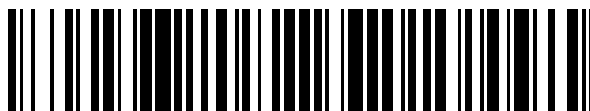


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 579**

51 Int. Cl.:

C07B 53/00 (2006.01)

C07C 227/32 (2006.01)

C07C 229/08 (2006.01)

C07D 333/24 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2003 E 03016551 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 1386901**

54 Título: **Procedimiento de producción de un β -aminoácido ópticamente activo**

30 Prioridad:

30.07.2002 JP 2002222149

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

01.09.2015

73 Titular/es:

**TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION
(100.0%)
37-1, Kamata 5-chome Ohta-ku
Tokyo 144-8721, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUMURA, KAZUHIKO;
ZHANG, XIAOYONG y
SAITO, TAKAO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 544 579 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de un β -aminoácido ópticamente activo

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

- 5 La presente invención se relaciona con un nuevo procedimiento para producir un β -aminoácido ópticamente activo muy importante como intermedio para la producción de medicinas, productos químicos para la agricultura y sustancias fisiológicamente activas, y muy útil, por ejemplo, como intermedio para la síntesis de antibióticos.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 Hasta ahora se conocen diversos procedimientos para preparar β -aminoácidos ópticamente activos; por ejemplo, 1) el procedimiento en el que se prepara en primer lugar el correspondiente β -aminoácido racémico, seguido de la resolución óptica del producto usando una enzima o un agente de resolución ópticamente activo, o 2) el procedimiento mediante síntesis asimétrica, y similares.

- 15 Ejemplos del procedimiento 1) incluyen la técnica en la que se usa una enzima para la resolución óptica del racemato, concretamente, por ejemplo, aquella en la que se usa la penicilina acilasa para hidrolizar selectivamente uno de los isómeros ópticos del derivado N-fenilacetilo de un β -aminoácido (Synlett, 1993, 339). Y ejemplos conocidos del procedimiento 2) incluyen las técnicas descritas, por ejemplo, en "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids", editado por Eusebio Juaristi, Wiley-VCH, Nueva York.

- 20 Sin embargo, una técnica que usa el procedimiento 1), en la que se usa un agente de resolución ópticamente activo para la resolución óptica del racemato, requiere más de un equivalente molar del agente de resolución con respecto al β -aminoácido que se ha de resolver y, además, operaciones problemáticas tales como la cristalización, la separación, y la purificación para obtener un β -aminoácido ópticamente activo. Y una técnica que usa el procedimiento 1), en la que se usa una enzima para resolver un racemato, presenta inconvenientes en cuanto al sustrato al cual se puede aplicar el procedimiento y la configuración absoluta de los β -aminoácidos producto que está limitada a los específicos, si bien la técnica da β -aminoácidos de purzas ópticas relativamente elevadas.

- 25 El procedimiento 2), que adopta la técnica de la síntesis asimétrica, presenta el problema de requerir un compuesto ópticamente activo caro como reactante en una cantidad mayor que la estequiométrica con respecto al racemato que se ha de resolver. Como soluciones a estos problemas, se conocen diversos procedimientos para preparar β -aminoácidos mediante síntesis asimétrica catalítica.

- 30 Ejemplos de la síntesis asimétrica catalítica conocida incluyen (1) la adición asimétrica de silil-enol-éteres a iminas usando un catalizador de ácido de Lewis de zirconio ópticamente activo (Chemistry Today (GENDAI KAGAKU), 2000, 348, 34); (2) la hidrogenación asimétrica catalítica de ésteres β -acilamino- α,β -insaturados (WO 99/59721), Tetrahedron: Asymmetry 1991, 2, 543, Tetrahedron Lett., 19, 1119 (1978) y J. Am. Chem. Soc., 124, 4952 (2002).

El documento WO 02/40491 desvela la hidrogenación asimétrica de una enamida protegida mediante un grupo acetilo usando un complejo de rutenio en el que un ligando quirral es el BINAPO 3,3'-sustituido.

- 35 Asimismo, Heller y col. (J. Org. Chem. 2001, 66, 6816 - 6817) desvela la hidrogenación asimétrica de una enamida protegida mediante un grupo acetilo usando un complejo en el que el ligando quirral es DuPHOS.

- 40 El documento JP 06271520 desvela un procedimiento para producir un β -aminoácido ópticamente activo, que comprende la hidrogenación asimétrica del ácido (Z)-3-N-acilamino-alkil-3-sustitido acrílico con un complejo de rutenio-fosfina como catalizador para dar un ácido 3-N-acilamino-alkil-3-sustitido propiónico ópticamente activo que, posteriormente, se desacila.

