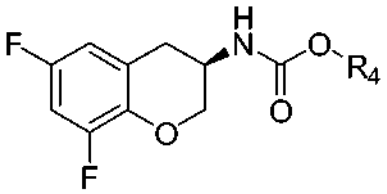


B

en las que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R_4 es alquilo o arilo, en las que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor. El compuesto B se puede denominar N-carbamato.

En la memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, los términos "alcoxi" y "alquiloxi" son equivalentes.

Adecuadamente, el compuesto A tiene la siguiente fórmula:

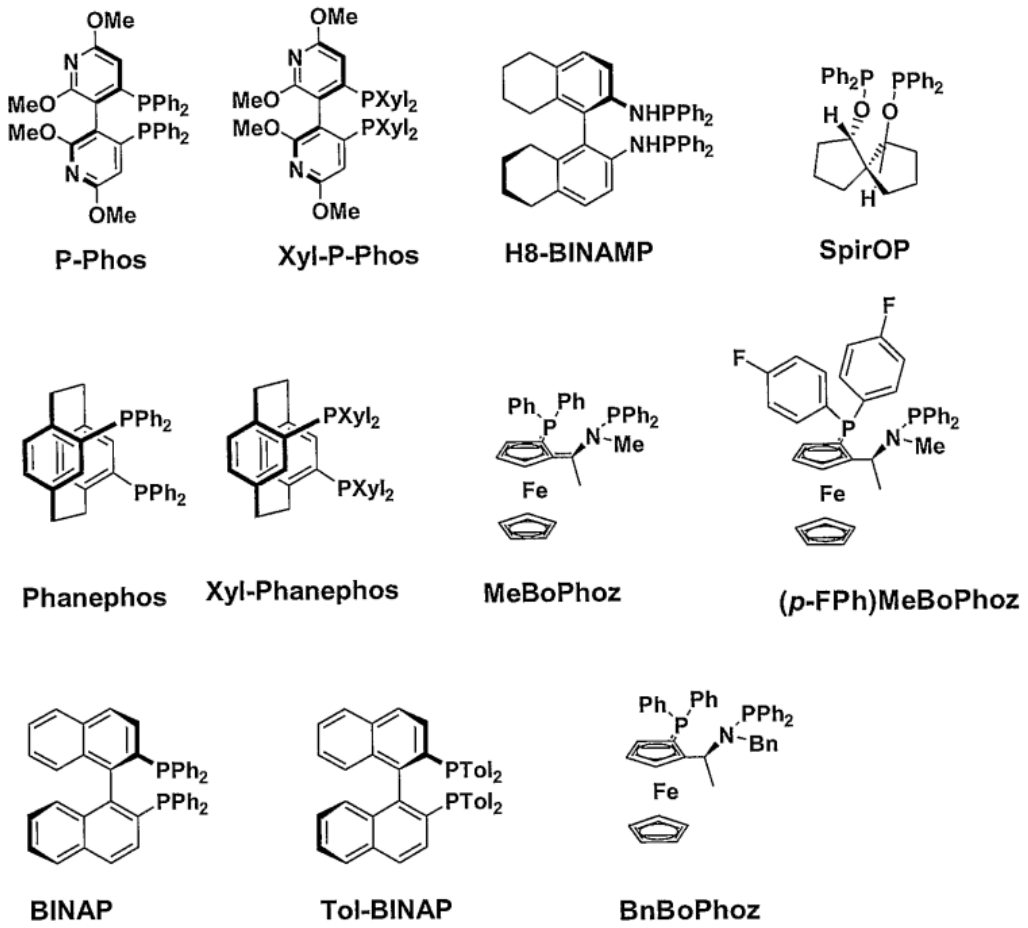


En una realización, R_4 es alquilo C_1 a C_4. Opcionalmente, R_4 es metilo (es decir el N-carbamato sustituido con metilo), etilo (es decir el N-carbamato sustituido con etilo) o tBu (es decir el N-carbamato sustituido con tBu). Preferentemente, R_4 es metilo. En una realización alternativa, R_4 es bencilo (es decir el N-carbamato sustituido con bencilo).

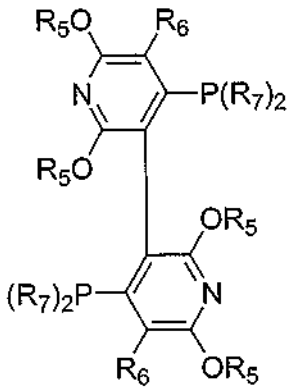
El catalizador quiral puede comprender un complejo de metal de transición que comprende un ligando quiral. Adecuadamente, el catalizador tiene la fórmula [(bisfosfina)Ru(areno)X']Y, [(bisfosfina)Ru$(L)_2$] o [(bisfosfina)Ru$(L')_2X'_2$], en la que la bisfosfina es quiral, X' es un ligando monodentado con una sola carga negativa, Y es un anión para equilibrar, L es un ligando de coordinación negativo monovalente y L' es un ligando monodentado no iónico.

Ejemplos de los ligandos de bisfosfina que se pueden usar en la hidrogenación asimétrica de la presente invención se muestran a continuación en el Esquema 1. Los ligandos de bisfosfina que tienen la estereoquímica opuesta a la de los ligandos del Esquema 1 también se pueden usar en la hidrogenación asimétrica de la presente invención.

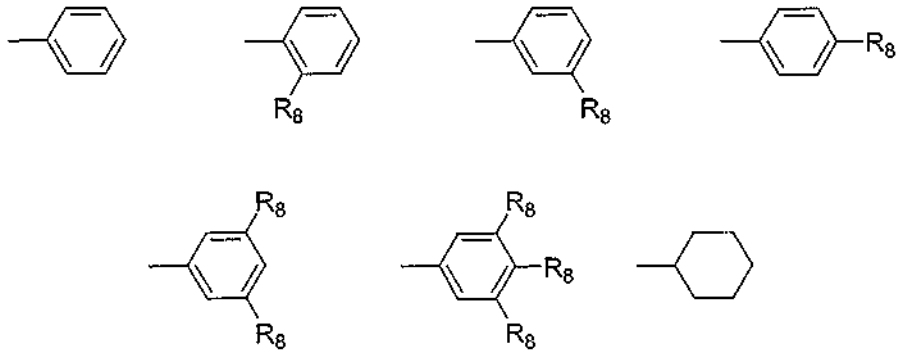
Esquema 1



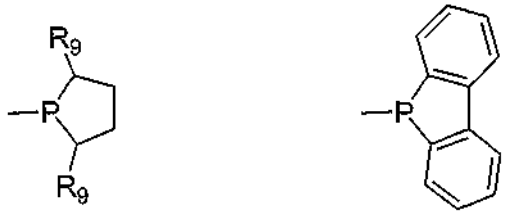
En una realización, la bisfosfina puede ser el enantiómero R o S de BINAP o TolBINAP. Como alternativa, la bisfosfina puede ser el enantiómero R o S de un compuesto que tiene la siguiente fórmula



en la que R_5 es hidrógeno o alquilo; R_6 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, hidroxialquilo quiral, amino, mono y di-alquilamino, vinilo o alilo; y R_7 se elige entre siguientes grupos:



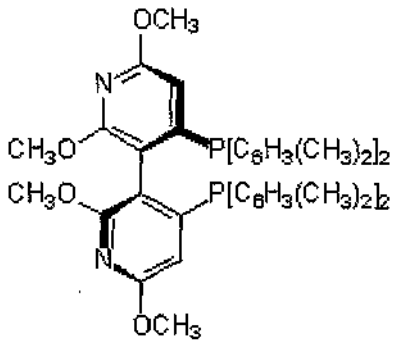
en los que R_8 es alquilo, alcoxi o amino, y, cuando hay más de un grupo R_8, cada R_8 puede ser igual o diferente de los demás; o el grupo $P(R_8)_2$, puede formar un grupo que se elige entre los siguientes:



en los que R_9 es alquilo.

En una realización, la bisfosfina es (S)- o (R)-PPhos.

Preferentemente, la bisfosfina es (S)-(-)- o (R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina de la siguiente fórmula



Adecuadamente, la bisfosfina es ((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina).

En una realización, X' es cloruro. En otra realización, Y es cloruro. Tanto X' como Y puede ser cloruro. En otra realización, el areno es p-cimeno o benceno. Un catalizador particular de interés es [RuCl(*R*)-TolBINAP(*p*-cimeno)]Cl, que se puede formar a partir de (R)-TolBINAP (Nº de registro CAS 99646-28-3) y dímero de dicloro-(p-cimeno)-rutenio (II) (Nº de registro CAS 52462-29-0).