- 45 Sin embargo, todas las síntesis asimétricas catalíticas mencionadas anteriormente requieren la protección del átomo de nitrógeno en el compuesto ópticamente activo con un sustituyente o un grupo protector que induce la asimetría apropiada, si bien la cantidad de compuesto ópticamente activo requerida para llevar a cabo la síntesis asimétrica catalítica es pequeña. Asimismo, los productos obtenidos mediante las síntesis asimétricas catalíticas todavía tienen los grupos protectores sobre los átomos de nitrógeno y son necesarios procedimientos para la desprotección y similares para obtener los β -aminoácidos ópticamente activos deseados. Esto puede causar otro problema al desproteger en condiciones en las que se elimina solamente el grupo protector.

- 50 La hidrogenación asimétrica catalítica del procedimiento (2) anteriormente mencionada requiere la introducción de un grupo protector, tal como un grupo acilo y similares, en el grupo amino del compuesto de partida y, además, en la etapa de introducción del grupo protector, tal como un grupo acilo, en los ésteres β -amino- α,β -insaturados de partida, se ha de producir selectivamente el isómero E o el isómero Z, o tras la introducción de un grupo acilo, se ha de purificar el éster β -acilamino- α,β -insaturado obtenido.

Asimismo, los β -aminoácidos ópticamente activos obtenidos mediante la hidrogenación asimétrica catalítica de ésteres β -acilamino- α,β -insaturados están todavía en forma protegida en el grupo amino con, por ejemplo, un grupo acilo. Por tanto, el grupo acilo se ha de retirar en condiciones en las que, por ejemplo, el grupo éster no se hidrolice. Estos son problemas de los procedimientos conocidos.

- 5 Así pues, se ha deseado fervientemente desarrollar un procedimiento catalítico altamente eficaz y de aplicación general para la producción de un β -aminoácido ópticamente activo, que no requiera un procedimiento problemático tal como la introducción de un grupo protector en el compuesto de partida y la desprotección del grupo protector para obtener el β -aminoácido ópticamente activo objetivo,.

10 El documento JP-A-H10-231286 desvela un procedimiento para producir derivados éster del ácido 2-fenil-2-(2'-piperidinil)acético mediante la hidrogenación asimétrica catalítica de derivados del ácido 2-fenil-2-(2'-piperidinilideno)acético que tienen un grupo amino secundario.

15 Sin embargo, los materiales de partida, los derivados éster del ácido 2-fenil-2-(2'-piperidinilideno)acético anteriormente mencionados, tienen cada uno un grupo amino secundario que está formando también una estructura cíclica. No se conoce aún ningún procedimiento para obtener los β -aminoácidos ópticamente activos con purezas ópticas elevadas mediante la hidrogenación asimétrica catalítica de ésteres β -amino- α,β -insaturados que tienen un grupo amino primario, concretamente, un grupo amino que no tienen sustituyentes en el átomo de nitrógeno.

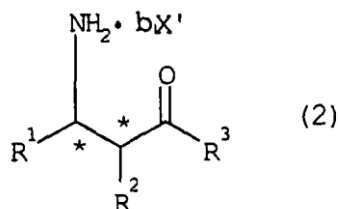
Sumario de la invención

20 La presente invención ha resuelto con esfuerzo resolver los problemas indicados anteriormente, y proporciona un procedimiento eficaz para producir un β -aminoácido ópticamente activo, útil como material intermedio para la producción de medicinas, productos químicos para la agricultura y sustancias fisiológicamente activas, mediante una síntesis asimétrica catalítica que no requiere procedimientos adicionales tales como la introducción y retirada del grupo protector y similares, y, por tanto, es de alto rendimiento y da un elevado exceso enantiomérico.

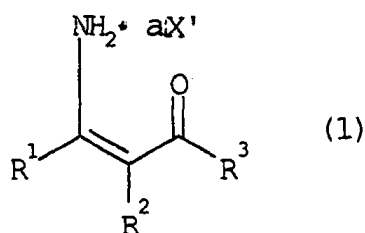
25 Los presentes inventores han efectuado un estudio intensivo sobre la síntesis asimétrica catalítica de β -aminoácidos ópticamente activos y han descubierto que los β -aminoácidos objetivo se pueden obtener en un proceso corto y con alta eficacia y exceso enantiomérico sometiendo enaminas no sustituidas en el átomo de N a una hidrogenación asimétrica, y han completado la presente invención.