Preferentemente, L es acetilacetonato (acac). Adecuadamente, L' es dimetilformamida (dmf). Otras opciones para el ligando incluyen acetilo, trifluoroacetilo, tetrafluoroborato, y mono y diaminas.

Más preferentemente, el complejo tiene la fórmula [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)Ru$(acac)_2$]. Como alternativa, el complejo tiene la fórmula [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)$RuCl_2(dmf)_2$].

En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un ácido. Opcionalmente, el ácido es HBF_4, HCl, HBr, CF_3SO_3H, CH_3COOH o H_3PO_4, Preferentemente el ácido es H_3PO_4.

En una realización, el ácido está presente en un disolvente. Por ejemplo, el disolvente del ácido es éter dietílico o agua.

En una realización, la relación molar compuesto B/ácido varía de 3,5/1 a 4/1. Adecuadamente, la relación molar compuesto B/ácido varía de 3,8/1 a 4/1. Preferentemente, la relación molar compuesto B/ácido varía de 3,9/1 a 4/1. Más preferentemente, la relación molar compuesto B/ácido es 4/1.

En otra realización, la relación molar compuesto B/catalizador varía de 100/1 a 1000/1. Adecuadamente, la relación molar compuesto B/catalizador varía de 250/1 a 1000/1. Preferentemente, la relación molar compuesto B/catalizador varía de 500/1 a 1000/1. Más preferentemente, la relación molar compuesto B/catalizador varía de 750/1 a 1000/1. Más preferentemente, la relación molar compuesto B/catalizador es 1000/1.

La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. Por ejemplo, el disolvente de hidrogenación se selecciona entre un alcohol C_1 a C_6 de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir, un areno o las mezclas de los mismos. Opcionalmente, el disolvente se selecciona entre MeOH, EtOH, ^{i}PrOH, 1-PrOH, 1-BuOH, 2-BuOH, CF_3CH_2OH, DCM (diclorometano), DCE (dicloroetano), THF (tetrahidrofurano), tolueno o una mezcla 1:1 de MeOH y DCM.

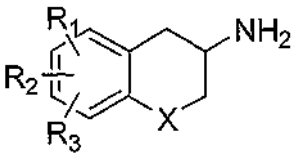
La hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de 30 °C a 70 °C. Adecuadamente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía de 40 °C a 60 °C. Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía de 50 °C a 60 °C. Más preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de 60 °C.

La hidrogenación se puede llevar a cabo a una presión que varía de 10 bar (1000 kPa) a 30 bar (3000 kPa). Adecuadamente, la hidrogenación se lleva acabo a una presión que varía de 20 bar (2000 kPa) a 30 bar (3000 kPa). Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de 30 bar (3000 kPa).

En una realización más, el proceso comprende además la recristalización posterior del compuesto de fórmula A. Opcionalmente, la recristalización se lleva a cabo en DCM/hexano.

En una realización, el compuesto A está en forma del enantiómero S. En una realización alternativa, el compuesto A está en forma del enantiómero R.

En otra realización más, el proceso comprende además convertir el enantiómero R o S del compuesto A en el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C, o una sal del mismo.

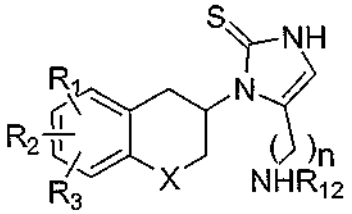


C

Por ejemplo, el enantiómero R o S del compuesto A se convierte en el respectivo enantiómero R o S del compuesto de fórmula C por hidrólisis. La hidrólisis se puede llevar a cabo usando hidróxido potásico al 40 % en metanol, seguido de aislamiento de la amina en bruto y cristalización de la amina en forma de una sal con ácido L-tartárico.

Son posibles métodos alternativos de convertir el compuesto A en C, dependiendo de la naturaleza de R_4. Por ejemplo, se pueden usar los siguientes procesos: escisión ácida suave (en presencia de, por ejemplo, ácido trifluoroacético, HCl/EtOAc, o HBr/AcOH), hidrólisis ácida (ácido fuerte acuoso con o sin disolvente), hidrogenólisis catalítica (Pd/C con una fuente de hidrógeno), etc. Se puede encontrar una lista exhaustiva de carbamatos y de los métodos para su escisión, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis / Theodora W. Green y Peter G. M. Wuts, 2ª ed., Wiley-Interscience 1991, p. 315-348.

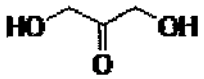
En aún otra realización, el proceso comprende además hacer reaccionar el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C, o una sal del mismo, para producir el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula E o una sal del mismo.



E

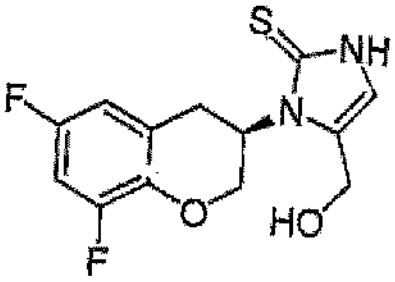
En términos generales, el compuesto C se puede convertir en el compuesto E usando el compuesto C como componente amino para construir el resto N(1) del anillo de imidazol-2-tiona sustituida del compuesto E. Más específicamente, el grupo amino del compuesto C se puede convertir en un anillo de imidazol-2-tiona 5-sustituida, y el grupo sustituido en la posición 5 se puede convertir en el grupo $-(CH_2)_n-NHR_{12}$.

En una realización, el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C, o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula D1



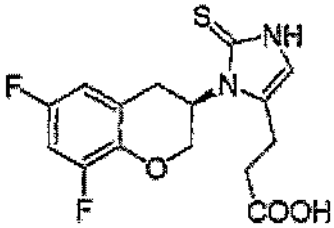
D1

para formar un compuesto de fórmula D3



D3

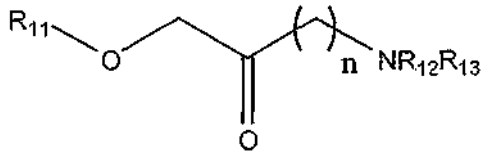
seguido de la reacción de D3 con un malonato de dialquilo y una base en presencia de un disolvente, para formar un compuesto de fórmula D4



D4

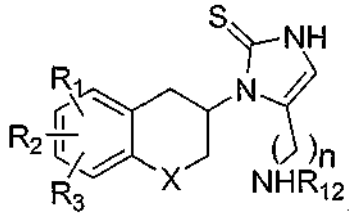
seguido de la reacción de D4 con una azida adecuada en presencia de un disolvente, y a continuación reacción con ácido clorhídrico para formar un compuesto de fórmula E.

En una realización más, el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C se hace reaccionar con un compuesto de fórmula D2



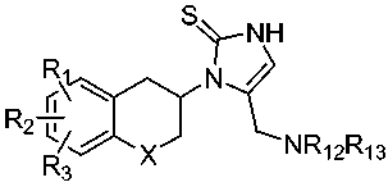
D2

para producir el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula E o una sal del mismo

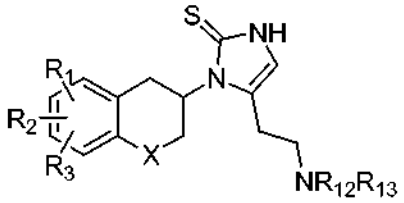


E

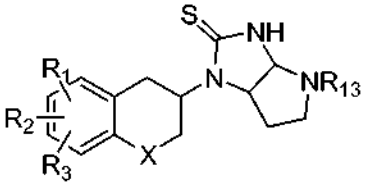
en la que n representa 1, 2 o 3; R_{12} representa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo, R_{11} representa un grupo protector de hidroxilo y R_{13} representa un grupo protector de amino, o R_{11} se define como anteriormente pero R_{12} y R_{13} tomados en conjunto representan un grupo ftalimido; con una sal de tiocianato soluble en agua en presencia de un ácido orgánico en un disolvente básicamente inerte, seguido de la desprotección posterior de los productos intermedios F a I:



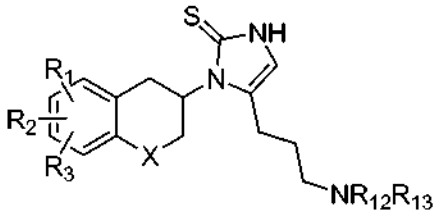
F



G



H



I

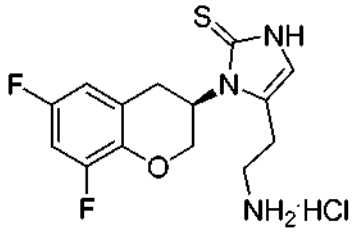
Preferentemente, la sal de tiocianato soluble en agua es una sal de tiocianato de metal alcalino o una sal de tiocianato de tetraalquilamonio. Preferentemente el disolvente es un disolvente orgánico.

X es O. En una realización, n es 2 o 3. Preferentemente X es 0 y n es 2 o 3. Al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor. Opcionalmente, el producto de la reacción del enantiómero R o S del compuesto de fórmula C y el compuesto de fórmula D es (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*S*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; o (*R*)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona.

El producto de la reacción del enantiómero R o S del compuesto de fórmula C y el compuesto de fórmula D también puede ser una sal de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*S*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-

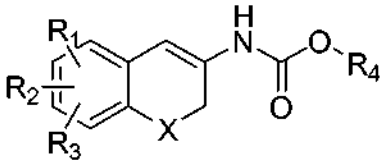
difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (*R*)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; o (*R*)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona. Preferentemente, la sal es la sal de clorhidrato.

Como alternativa, el producto de la reacción del enantiómero R o S del compuesto de fórmula C y el compuesto de fórmula D es el respectivo enantiómero R o S del compuesto de fórmula P.



P

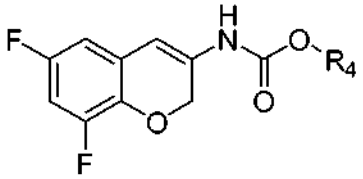
De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula B



B

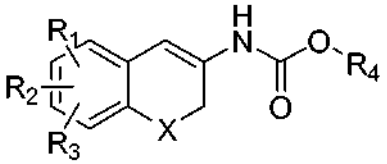
en la que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R_4 es alquilo o arilo, en la que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor.

Adecuadamente, el compuesto B tiene la siguiente fórmula:



En una realización, R_4 es alquilo C_1 a C_4. Opcionalmente, R_4 es metilo (es decir el N-carbamato sustituido con metilo), etilo (es decir el N-carbamato sustituido con etilo) o tBu (es decir el N-carbamato sustituido con tBu). Preferentemente, R_4 es metilo. En una realización alternativa, R_4 es bencilo (es decir el N-carbamato sustituido con bencilo).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un catalizador quiral que comprende un complejo de metal de transición que comprende un ligando quiral en la hidrogenación asimétrica de un compuesto de fórmula B,

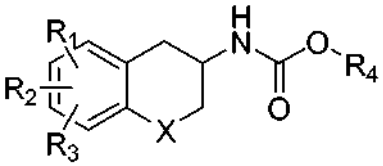


B

en la que el compuesto B es como se ha descrito anteriormente.

El catalizador puede tener la fórmula [(bisfosfina)Ru(areno)X']Y, [(bisfosfina)Ru(L)$_2$] o [(bisfosfina)Ru(L')$_2$X'$_2$], como se ha descrito anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula A, estando el compuesto en forma del enantiómero R básicamente puro, o el enantiómero S básicamente puro,

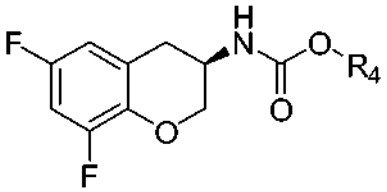


A

en la que X, R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente. También se describe una mezcla de los enantiómeros R y S, que puede ser una mezcla racémica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "básicamente puro" se refiere a un porcentaje de pureza de al menos un 95 %, preferentemente al menos un 98 %, más preferentemente al menos un 99 %, lo más preferentemente un 100 %. Básicamente puro se puede definir como ≥ 95 % de pureza.

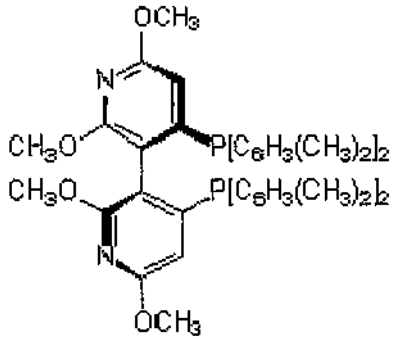
X es O, y al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor. Opcionalmente, el compuesto A tiene la siguiente fórmula:



En una realización, R_4 es alquilo C_1 a C_4. Opcionalmente, R_4 es metilo, etilo o ^{t}Bu. Preferentemente, R_4 es metilo. En una realización alternativa, R_4 es bencilo.

En una realización, el compuesto A está en forma del enantiómero R. En una realización alternativa, el compuesto A está en forma del enantiómero S.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un complejo de metal de transición que comprende un ligando de (R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina (compuesto J):



J

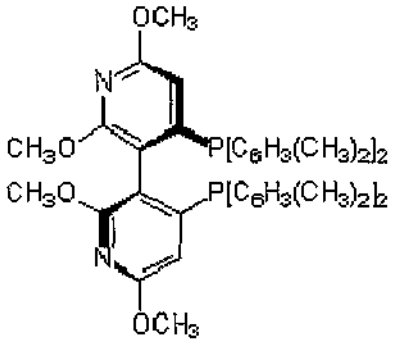
En una realización, el complejo tiene la fórmula [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)Ru(areno)X']Y, [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)Ru(L)$_2$] o [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)Ru(L')$_2$X'$_2$], en las que X' es un ligando monodentado con una sola carga negativa, Y es un anión para equilibrar, L es un ligando bidentado con doble carga negativa y L' es un ligando monodentado no iónico.

En una realización, X' es cloruro. En otra realización Y es cloruro. Tanto X' como Y puede ser cloruro. En otra realización, areno es p-cimeno o benceno. En una realización más, L es acac. Opcionalmente, L' es dmf. Otras opciones para el ligando incluyen acetilo, trifluoroacetilo, tetrafluoroborato, y mono y diaminas.

En una realización más, el complejo tiene la fórmula [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)RuCl$_2$(dmf)$_2$].

En una realización, el complejo es adecuado para su uso como catalizador.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona (R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina (compuesto D):



J

Las investigaciones de la hidrogenación catalizada con Ru han revelado que se obtuvieron una conversión completa y ee de hasta un 90 % usando el N-carbamato sustituido con metilo y etilo en presencia de catalizadores basados en Ru(Xyl-P-Phos).

Se ha descubierto que la reactividad y la enantioselectividad de la hidrogenación asimétrica de los sustratos de N-carbamato varía en el orden OBn < O^{t}Bu < OEt < OMe.

El N-carbamato sustituido con metilo exhibió conversiones y ee similares al N-carbamato sustituido con etilo, aunque se descubrió que el N-carbamato sustituido con metilo era ligeramente más reactivo que el N-carbamato sustituido con etilo. Además, en la recristalización del producto hidrogenado, se descubrió un mayor aumento de enantiopureza para los productos producidos a partir de la hidrogenación del N-carbamato sustituido con metilo que para los producidos por la hidrogenación del N-carbamato sustituido con etilo. Por lo tanto, el N-carbamato sustituido con metilo puede ser preferente sobre el N-carbamato sustituido con etilo debido a la combinación de una buena actividad, selectividad y la facilidad de aumento de enantiopureza por recristalización.

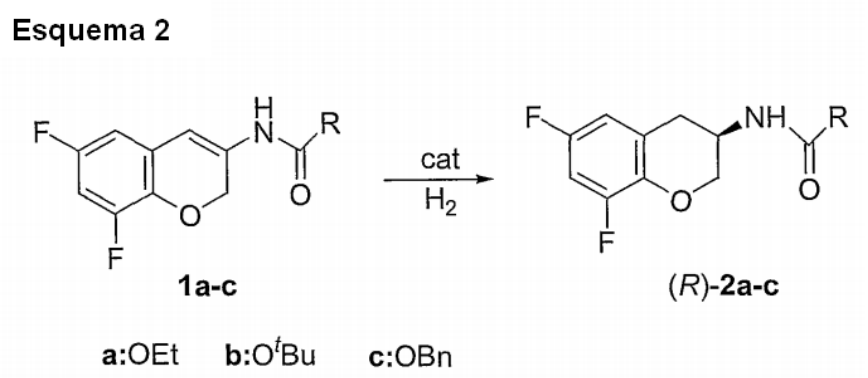
También se ha investigado la hidrogenación asimétrica usando un catalizador basado en rodio. En particular, se han investigado los complejos catiónicos [Rh-(bisfosfina)(L)]X" (donde L = ciclooctadieno, y X" = BF$_4$, OTf). La hidrogenación catalizada con Rh-bisfosfina reveló una actividad moderada a alta y baja enantioselectividad para los sustratos de N-carbamato.