Concretamente, la presente invención comprende:

- 1) un procedimiento para producir un β -aminoácido ópticamente activo de fórmula (2),



30 en el que b es 0 o 1; el símbolo * indica que el átomo de carbono es un carbono quiral; R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo sustituido, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico alifático sustituido, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico aromático sustituido, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo ariloxi o un grupo ariloxi sustituido; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo sustituido, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico alifático sustituido, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico aromático sustituido, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo ariloxi, un grupo ariloxi sustituido, un grupo alquiloxycarbonilo o un grupo aralquiloxycarbonilo; R^3 es un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo ariloxi, un grupo ariloxi sustituido, un grupo amino o un grupo amino sustituido, X' es un ácido, y R^1 y R^2 o R^2 y R^3 pueden estar combinados conjuntamente para formar un anillo con la condición de que R^1 y R^2 no sean un átomo de hidrógeno simultáneamente, que comprende someter una enamina de fórmula (1),



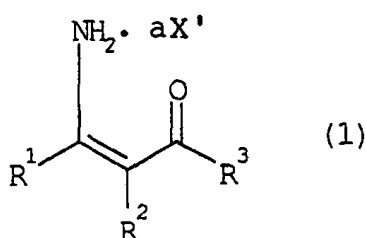
en la que R^1 , R^2 , R^3 y X' tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, y a es 0 o 1, a una hidrogenación asimétrica, en el que la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de un catalizador para la hidrogenación asimétrica, siendo el catalizador para la hidrogenación asimétrica un complejo de un metal de transición, siendo el complejo de un metal de transición un complejo de un metal que pertenece al grupo ocho de la tabla periódica y un ligando quiral, siendo el ligando quiral un ligando de fosfina quiral, y si $a = 0$, la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de un ácido o de un alcohol alifático que contiene flúor.

2) el procedimiento tal y como se describe en 1), en el que la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de un ácido,

3) el procedimiento tal y como se describe en 1), en el que la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de un alcohol alifático que contiene flúor.

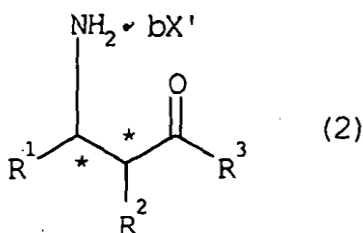
Descripción detallada de la invención

Una enamina que se puede usar en la presente invención se representa mediante la siguiente fórmula (1) (en adelante en el presente documento se puede denominar "la enamina")



(en la que, R^1 , R^2 , R^3 , X' , y a tienen los mismos significados que los indicados anteriormente).

Un β -aminoácido ópticamente activo que se puede obtener mediante el procedimiento de la presente invención se puede representar mediante la siguiente fórmula (2) (en adelante en el presente documento se puede denominar "el β -aminoácido ópticamente activo")



(en el que, R^1 , R^2 , R^3 , X' , b y el símbolo * tienen los mismos significados que los indicados anteriormente).

A este respecto, en la fórmula (2), cuando R^1 o R^2 son átomos de hidrógeno, el átomo de carbono al que R^1 o R^2 se unen no es un carbono quiral. R^1 y R^2 no son un átomo de hidrógeno simultáneamente.

Lo que sigue es la explicación detallada de los grupos representados por R^1 , R^2 y R^3 en las fórmulas (1) y (2).

Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado con de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo n-propilo, el grupo 2-propilo, el grupo n-butilo, el grupo 2-butilo, el grupo isobutilo, el grupo terc-butilo, el grupo n-pentilo, el grupo 2-pentilo, el grupo terc-pentilo, el grupo 2-metilbutilo, el grupo 3-metilbutilo, el grupo 2,2-dimetilpropilo, el grupo n-hexilo, el grupo 2-hexilo, el grupo 3-hexilo, el grupo terc-hexilo, el grupo 2-metilpentilo, el grupo 3-metil-pentilo, el grupo 4-metilpentilo y el grupo 5-metilpentilo.

Un grupo cicloalquilo incluye, por ejemplo, un grupo cicloalquilo con de 3 a 7 átomos de carbono, y ejemplos específicos del grupo cicloalquilo incluyen el grupo ciclopropilo, el grupo ciclobutilo, el grupo ciclopentilo, el grupo

ciclohexilo, el grupo cicloheptilo, el grupo 2-metilciclopentilo, el grupo 3-metilciclopentilo, el grupo cicloheptilo, el grupo 2-metilciclohexilo, el grupo 3-metilciclohexilo y el grupo 4-metilciclohexilo.

5 Un grupo aralquilo incluye un grupo aralquilo con de 7 a 12 átomos de carbono, y ejemplos específicos del grupo aralquilo incluyen el grupo bencilo, el grupo 2-feniletilo, el grupo 1-fenilpropilo, el grupo 2-fenilpropilo, el grupo 3-fenilpropilo, el grupo 1-fenilbutilo, el grupo 2-fenilbutilo, el grupo 3-fenilbutilo, el grupo 4-fenilbutilo, el grupo 1-fenilpentilo, el grupo 2-fenilpentilo, el grupo 3-fenilpentilo, el grupo 4-fenilpentilo, el grupo 5-fenilpentilo, el grupo 1-fenilhexilo, el grupo 2-fenilhexilo, el grupo 3-fenilhexilo, el grupo 4-fenilhexilo, el grupo 5-fenilhexilo y el grupo 6-fenilhexilo.

10 Un grupo arilo incluye, por ejemplo, un grupo arilo con de 6 a 14 átomos de carbono, y ejemplos específicos del grupo arilo incluyen el grupo fenilo, el grupo naftilo y el grupo antrano.