La invención se describirá a continuación por referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos experimentales

Se llevó a cabo una investigación del efecto del catalizador en la hidrogenación enantioselectiva de los N-carbamatos proquirales a-c (como se muestra a continuación en el Esquema 2) usando catalizadores basados en rutenio-bisfosfina (Tablas 1 a 4) y catalizadores basados en rodio-bisfosfina (Tabla 5). Se realizaron ensayos iniciales en MeOH con una relación molar sustrato con respecto a catalizador (S/C) de 100/1, a una presión de 30 bar (3000 kPa) de H_2. Las reacciones se procesaron en un hidrogenador paralelo de presión de 8 pocillos Argonaut Endeavour.

Esquema 2



donde R = a, b, o c, correspondientemente.

Catálisis con rutenio-bisfosfina

En el caso de catalizadores de $RuCl_2$(Ar-P-Phos)$(dmf)_2$, la actividad dependió del sustrato y varió como sigue a continuación: OEt ≈ ^{t}Bu > OBn (Tabla 1, entrada 1, Tabla 2, entrada 1, y Tabla 3, entrada 1). Se observó que la enantioselectividad dependía del sustrato, resultando el N-carbamato sustituido con etilo 1a en el ee más elevado (Tabla 1, entrada 4, Tabla 2, entrada 4, y Tabla 3, entrada 3).

Generalmente, se descubrió que los catalizadores de rutenio-Areno-P-Phos que portan ligandos cloruro aniónicos eran los más selectivos (Tabla 1, entrada 1, Tabla 2, entrada 4, y Tabla 3, entrada 3).

Un catalizador particular, Ru(*R*-Xyl-P-Phos)$(acac)_2$ proporcionó una conversión completa y un 90 % de ee cuando se empleo el etil N-carbamato 1a.

En algunos casos, no se determinó la conversión ni la enantioselectividad por HPLC para el sustrato 1b, debido a que se superpusieron el sustrato 1b y el *R*-carbamato. Los intentos de optimizar los métodos de HPLC no condujeron a ningún cambio en la relación de área de (1b + (*R*)-2b) con respecto a (*S*)-2b. Por el momento, solo es posible una determinación precisa de la enantioselectividad en el caso de este sustrato cuando la reacción alcanza la conversión completa (por ejemplo, Tabla 2, entradas 1 y 4, cuando los valores de enantioselectividad a 254 y 210 nm son consistentes).

En algunos casos, se observó un producto secundario que eluye aproximadamente a 3 min. Aunque este producto secundario no se ha identificado aún, podría ser el resultado de una mala estabilidad de estos N-carbamatos en solución para un tiempo de reacción prolongado o de su reacción con el disolvente alcohólico.

Se han ensayado precursores de Ru(COD)$(bismetilalilo)_2$ y Ru(COD)$(CF_3COO)_2$ (COD = η-1,5-ciclooctadieno) junto con los ligandos de bisfosfina en la hidrogenación del sustrato 1a. Generalmente, se descubrió que la actividad y la selectividad de los catalizadores generados a partir de estos precursores de rutenio era baja (Tabla 4).

Tabla 1. Hidrogenación asimétrica de **1a** usando catalizadores basados en Ru-bisfosfina.[a]

Entrada	Catalizador	Conv. (%) (RMN ^{1}H)[c]	Conv. (%) (HPLC, 254 nm)	Conv. (%) (HPLC, 210 nm)	ee (%)[b] (210 nm)
1	$RuCl_2$-(*R*)-P-Phos-$(dmf)_2$	> 99	90	98	81(*R*)
2	$RuCl_2$-(*S*)-P-Phos-$(dmf)_2$	49	10	31	36 (*S*)
3	$RuCl_2$-(*R*)-MeBoPhoz-$(dmf)_2$	12	10	15	83 (*R*)

4	$RuCl_2$-(*R*)-Xyl-P-Phos-$(dmf)_2$	99	> 99	> 99	88 (*R*)
5	$RuCl_2$-(*R*)-Xyl-Phane-Phos-$(dmf)_2$	ND	21	48	13 (*S*)
6	$RuCl_2$-(*R*)-Phane-Phos-$(dmf)_2$	ND	8	26	< 5
7	[RuCl(*S*)-P-Phos(*p*-cym)]Cl	33	7	16	73 (*S*)
8	[RuCl(*S*)-P-Phos(benceno)]Cl	92	60	86	71 (*S*)
9	[RuCl(*R*)-Xyl-P-Phos(*p*-cym)]Cl	38	8	20	74 (*R*)
10	[RuCl(*R*)-TolBINAP(*p*-cym)]Cl	80	33	66	85 (*R*)
11	[RuCl(S)-BINAP(*p*-cym)]Cl	77	28	63	84 (*S*)
12	RuCl(*R*)-Xyl-P-Phos$(acac)_2$	> 99	> 99	> 99	90 (*R*)
13	RuCl(*S*)-P-Phos$(acac)_2$	82	31	67	83 (*S*)
cym = Cimeno = 1-isopropil-4-metilbenceno a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de 1a, 0,003 mmol de catalizador (S/C = 100/1), 3 ml de MeOH, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min. c) ND = no disponible.					

Tabla 2. Hidrogenación asimétrica de **1b** usando catalizadores basados en Ru-bisfosfina.[a]

Entrada	Catalizador	Conv. (%) (RMN ^{1}H)	ee (%)[b,c]
1	$RuCl_2$-(*R*)-P-Phos-$(dmf)_2$	> 99	81 (*R*)
2	$RuCl_2$-(*S*)-P-Phos-$(dmf)_2$	47	ND
3	$RuCl_2$-(*R*)-MeBoPhoz-$(dmf)_2$	58	ND
4	$RuCl_2$-(*S*)-Xyl-P-Phos-$(dmf)_2$	> 99	80 (*S*)
5	[RuCl(*S*)-P-Phos(*p*-cym)]Cl	41	ND
6	[RuCl(*S*)-P-Phos(benceno)]Cl	92	ND
7	[RuCl(*R*)-Xyl-P-Phos(*p*-cym)]Cl	73	ND
8	[RuCl(*R*)-TolBINAP(*p*-cym)]Cl	94	ND
9	[RuCl(*S*)-BINAP(*p*-cym)]Cl	90	ND
10	RuCl(*R*)-Xyl-P-Phos$(acac)_2$	< 5	ND
a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de sustrato, 0,003 mmol de catalizador (S/C = 100/1), 3 ml de MeOH, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min. c) ND = no determinado.			

Tabla 3. Hidrogenación asimétrica de **1c** usando catalizadores basados en Ru-bisfosfina.[a]

Entrada	Catalizador	Conv. (%) (^{1}H RMN)	Conv. (%) (HPLC, 254 nm)	Conv. (%) (HPLC, 210 nm)	ee (%)[b] (210 nm)
1	$RuCl_2$-(S)-P-Phos-$(dmf)_2$	ND[c]	< 10	38	46 (*S*)
2	$RuCl_2$-(S)-MeBoPhoz-$(dmf)_2$	< 5	5	5	0
3	$RuCl_2$-(R)-Xyl-P-Phos-$(dmf)_2$	93	36	73	73 (*R*)
a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de sustrato, 0,003 mmol de catalizador (S/C = 100/1), 3 ml de MeOH, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min. c) ND = no disponible.					

Tabla 4. Hidrogenación asimétrica de **1a** usando catalizadores basados en Ru-bisfosfina *in situ*.[a]

Entrada	Precursor de Ru /ligando	Conv. (%) (HPLC, 254 nm)	Conv. (%) (HPLC, 210 nm)	ee (%)[b] (210 nm)
1	Ru(COD)(bismetilalil)$_2$/(*R*)-Xyl-P-Phos	12	41	34 (*R*)
2	Ru(COD)(bismetilalil)$_2$/(*R*)-MeBoPhoz	< 5	< 5	-
3	Ru(COD)(bismetilalil)$_2$/ (R)-Xyl-Phane-Phos	24	59	9 (*S*)
4	Ru(COD)(CF_3COO)$_2$/(*R*)-MeBoPhoz	6	20	< 5
5	Ru(COD)(CF_3COO)$_2$/(*R*)-Xyl-Phane-Phos	10	37	< 5

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de **1a**, 0,003 mmol de catalizador de precursor de rutenio, 0,0036 mmol de ligando agitado en 1 ml de MeOH a 60 °C durante 0,5 h (S/C = 100/1), 3 ml de MeOH, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.

Catálisis con rodio-bisfosfina

La hidrogenación de los N-carbamatos 1a-c usando catalizadores de fórmula general [Rh(bisfosfina)(COD)]X (X = BF_4, OTf), donde bisfosfina es Xyl-P-Phos, P-Phos, Xyl-PhanePhos, PhanePhos, MeBophoz, Spiro-P, H8-BINAM-P en metanol con S/C de 100, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H_2 condujo a enantioselectividades bajas (Tabla 5).