15 Un grupo heterocíclico alifático preferentemente incluye, por ejemplo, un grupo heterocíclico alifático con cinco o seis miembros que puede contener de 1 a 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares. Ejemplos específicos de tal grupo heterocíclico alifático incluyen el grupo pirrolidil-2-ona, el grupo piperidino, el grupo piperadino, el grupo morfolino, el grupo tetrahidrofurilo y el grupo tetrahidropirano.

20 Un grupo heterocíclico aromático preferentemente incluye, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros monocíclico o policíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares. Ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo piridilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo furfurilo, un grupo pirano, un grupo furilo, un grupo benzofurilo y un grupo tienilo.

25 Un grupo alcoxi incluye uno lineal, ramificado o cíclico con de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo alcoxi incluyen el grupo metoxi, el grupo etoxi, el grupo n-propoxi, el grupo 2-propoxi, el grupo n-butoxi, el grupo 2-butoxi, el grupo isobutoxi, el grupo terc-butoxi, el grupo n-pentiloxi, el grupo 2-metilbutoxi, el grupo 3-metilbutoxi, el grupo 2,2-dimetilpropiloxi, el grupo n-hexiloxi, el grupo 2-metilpentiloxi, el grupo 3-metilpentiloxi, el grupo 4-metilpentiloxi, el grupo 5-metilpentiloxi y el grupo ciclohexiloxi.

30 Un grupo aralquiloxi incluye uno con de 7 a 12 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo aralquiloxi incluyen el grupo benciloxi, el grupo 2-feniletoxi, el grupo 1-fenilpropoxi, el grupo 2-fenilpropoxi, el grupo 3-fenilpropoxi, el grupo 1-fenilbutoxi, el grupo 2-fenilbutoxi, el grupo 3-fenilbutoxi, el grupo 4-fenilbutoxi, el grupo 1-fenilpentiloxi, el grupo 2-fenilpentiloxi, el grupo 3-fenilpentiloxi, el grupo 4-fenilpentiloxi, el grupo 5-fenilpentiloxi, el grupo 1-fenilhexiloxi, el grupo 2-fenilhexiloxi, el grupo 3-fenilhexiloxi, el grupo 4-fenilhexiloxi, el grupo 5-fenilhexiloxi y el grupo 6-fenilhexiloxi.

Un grupo ariloxi incluye uno con de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo ariloxi incluyen el grupo feniloxi, el grupo naftiloxi y el grupo antriloxi.

35 Un grupo alquilocarbonilo incluye los lineales y ramificados con de 2 a 7 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo alquilocarbonilo incluyen el grupo metoxicarbonilo, el grupo etoxicarbonilo, el grupo propoxicarbonilo, el grupo butoxicarbonilo, el grupo terc-butoxicarbonilo, el grupo pentiloxicarbonilo, el grupo hexiloxicarbonilo y el grupo heptiloxicarbonilo.

Un grupo aralquilocarbonilo incluye los que tienen de 8 a 12 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo aralquilocarbonilo incluyen el grupo benciloxicarbonilo y el grupo feniletoxicarbonilo.

40 Un grupo alquilo sustituido incluye un grupo alquilo en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo amino protegido o similares.

45 Un grupo cicloalquilo sustituido incluye el grupo cicloalquilo indicado anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo cicloalquilo anteriormente mencionado está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo amino protegido o similares.

Un grupo aralquilo sustituido incluye el grupo aralquilo indicado anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino sustituido con alquilo o similares.

50 Un grupo arilo sustituido incluye el grupo arilo indicado anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo amino sustituido con alquilo, o un grupo arilo, en el que dos átomos de hidrógeno adyacentes en el anillo arilo están sustituidos por un grupo tal como un grupo alquilendioxi o similares.