Tabla 5. Hidrogenación asimétrica usando catalizadores basados en Rh-bisfosfina.[a]

Entrada	Precursor de Rh /ligando	Sustrato	Conv. (%) (HPLC, 254 nm)	Conv. (%) (HPLC, 210 nm)	ee (%)[b] (210 nm)
1	[Rh(COD)(*R*-BINAM-P)]BF_4	**1a**	9	35	< 5
2	[Rh(COD)(R-BINAM-P)]BF_4	**1b**	ND	ND	ND
3	[Rh(COD)(*R*-BINAM-P)]BF_4	**1c**	37	77	< 5
4	[Rh(COD)(*R*-Spiro-P)]BF_4	**1a**	95	98	< 5
5	[Rh(COD)(*R*-Spiro-P)]BF_4	**1b**	> 99	> 99	< 5
6	[Rh(COD)(*R*-Spiro-P)]BF_4	**1c**	> 99	> 99	< 5
7	[Rh(COD)(*R*-Phane-Phos)]BF_4	**1a**	> 99	> 99	< 5
8	[Rh(COD)(*R*-Phane-Phos)]BF_4	**1c**	> 99	> 99	< 5
9	[Rh(COD)$_2$]OTf/(*R*)-MeBoPhoz	**1a**	17	49	40 (S)
10	[Rh(COD)$_2$]OTf/ 4-F-Ph-(*R*)-MeBoPhoz	**1a**	< 5	< 5	< 5
11	[Rh(COD)$_2$]OTf/(*R*)-BnBoPhoz	**1a**	10	33	25 (*S*)
12	[Rh(COD)$_2$]OTf/(*R*)-Spiro-P	**1a**	< 5	< 5	< 5
13	[Rh(COD)$_2$]OTf/(*R*)-H8-BINAM-P	**1a**	30	64	< 5
14	[Rh(COD)$_2$]OTf/(*S*)-PhanePhos	**1a**	> 99	> 99	< 5
15	[Rh(COD)$_2$]OTf/(*R*)-Xyl-PhanePhos	**1a**	> 99	> 99	< 5

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de sustrato, 0,003 mmol de catalizador (o 0,003 mmol de precursor de rodio, 0,0036 mmol de ligando agitado en 1 ml de MeOH a 60 °C durante 0,5 h) (S/C = 100/1), 3 ml de MeOH, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.

Optimización de disolvente, temperatura, presión

Se estudió la reacción que se muestra en el Esquema 3 con el fin de determinar la influencia de disolvente, temperatura, y presión en la hidrogenación asimétrica de 1a catalizada con Ru(R)-Xyl-P-Phos(acac)$_2$.

El estudio mostró que, a S/C de 100 (Tabla 6), MeOH es el disolvente de elección, proporcionando la mayor enantioselectividad (Tabla 6, entradas 1-11). Además, los experimentos de temperatura y presión en MeOH mostraron que la actividad depende tanto de la temperatura (Tabla 6, entradas 1, 12 y 15) como de la presión a bajas temperaturas (Tabla 6, entradas 15 y 16 (baja T) frente a las entradas 1 y 17 (mayor T)). En particular, la enantioselectividad de la reacción no depende de la temperatura ni de la presión (Tabla 6, entradas 1, 15 y 17).

Esquema 3

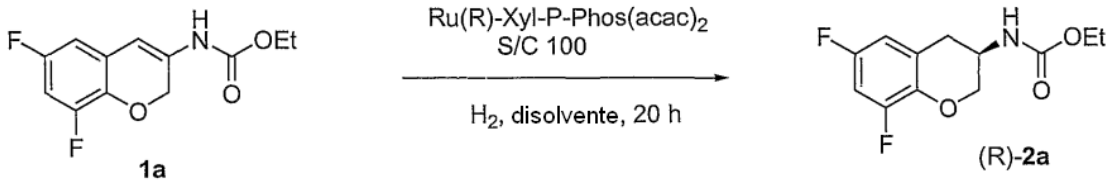


Tabla 6. Influencia de disolvente, temperatura, y presión en la hidrogenación asimétrica de 1a catalizada con Ru(*R*)-Xyl-P-Phos(acac)$_2$.[a]

Entrada	Disolvente	T (°C)	P (bar) [kPa]	Conv. (%) (254 nm)	Conv. (%) (210 nm)	ee (%)[b] (210 nm)
1	MeOH	60	30 [3000]	> 99	> 99	90 (*R*)
2	EtOH	60	30 [3000]	88	97	82 (*R*)
3	^{i}PrOH	60	30 [3000]	21	70	78 (*R*)
4	1-PrOH	60	30 [3000]	50	90	76 (*R*)
5	1-BuOH	60	30 [3000]	32	70	71 (*R*)
6	2-BuOH	60	30 [3000]	20	47	66 (*R*)
7	CF_3CH_2OH	60	30 [3000]	> 99	> 99	56 (*R*)
8	DCM	60	30 [3000]	> 99	> 99	71 (*R*)
9	DCE	60	30 [3000]	65	88	64 *(R)*
10	THF	60	30 [3000]	< 5	< 10	-
11	Tol	60	30 [3000]	> 99	> 99	76 (*R*)
12	MeOH	30	30 [3000]	< 5	< 10	-
13	DCM	30	30 [3000]	17	54	72 (*R*)
14	MeOH/DCM 1/1	30	30 [3000]	11	40	88 (*R*)
15	MeOH	40	30 [3000]	71	92	90 (*R*)
16	MeOH	40	10 [3000]	< 5	13	-
17	MeOH	60	10 [3000]	> 99	> 99	90 (R)

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de 1a, 0,003 mmol de catalizador (S/C = 100/1), 3 ml de disolvente, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h.
b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD-H, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.

Optimización de la concentración

Se realizaron experimentos de optimización de la concentración en la hidrogenación asimétrica catalizada con Ru (véase a continuación el Esquema 4) con una relación sustrato con respecto a catalizador de 500/1. Como se muestra en la Tabla 7, se obtuvo una conversión moderada con S/C de 500 y concentración de sustrato 0,5 M y en presencia de Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$ (entrada 1).

Esquema 4

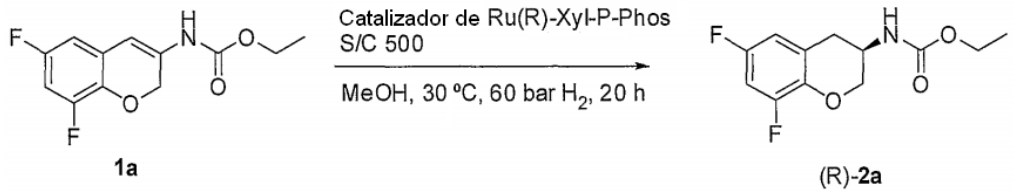


Tabla 7. Optimización de la concentración en la hidrogenación asimétrica de 1a catalizada con Ru.[a]

Entrada	Catalizador	[S] (mmol/ml)	Conv. (%) (254 nm)	Conv. (%) (210 nm)	ee (%)[b] (210 nm)
1	Ru(*R*)-Xyl-P-Phos(acac)$_2$	0,5	21	60	92(R)
2	RuCl$_2$-(*R*)-Xyl-P-Phos-(dmf)$_2$	0,5	13	42	92(R)
3	Ru(*R*)-Xyl-P-Phos(acac)$_2$	1	9	36	91(*R*)
4	RuCl$_2$-(*R*)-Xyl-P-Phos-(dmf)$_2$	1	10	17	88(*R*)

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de 1a, S/C = 500/1, MeOH, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h.
b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD-H, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.

Pureza de sustrato

Se ensayó un sustrato 1a de mayor pureza que el que se usó en el experimento de catálisis con [(bisfosfina)RuLX$_2$] (véase la Tabla 1) en la hidrogenación asimétrica usando una serie de catalizadores basados en Ru-bisfosfina (Tabla 8).

Generalmente, en el caso de aductos de rutenio-dmf, se observó un comportamiento similar al lote previo (Tabla 8, entradas 1 y 3 frente a Tabla 1, entradas 1 y 4). Se observó un ee ligeramente superior en el caso de Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$ (Tabla 8, entradas 8 y 9 frente a Tabla 1, entrada 12). La actividad de los catalizadores basados en Ru-areno fue mayor cuando se usó un material más puro (Tabla 8, entrada 5 frente a Tabla 3a, entrada 7, Tabla 8, entrada 6 frente a Tabla 1, entrada 9). [RuCl(*R*-Tol-BINAP)(p-cimeno)]Cl mostró no sólo un aumento de actividad, sino también una mejora de enantioselectividad (Tabla 8, entrada 7 frente a Tabla 1, entrada 10), mientras que el catalizador de Ru(S-P-Phos)(acac)$_2$ no condujo a ninguna conversión en el producto hidrogenado (Tabla 8, entrada 10 frente a la Tabla 1, entrada 13).