- Un grupo heterocíclico alifático sustituido incluye el grupo heterocíclico alifático, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o similares.
- 5 Un grupo heterocíclico aromático sustituido incluye el grupo heterocíclico aromático, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o similares.
- Un grupo alcoxi sustituido incluye el grupo alcoxi, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo amino protegido o similares.
- 10 Un grupo aralquiloxi sustituido incluye el grupo aralquiloxi, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo amino sustituido con alquilo o similares.
- 15 Un grupo ariloxi sustituido incluye el grupo ariloxi indicado anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo tal como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino, y un grupo amino sustituido con alquilo, o un grupo arilo, en el que dos átomos de hidrógeno adyacentes en el anillo arilo están sustituidos por un sustituyente tal como un grupo alquilendioxi o similares.
- 20 Un grupo amino sustituido incluye el grupo amino o el grupo amino cíclico en el que uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino están sustituidos por uno o dos grupos tales como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo protector o similares.
- Lo que sigue es la explicación sobre el grupo sustituyente en cada uno de los grupos sustituidos, concretamente los grupos alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heterocíclico alifático, heterocíclico aromático, alcoxi, aralquiloxi, ariloxi y amino sustituidos.
- 25 Los términos del grupo alquilo, el grupo cicloalquilo y el grupo alcoxi tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente.
- El átomo de halógeno incluye, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.
- Un grupo alquilendioxi puede tener de 1 a 3 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, un grupo trimetilendioxi y un grupo propilendioxi.
- 30 Un grupo alquilo halogenado puede ser el formado mediante la halogenación (por ejemplo, la fluoración, la clorinación, la bromación y la yodación, y similares) del grupo alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono anteriormente mencionado. Ejemplos específicos de tal grupo alquilo halogenado incluyen el grupo clorometilo, el grupo bromometilo, el grupo trifluorometilo, el grupo 2-cloroetilo, el grupo 3-cloropropilo, el grupo 3-bromopropilo, el grupo 3,3,3-trifluoropropilo.
- 35 Un grupo amino sustituido con alquilo incluye el grupo amino en el que uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino están sustituidos por uno o dos grupos alquilo y/o grupos cicloalquilo anteriormente mencionados. Ejemplos específicos de tal grupo amino sustituido con alquilo incluyen un grupo amino monosustituido tal como un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo butilamino, un grupo pentilamino, un grupo hexilamino y similares, y un grupo amino disustituido tal como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo dihexilamino y similares.
- 40 Como grupo protector es posible emplear cualquier grupo que se puede usar como grupo protector para un grupo amino. El grupo protector de amino incluye, por ejemplo, los descritos como grupos protectores de amino en "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.)". Ejemplos específicos de tal grupo protector de amino incluyen un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo acilo, un grupo alquiloxicarbonilo y similares.
- 45 Los términos de un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo y un grupo aralquilo tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente. Un grupo acilo puede ser derivado de un ácido carboxílico y puede ser lineal, ramificado o cíclico con de 2 a 7 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo acilo incluyen el grupo acetilo, el grupo propionilo, el grupo butirilo, el grupo pentanoilo, el grupo hexanoilo y el grupo benzoilo. Ejemplos del grupo alquiloxicarbonilo incluyen el grupo terc-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo y similares.
- 50 Un grupo amino con un grupo protector es un grupo amino protegido con el grupo protector anteriormente mencionado. Ejemplos específicos de tal grupo amino que lleva el grupo protector incluyen el grupo acetilamino, el grupo benzoilamino, el grupo terc-butoxicarbonilamino, el grupo benciloxicarbonilamino y similares.

5 Como grupo amino cíclico, se ilustra mediante un grupo amino cíclico formado por un átomo de nitrógeno y una cadena de alquileo, tal como butileno, pentileno o un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCO-, estando unido el miembro o la cadena de alquileo al átomo de nitrógeno. El grupo amino cíclico se ilustra concretamente mediante el grupo morfolino, el grupo piperidino y el 1,3-oxazolin-2-on-1-ilo.

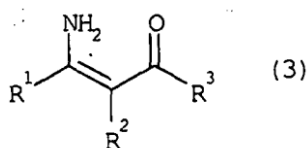
En los casos en los que R¹ y R² se combinan para formar un anillo, el anillo formado puede ser un anillo monocíclico o un anillo policíclico, preferentemente un anillo de cinco o seis miembros. Igualmente, en los casos en los que R² y R³ se combinan para formar un anillo, el anillo formado puede ser monocíclico o policíclico, preferentemente un anillo de cinco o seis miembros.

10 Ejemplos del ácido representado por X' en las fórmulas (1) y (2) incluyen un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis.

Ejemplos del ácido inorgánico incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, y los del ácido orgánico incluyen, por ejemplo, ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido valérico, el ácido hexanoico, el ácido cítrico, el ácido cloroacético, el ácido dicloroacético, el ácido tricloroacético, el ácido trifluoroacético, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido malónico, el ácido ftálico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido glicólico y ácidos sulfónicos tales como el ácido metanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trifluorometanosulfónico y similares. Cada uno de estos ácidos se puede usar por separado, o dos o más de los mismos se pueden usar en combinación. Entre estos ácidos, se usan más preferentemente el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido cloroacético y el ácido metanosulfónico.

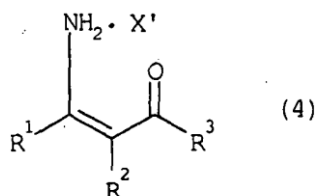
En la fórmula (1), a es 0 o 1.

Cuando a = 0, la enamina de fórmula (1) anterior se representa mediante la fórmula (3),



en la que R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente.

25 Cuando a = 1, la enamina de fórmula (1) anterior es una sal ácida de enamina representada mediante la fórmula (4),



en la que R¹, R², R³ y X' tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente.

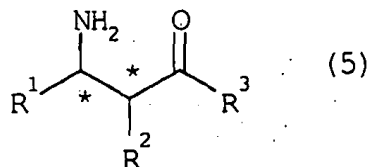
Entre las enaminas que se pueden usar en la presente invención, y se pueden representar mediante la fórmula (1), se usan preferentemente derivados de ácidos carboxílicos β-amino-α,β-insaturados. Ejemplos específicos de tales derivados de ácidos carboxílicos β-amino-α,β-insaturados incluyen, por ejemplo, los compuestos que siguen:

- 3-amino-3-fenilacrilato de metilo,
- 3-amino-3-fenilacrilato de etilo,
- 3-amino-3-fenilacrilato de propilo,
- 3-amino-3-fenilacrilato de isopropilo,
- 35 3-amino-3-(4-bromofenil)acrilato de etilo,
- metanosulfonato de 3-amino-3-fenilacrilato de etilo,
- 3-amino-3-tiofen-2-il-acrilato de metilo,
- 2-amino-1-ciclopentenocarboxilato de metilo,
- 2-amino-1-ciclohexenocarboxilato de etilo,
- 40 3-amino-2-metilcrotonato de etilo y
- 4-benciloxi-3-amino-2-butenato de etilo.

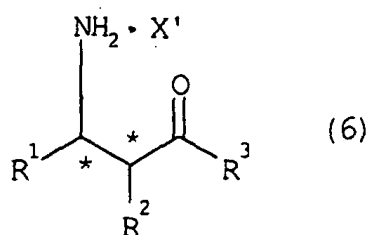
Como enamina de fórmula (1), se puede usar una enamina disponible en el mercado o preparada de modo apropiado.

En la fórmula (2), b es 0 o 1.

Cuando b = 0, el β-aminoácido ópticamente activo de fórmula (2) anterior es un β-aminoácido ópticamente activo de fórmula (5) en la que R¹, R², R³ y el símbolo * tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente



- 5 Cuando b = 1, el β-aminoácido ópticamente activo de fórmula (2) anterior es una sal ácida ópticamente activa del β-aminoácido representada mediante la fórmula (6),



en la que R¹, R², R³, X' y el símbolo * tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente.

- 10 A este respecto, en las fórmulas (5) y (6) anteriores, cuando R¹ o R² son átomos de hidrógeno, el átomo de carbono al que R¹ o R² se unen no es un carbono quiral. R¹ y R² no son un átomo de hidrógeno simultáneamente.

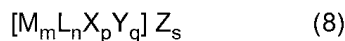
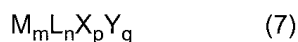
Ejemplos específicos del β-aminoácido de fórmula (2) obtenible mediante el procedimiento de producción de la presente invención incluyen, por ejemplo, los que siguen:

- 15 (S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo,
 (R)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo,
 (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo,
 (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo,
 metanosulfonato de (R)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo,
 metanosulfonato de (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo, (S)-3-amino-3-fenilpropionato de isopropilo,
 20 (R)-3-amino-3-fenilpropionato de isopropilo,
 (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo,
 (S)-3-aminobutanoato de metilo,
 metanosulfonato de (R)-3-aminobutanoato de metilo,
 (-)-cis-2-aminociclopentanocarboxilato de metilo y
 metanosulfonato de (-)-cis-2-aminociclopentanocarboxilato de metilo.

- 25 En el procedimiento de producción de la presente invención, la hidrogenación asimétrica de la enamina de fórmula (1) se lleva a cabo en presencia de los catalizadores para la hidrogenación asimétrica para dar el β-aminoácido ópticamente activo de fórmula (2) anterior con alta eficacia y exceso enantiomérico.

Como catalizador para la hidrogenación asimétrica, se usa un complejo de un metal de transición de los metales del grupo VIII de la tabla periódica.

- 30 Ejemplos del complejo de un metal de transición incluyen, por ejemplo, los compuestos de fórmula (7) o (8) que siguen,



- 35 en los que M es un metal de transición del grupo VIII, L es un ligando quiral, X es un átomo de halógeno, un grupo carboxilato, un grupo alilo, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, Y es un ligando, Z es un anión, y m, n, p, q, y s significan un número entero de 0 a 5.

Ejemplos de los metales de transición del grupo VIII de la tabla periódica representados mediante la M en las fórmulas (7) y (8) incluyen, igualmente o diferentemente, rutenio (Ru), rodio (Rh), iridio (Ir), paladio (Pd) y níquel (Ni).

El ligando quiral representado mediante la L puede ser, igualmente o diferentemente, un ligando monodentado o bidentado. El ligando quiral es un ligando fosfina ópticamente activo y, más preferente, es un ligando fosfina bidentado ópticamente activo.