Tabla 8. Hidrogenación asimétrica de **1a** usando catalizadores basados en Ru-bisfosfina.[a]

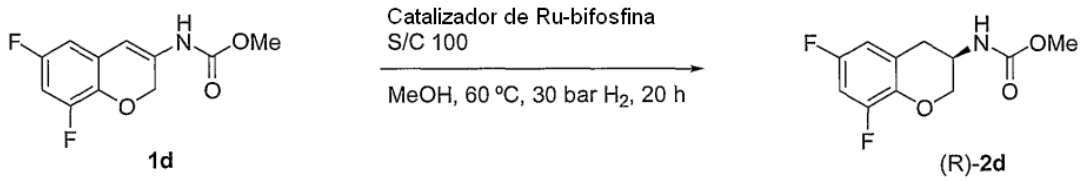
Entrada	Catalizador	Conv. (%) (254 nm)	Conv. (%) (210 nm)	ee (%)[b]
1	RuCl$_2$-(*R*)-P-Phos-(dmf)$_2$	91	98	79 (R)
2	RuCl$_2$-(*R*)-MeBoPhoz-(dmf)$_2$	< 5	< 5	-
3	RuCl$_2$-(*R*)-Xyl-P-Phos-(dmf)$_2$	> 99	> 99	84 (R)
4	[RuCl(*S*)-P-Phos(benceno]Cl	61	89	79 (*S*)
5	[RuCl(*R*)-P-Phos(*p*-cym)]Cl	40	80	79 (*R*)
6	[RuCl(*R*)-Xyl-P-Phos(*p*-cym)]Cl	98	99	89 (R)
7	[RuCl(*R*)-TolBINAP(*p*-cym)]Cl	96	99	92 (R)
8	Ru(*R*)-Xyl-P-Phos(acac)$_2$	93	99	92 (R)
9	Ru(*R*)-Xyl-P-Phos(acac)$_2$	97	99	92 (R)
10	Ru(*S*)-P-Phos(acac)$_2$	< 5	< 5	-

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de 1a, 0,003 mmol de catalizador (S/C = 100/1), 3 ml de MeOH, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H$_2$, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h.
b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD-H, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.

N-carbamato sustituido con metilo

El N-carbamato sustituido con metilo 1d se investigó en una identificación sistemática similar de catalizador de Ru-bisfosfina. Se obtuvo el racemato 2d a través de la hidrogenación de 1d catalizada con Pd/C (Esquema 5 siguiente).

Esquema 5



Los resultados de la Tabla 9 muestran que el sustrato 1d presenta actividad y enantioselectividad similares al sustrato 1a. Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$ no mostró ninguna actividad (Tabla 9, entrada 9). Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, el comportamiento del catalizador podría depender fuertemente del tipo y el nivel de impurezas presentes en el material.

Tabla 9. Hidrogenación asimétrica de 1d usando catalizadores basados en Ru-bisfosfina.[a]

Entrada	Catalizador	Conv. (%) (254 nm)	Conv. (%) (210 nm)	ee (%)[b]
1	Pd al 10 %/C	98	> 99	rac
2	$RuCl_2$-(*R*)-P-Phos-(dmf)$_2$	87	97	80 (*R*)
3	$RuCl_2$-(*R*)-MeBoPhoz-(dmf)$_2$	< 5	< 5	-
4	$RuCl_2$-(*R*)-Xyl-P-Phos-(dmf)$_2$	> 99	> 99	85 (*R*)
5	[RuCl(*S*)-P-Phos(benceno]Cl	83	97	79 (*S*)
6	[RuCl(*R*)-P-Phos(*p*-cym)]Cl	19	54	83 (*R*)
7	[RuCl(*R*)-Xyl-P-Phos(*p*-cym)]Cl	99	99	84 (*R*)
8	[RuCl(*R*)-TolBINAP(*p*-cym)]Cl	95	99	92 (*R*)
9	Ru(*R*)-Xyl-P-Phos(acac)$_2$	< 5	< 5	-
10	Ru(*S*)-P-Phos(acac)$_2$	< 5	< 5	-

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de 1d, 0,003 mmol de catalizador (S/C = 100/1), 3 ml de MeOH, 60 °C, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinaron el ee y las conversiones usando una columna Diacel ChiralPak AD-H, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.
Tiempos de retención: 1d, 10,6 min (99,3 % de pureza química a 254 nm, 96,3 % de pureza química a 210 nm); (R)-2d, 8,5 min; (S)-2d, 9,8 min.

Influencia de aditivos ácidos en la hidrogenación de 1a y 1d catalizada con Ru(R-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$

Se investigó la influencia de los ácidos en la hidrogenación catalizada con Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$. Se observó (Tabla 10) que se obtuvo el producto completamente hidrogenado 2d en presencia de catalizador de Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$ y diferentes ácidos. Dado que las reacciones de ensayo se procesaron con altas cargas de catalizador, no hubo ninguna diferenciación desde el punto de vista de la actividad, mientras que la enantioselectividad no dependió altamente del tipo de ácido usado.

Tabla 10. Hidrogenación asimétrica de 1a y 1d usando Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$ y aditivos ácidos.[a]

Entrada	Ácido	Sustrato	T (°C)	Conv. (%) (254 nm)	Conv. (%) (210 nm)	ee (%)[b]
1	-	**1a**	60	97	99	92 (*R*)
2	HBF_4-Et_2O	**1a**	60	> 99	> 99	93 (*R*)
3	HCl, 1 M en Et_2O	**1a**	60	> 99	> 99	92 (*R*)
4	HCl/H_2O	**1a**	60	85	96[c]	86 (*R*)

5	HBr/H_2O	**1a**	60	80	94[d]	87 (*R*)
6	CF_3SO_3H	**1a**	60	> 99	> 99	93 (*R*)
7	CH_3COOH	**1a**	60	> 99	> 99	92 (*R*)
8	H_3PO_4	**1a**	60	> 99	> 99	93 (*R*)
9	-	**1d**	60	< 5	< 5	-
10	H_3PO_4	**1d**	60	> 99	> 99	93 (*R*)
11	H_3PO_4	**1d**	50	> 99	> 99	92 (*R*)
12	HBF_4-Et_2O	**1d**	50	> 99	> 99	92 (*R*)
13	HCl, 1M en Et_2O	**1d**	50	93	98	87 (*R*)
14	CF_3SO_3H	**1d**	50	> 99	> 99	92 (*R*)
15	CH_3COOH	**1d**	50	90	98	91(*R*)

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de sustrato, 0,003 mmol de catalizador, 0,03 mmol de ácido (S/ácido/C = 100/25/1), 3 ml de MeOH, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD-H, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min. c) 48 % de producto secundario. d) 52 % de producto secundario.

Influencia de la temperatura

El hecho de que la hidrogenación de 1a se pudo realizar a temperaturas inferiores (Tabla 11) en presencia de catalizador de Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$ y H_3PO_4 como aditivo y la independencia de temperatura de enantioselectividad indicó que se podían conseguir cargas de catalizador inferiores. Se eligió H_3PO_4 para realizar la optimización de carga de catalizador, fijando la relación de sustrato con respecto a ácido en 4 a 1.

La hidrogenación asimétrica de ambos sustratos se realizó con altas conversiones con relaciones de sustrato con respecto a catalizador de 1000/1 (Tabla 12). Como se observa en la Tabla 12, el sustrato 1d es ligeramente más reactivo que 1a. Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, se cree que las enantioselectividades ligeramente inferiores observadas en estos experimentos se podrían deber al aumento de la relación de ácido con respecto al catalizador.

Tabla 11. Influencia de la temperatura en la hidrogenación asimétrica de 1a.[a]

Entrada	T (°C)	Conv. (%) (254 nm)	Conv. (%) (210 nm)	ee (%)[b]
1	60	> 99	> 99	93 (*R*)
3	50	> 99	> 99	93 (*R*)
4	40	> 99	> 99	93 (*R*)
5	30	> 99	> 99	93 (*R*)

a) Condiciones de reacción: 0,3 mmol de sustrato 1a, 0,003 mmol de catalizador, 0,03 mmol de ácido (S/ácido/C = 100/25/1), 3 ml de MeOH, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD-H, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.