Ejemplos específicos del ligando quiral incluyen: ciclohexilanisilmetilfosfina (CAMP),

- 1,2-bis(anisilfenilfosfino)etano (DIPAMP),
- 1,2-bis(alquilmetilfosfino)etano (BisP*),
- 2,3-bis(difenilfosfino)butano (CHIRAPHOS),
- 1,2-bis(difenilfosfino)propano (PROPHOS),
- 2,3-bis(difenilfosfino)-5-norborneno (NORPHOS),
- 2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (DIOP),
- 1-ciclohexil-1,2-bis(difenilfosfino)etano (CYCPHOS),
- 1-sustituida-3,4-bis(difenilfosfino)pirrolidina (DEGPHOS),
- 2,4-bis(difenilfosfino)pentano (SKEWPHOS),
- 1,2-bis(fosfolano sustituido)benceno (DuPHOS),
- 1,2-bis(fosfolano sustituido)etano (BPE),
- 1-(fosfolano sustituido)-2-(difenilfosfino)benceno (UCAP-Ph),
- 1-(bis(3,5-dimetilfenil)fosfino)-2-(fosfolano sustituido)benceno (UCAP-DM),
- 1-(fosfolano sustituido)-2-(bis(3,5-di(t-butil)-4-metoxifenil)fosfino)benceno (UCAP-DTBM),
- 1-(fosfolano sustituido)-2-(di-naftalen-1-il-fosfino)benceno (UCAP-(1-Nap))
- 1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina (BPPFA),
- alcohol 1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etílico (BPPFOH),
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-d ciclopentano (BICP),
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP),
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-1',1'-(5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidrobinaftilo) (H₈-BINAP),
- 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (TOL-BINAP),
- 2,2'-bis(di(3,5-dimetilfenil)fosfino)-1,1'-binaftilo (DM-BINAP),
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo (BICHEP),
- ((5,6), (5',6'))-bis(metilendioxi)bifenil-2,2'-diil(bisdifenilfosfina) (SEGPPOS),
- ((5,6), (5',6'))-bis(metilendioxi)bifenil-2,2'-diil(bis(3,5-dimetilfenil)fosfina) (DM-SEG PHOS),
- ((5,6), (5',6'))-bis(metilendioxi)bifenil-2,2'-diil(bis(3,5-di(terc-butil)-4-metoxifenil)fosfina) (DTBM- SEGPPOS).

Los ligandos representados mediante la Y son, igualmente o diferentemente, ligandos neutros tales como compuestos aromáticos y compuestos olefinicos y similares. Ejemplos del compuesto aromático incluyen el benceno, el p-cimeno, el 1,3,5-trimetilbenceno (mesitileno) y el hexametilbenceno. Ejemplos del compuesto olefínico incluyen el etileno, el 1,5-ciclooctadieno, el ciclopentadieno, y el norbornadieno; y ejemplos de otros ligandos neutros incluyen la N,N-dimetilformamida (DMF), el acetonitrilo, el benzonitrilo, la acetona y el cloroformo.

El átomo de halógeno representado mediante la X incluye un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En la fórmula (8), Z representa un anión. Ejemplos del anión Z incluyen BF₄, ClO₄, OTf, PF₆, SbF₆, BPh₄, Cl, Br, I, I₃ y sulfonato, en el que Tf significa el grupo triflato (SO₂CF₃).

Lo que sigue es la explicación detallada de los modos preferentes de los complejos de metales de transición anteriormente mencionados.

(1) Fórmula (7),



1) Cuando M es Ir o Rh, X es Cl, Br o I, y cuando L es un ligando monodentado, m = p = 2, n = 4 y q = 0; y cuando L es un ligando bidentado, m = n = p = 2 y q = 0.

2) Cuando M es Ru, (i) X es Cl, Br, o I, y Y es un grupo trialkilamino, y cuando L es un ligando monodentado, m = 2, n = p = 4 y q = 1; y cuando L es un ligando bidentado, m = n = 2, p = 4 y q = 1

(ii) X es Cl, Br o I, y Y es un grupo piridilo o un grupo piridilo sustituido en el anillo, y cuando L es un ligando monodentado, m = 1, n = p = 2 y q = 2; y cuando L es un ligando bidentado, m = n = 1, p = 2 y q = 2, y

(iii) X es un grupo carboxilato, y cuando L es un ligando monodentado, m = 1, n = p = 2, y q = 0; y cuando L es un ligando bidentado, m = n = 1, p = 2, y q = 0, y

(iv) X es Cl, Br o I, y cuando L es un ligando monodentado, m = p = 2, n = 4 y q = 0; y cuando L es un

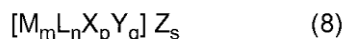
ligando bidentado, $m = n = p = 2$ y $q = 0$.

3) Cuando M es Pd, (i) X es Cl, o I, y cuando L es un ligando monodentado, $m = 1, n = 2, p = 2$ y $q = 0$; y cuando L es un ligando bidentado, $m = n = 1, p = 2$ y $q = 0$.

5 (ii) X es un grupo alilo, y cuando L es un ligando monodentado, $m = p = 2, n = 4$ y $q = 0$; y cuando L es un ligando bidentado, $m = n = p = 2$ y $q = 0$.