Tabla 12. Optimización de las condiciones de reacción de la hidrogenación asimétrica de 1a y 1d usando Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$.[a]

Entrada	Sustrato	S/C	H_3PO_4/C	T (°C)	[S] mmol/ml	Conv. (%) (254 nm)	Conv. (%) (210 nm)	ee (%)[b]
1	**1a**	100	25/1	60	0,1	> 99	> 99	93 (*R*)
2	**1a**	750	190/1	60	0,33	82	95	89 (*R*)
3	**1a**	1000	250/1	60	0,5	> 99	> 99	90 (*R*)
4	**1a**	1000	250/1	70	0,5	91	98	89 (*R*)
5	**1d**	100	25/1	60	0,1	> 99	> 99	93 (*R*)

6	**1d**	250	63/1	60	0,1	> 99	> 99	92 (*R*)
7	**1d**	500	125/1	60	0,2	> 99	> 99	89 (*R*)
8	**1d**	750	190/1	60	0,33	> 99	> 99	90 (*R*)
9	**1d**	1000	250/1	60	0,5	> 99	> 99	90 (*R*)
10	**1d**	1000	250/1	70	0,5	> 99	> 99	90 (*R*)
a) Condiciones de reacción: sustrato, catalizador (S/ácido = 4/1), 3 ml de MeOH, 30 bar (3000 kPa) de H_2, tiempo de reacción sin optimizar de 20 h. b) se determinó el ee usando una columna Diacel ChiralPak AD-H, 70 % de MeOH:30 % de IPA, 0,5 ml/min.								

Aumento de enantiopureza

La enantiopureza de los productos se puede mejorar adicionalmente por recristalización

Por ejemplo, se combinaron mezclas de reacción que alcanzaron > 98 % de conversión y > 90 % de ee, y se ensayaron para aumento de enantiopureza mediante recristalización. En un experimento de recristalización, se descubrió que a partir de DCM/Hexano, la enantiopureza del producto (R)-2d pudo aumentar desde un 91 % de ee hasta un 98,7 % de ee. El rendimiento de este experimento de recristalización fue de un 70 %. La evaporación de una solución en MeOH del producto 2a (aprox. 91 % de ee) condujo a un residuo cristalino que se lavó con una mezcla de DCM/Hexano = 1/25. El producto resultante se recuperó con un 75 % de rendimiento y un 93 % de ee, indicando el aumento de enantiopureza del producto 2a.

Las condiciones preferentes de reacción se pueden describir como sigue a continuación: el sustrato 1d (N-carbamato sustituido con metilo) se redujo hasta el producto deseado en > 99 % de conversión y un 90 % de ee en presencia de Ru(*R*-Xyl-P-Phos)(acac)$_2$ y H_3PO_4 con una relación sustrato/ácido/catalizador de 1000/250/1, una concentración de sustrato 0,5 M en metanol, 60 °C y 30 bar (3000 kPa) de H_2 de presión. De forma importante, la enantiopureza del producto resultante de la etapa catalítica pudo aumentar hasta un 98,7 % de ee mediante una recristalización sin optimizar en DCM/hexano.

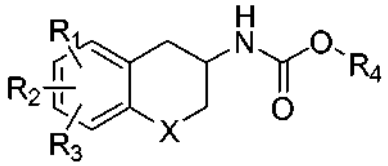
Procedimiento experimental para la síntesis de [(*R*)-Xyl-P-Phos RuCl$_2$ (dmf)$_2$].

Se cargaron [Ru(benceno)Cl$_2$]$_2$ (0,147 mmol, 75 mg) y (*R*)-Xyl-P-Phos (0,32 mmol, 242 mg) en un tubo Schlenk de 25 ml y el tubo se evacuó realizando ciclos de vacío/N_2. Se inyectaron 2 ml de DMF y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de N_2 a 105 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a alto vacío y el sólido de color pardo resultante se usó en la catálisis sin purificación adicional.

Se entenderá que la invención se puede modificar dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

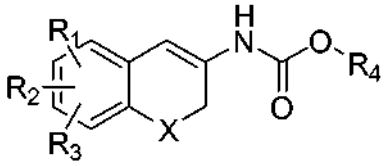
REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar los enantiómeros S o R de un compuesto de fórmula A,



A

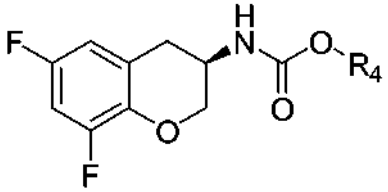
comprendiendo el proceso someter un compuesto de fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador quiral y de una fuente de hidrógeno,



B

en las que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R_4 es alquilo o arilo, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, y en donde al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto A tiene la siguiente fórmula:



3. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R_4 es metilo, etilo o ^{t}Bu, preferentemente metilo.

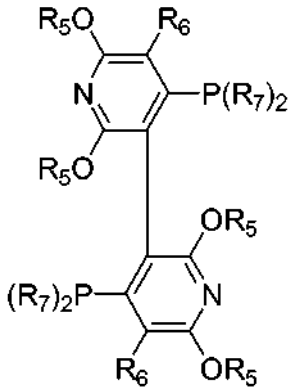
4. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R_4 es bencilo.

5. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el catalizador quiral comprende un complejo de metal de transición que comprende un ligando quiral.

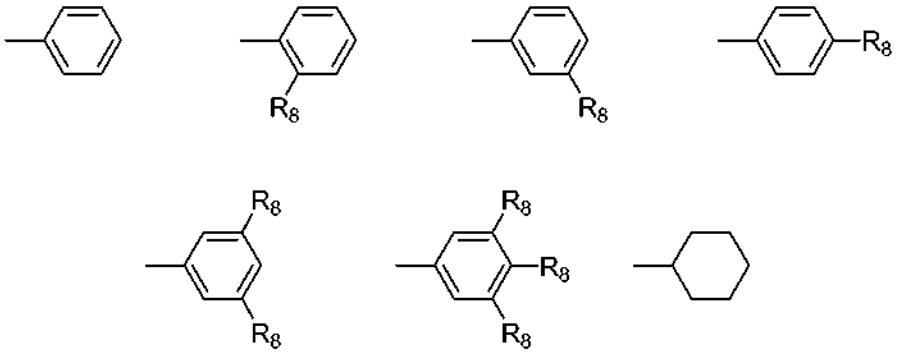
6. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el catalizador tiene la fórmula [(bisfosfina)Ru(areno)X']Y, [(bisfosfina)Ru$(L)_2$] o [(bisfosfina)Ru$(L')_2X'_2$], en donde la bisfosfina es quiral, X' es un ligando monodentado con una sola carga negativa, Y es un anión para equilibrar, L es un ligando bidentado con doble carga negativa y L' es un ligando monodentado no iónico.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la bisfosfina es el enantiómero R o S de BINAP o TolBINAP.

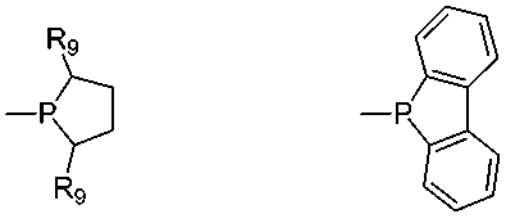
8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la bisfosfina es el enantiómero R o S de un compuesto que tiene la siguiente fórmula



en la que R_5 es hidrógeno o alquilo; R_6 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, hidroxialquilo quiral, amino, mono y di-alquilamino, vinilo o alilo; y R_7 se elige entre los siguientes grupos:



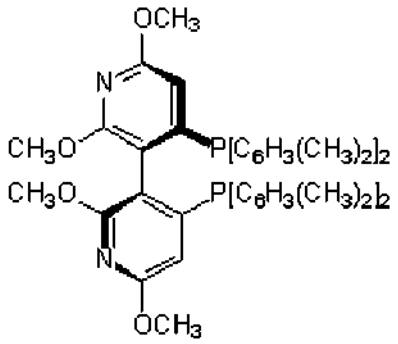
en los que R_8 es alquilo, alcoxi o amino, y, cuando hay más de un grupo R_8, cada R_8 puede ser igual o diferente de los demás; o el grupo $P(R_7)_2$, puede formar un grupo elegido entre los siguientes:



en los que R_9 es alquilo.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la bisfosfina es (S)- o (R)-PPhos.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la bisfosfina es (S)-(-)- o (R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina de la siguiente fórmula



11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la bisfosfina es ((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina).

12. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que X' e Y son cloruro.

13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en el que areno es p-cimeno o benceno.

14. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que L es acac.

15. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en el que L' es dmf.

16. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador tiene la fórmula [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)Ru(acac)$_2$] o [((R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina)RuCl$_2$(dmf)$_2$].

17. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un ácido.

18. Proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el ácido es HBF_4, HCl, HBr, CF_3SO_3H, CH_3COOH o H_3PO_4, preferentemente H_3PO_4.

19. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, en el que el ácido está presente en un disolvente seleccionado entre éter dietílico o agua.

20. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que la relación molar compuesto B/ácido varía de 3,5/1 a 4/1.

21. Proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la relación molar compuesto B/ácido es 4/1.

22. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la relación molar compuesto B/catalizador varía de 100/1 a 1000/1.

23. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado entre un alcohol C_1 a C_6 de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir, un areno o mezclas de los mismos.

24. Proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la presencia de un disolvente se selecciona entre MeOH, EtOH, ^{i}PrOH, 1-PrOH, 1-BuOH, 2-BuOH, CF_3CH_2OH, DCM, DCE, THF, tolueno o una mezcla 1:1 de MeOH y DCM.

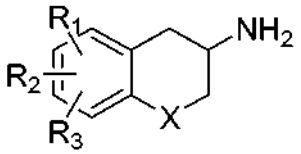
25. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía de 30 °C a 70 °C.

26. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la hidrogenación se lleva a cabo a una presión que varía de 10 bar (1000 kPa) a 30 bar (3000 kPa).

27. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además la recristalización posterior del compuesto de fórmula A.

28. Proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la recristalización se lleva a cabo en DCM/hexano.

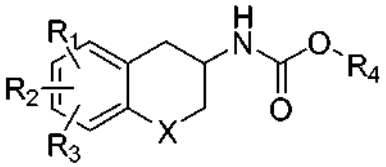
29. Proceso para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C,



C

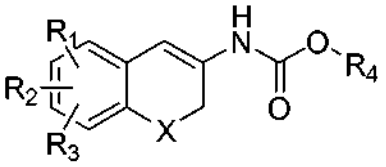
que comprende:

(i) formar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula A mediante un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior,



A

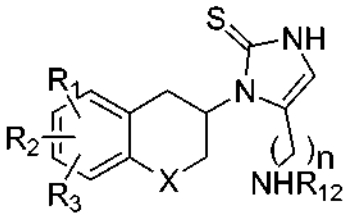
comprendiendo el proceso para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula A someter un compuesto de fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador quiral y una fuente de hidrógeno,



B

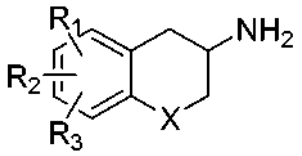
(ii) convertir el enantiómero R o S del compuesto A en el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C, en la que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y en la que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, y en donde al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor.

30. Proceso para formar el enantiómero R o S del compuesto de fórmula E o una sal del mismo:



E

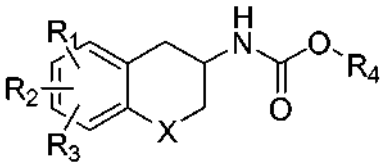
que comprende formar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C de acuerdo con el proceso de la reivindicación 29,



C

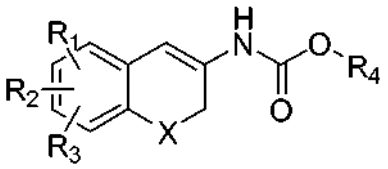
en el que el proceso para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C, comprende:

(i) formar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula A mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28,



A

comprendiendo el proceso para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula A someter un compuesto de fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador quiral y una fuente de hidrógeno,

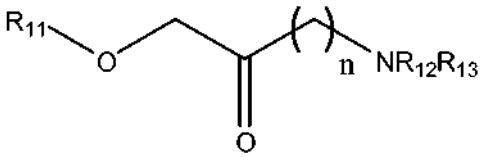


B

(ii) convertir el enantiómero R o S del compuesto A en el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C, en la que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, y en donde al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor, y

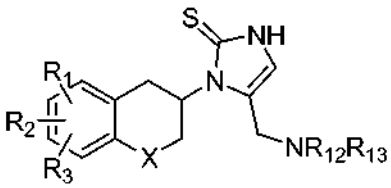
(iii) convertir el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C en el enantiómero R o S del compuesto de fórmula de fórmula E, en la que: n es 1, 2 o 3 y R_{12} es hidrógeno, grupos alquilo o alquilarilo.

31. Proceso de acuerdo con la reivindicación 30, que comprende hacer reaccionar el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula D2

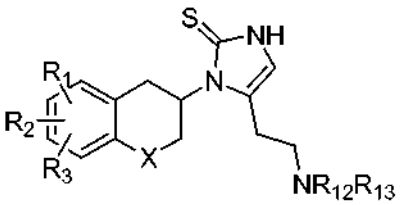


D2

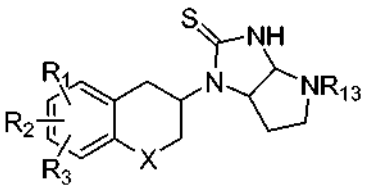
en la que n significa 1, 2 o 3; cuando n es 1 o 2, R_{12} significa hidrógeno, grupos alquilo o alquilarilo; R_{11} significa un grupo protector de hidroxilo y R_{13} representa un grupo protector de amino; cuando n significa 3, R_{11} significa un grupo protector de hidroxilo pero R_{12} y R_{13} tomados en conjunto representan un grupo ftalimido; y con una sal de tiocianato soluble en agua en presencia de un ácido orgánico en un disolvente básicamente inerte, seguido de la desprotección posterior de los productos intermedios F a I:



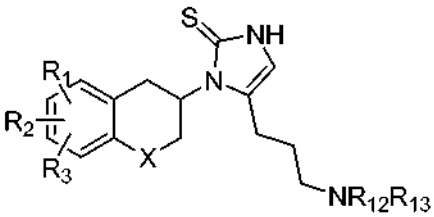
F



G



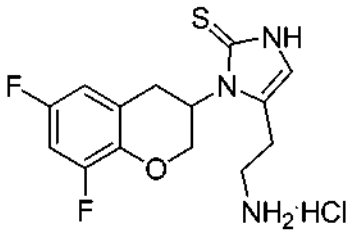
H



I

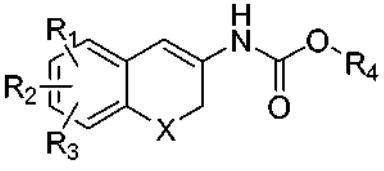
32. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 30 o 31, en el que el compuesto E es (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(R)*-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(R)*-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(R)*-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(S)*-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(R)*-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(R)*-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(R)*-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; *(R)*-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o una sal del mismo.

33. Proceso de acuerdo con la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en el que el compuesto E es el respectivo enantiómero R o S del compuesto de fórmula P:



P

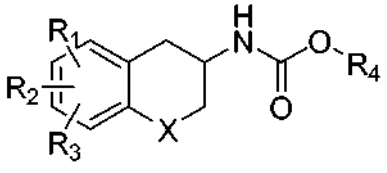
34. El uso de un catalizador quiral que comprende un complejo de metal de transición que comprende un ligando quiral en la hidrogenación asimétrica de un compuesto de fórmula B,



B

en la que X, R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1.

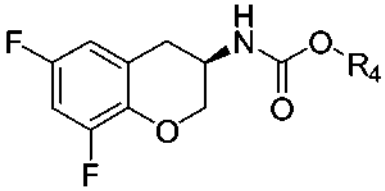
35. El compuesto de fórmula A, estando el compuesto en forma del enantiómero R con ≥ 95 % de pureza, o del enantiómero S con ≥ 95 % de pureza,



A

en la que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R_4 es alquilo o arilo, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, y en donde al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor.

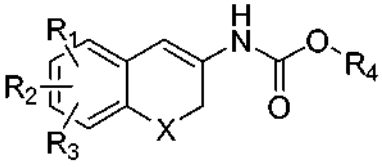
36. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en el que compuesto A tiene la siguiente fórmula:



37. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o la reivindicación 36, en el que R_4 es metilo, etilo o ^{t}Bu, preferentemente metilo.

38. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 35 o 36, en el que R_4 es bencilo.

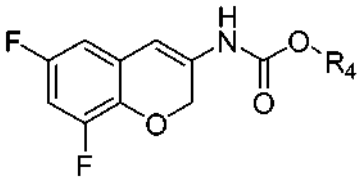
39. Compuesto de fórmula B



B

en la que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R_4 es alquilo o arilo, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, y en donde al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor.

40. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en el que el compuesto B tienen la fórmula:

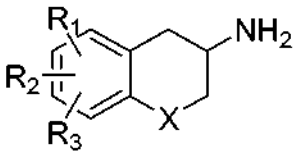


en la que R_4 es alquilo o arilo.

41. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en el que R_4 es metilo, etilo o ^tBu, preferentemente metilo.

42. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 39 o 40, en el que R_4 es bencilo.

43. Sal de L-tartrato del enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C



C

en la que: X es oxígeno; R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, conteniendo de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituido con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, y en el que al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es flúor.