4) Cuando M es Ni, X es Cl, Br o I, y cuando L es un ligando monodentado, $m = 1, n = 2, p = 2$ y $q = 0$; y cuando L es un ligando bidentado, $m = n = 1, p = 2$ y $q = 0$.

(2) Fórmula (8),



10 1) Cuando M es Ir o Rh, X es 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, Z es $BF_4, ClO_4, OTf, PF_6, SbF_6$ o BPh_4 , $m = n = p = s = 1$ y $q = 0$, o $m = s = 1, n = 2$ y $p = q = 0$.

2) Cuando M es Ru, (i) X es Cl, Br o I, Y es un ligando neutro tal como un compuesto aromático y un compuesto olefínico y Z es Cl, Br, I, I_3 o sulfonato, y cuando L es un ligando monodentado, $m = p = s = q = 1$ y $n = 2$; y cuando L es un ligando bidentado, $m = n = p = s = q = 1$.

15 (ii) Z es $BF_4, ClO_4, OTf, PF_6, SbF_6$ o BPh_4 , y cuando L es un ligando monodentado, $m = 1, n = 2, p = q = 0$ y $s = 2$; y cuando L es un ligando bidentado, $m = n = 1, p = q = 0$ y $s = 2$.

3) Cuando M es Pd o Ni, (i) Z es $BF_4, ClO_4, OTf, PF_6, SbF_6$ o BPh_4 , y cuando L es un ligando monodentado, $m = 1, n = 2, p = q = 0, s = 2$; y cuando L es un ligando bidentado, $m = n = 1, p = q = 0$ y $s = 2$.

Estos complejos de un metal de transición se pueden obtener usando los procedimientos conocidos.

20 En las fórmulas de los complejos de metales de transición a continuación, los significados de los símbolos usados son tal como sigue, L: un ligando quiral; cod: 1,5-ciclooctadieno; nbd: norbornadieno; Tf: un grupo triflato (SO_2CF_3); Ph: grupo fenilo; y Ac: grupo acetilo. Como ejemplos específicos de tales complejos de metales de transición, se muestran solamente los complejos de metales de transición en los que se usan ligandos bidentados como ligando quiral a fin de evitar complicaciones. Complejo de rodio:

25 El complejo de rodio se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en "JIKKEN KAGAKU KOZA, 4th Ed., Volume 18, Organic Metal Complexes, pp. 339-344, published by Maruzen, in 1991". Más específicamente, el complejo de rodio se puede obtener haciendo reaccionar el bis(cicloocta-1,5-dieno)rodio (I) ácido tetrafluorobórico con el ligando quiral.

Ejemplos específicos del complejo de rodio incluyen, por ejemplo, los que siguen:

30 $[Rh(L)Cl]_2, [Rh(L)Br]_2, [Rh(L)I]_2, [Rh(cod)(L)]BF_4, [Rh(cod)(L)]ClO_4, [Rh(cod)(L)]PF_6, [Rh(cod)(L)]BPh_4, [Rh(cod)(L)]OTf, [Rh(nbd)(L)]BF_4, [Rh(nbd)(L)]ClO_4, [Rh(nbd)(L)]PF_6, [Rh(nbd)(L)]BPh_4$ y $[Rh(nbd)(L)]OTf$.

Complejo de rutenio:

35 El complejo de rutenio se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, y S. Akutagawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 922) y en otra literatura. Más específicamente, el complejo de rutenio se puede obtener calentando el $[Ru(cod)Cl_2]_n$ y el ligando quiral a reflujo en tolueno como disolvente en presencia de trietilamina.

40 El complejo de rutenio se puede obtener también de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (K. Mashima, K. Kusano, T. Ohta, R. Noyori, H. Takaya, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 1208). Más específicamente, el complejo de rutenio se puede obtener calentando el $[Ru(p\text{-cimeno})_2]_2$ y el ligando quiral en cloruro de metileno y etanol con agitación. Ejemplos específicos del complejo de rutenio incluyen, por ejemplo, los que siguen:

$Ru(OAc)_2(L), Ru_2Cl_4(L)_2NEt_3, [RuCl(benceno)(L)]Cl, [RuBr(benceno)(L)]Br, [RuI(benceno)(L)]I, [RuCl(p\text{-cimeno})(L)]Cl, [RuBr(p\text{-cimeno})(L)]Br, [RuI(p\text{-cimeno})(L)]I, [Ru(L)](BF_4)_2, [Ru(L)](ClO_4)_2, [Ru(L)](PF_6)_2, [Ru(L)](BPh_4)_2$ y $[Ru(L)](OTf)_2$.

45 Complejos de iridio:

El complejo de iridio se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213) y en otra literatura. Más específicamente, el complejo de iridio se puede obtener dejando que reaccione un ligando quiral y $[Ir(cod)(CH_3CN)_2]BF_4$ en tetrahidrofurano con agitación.

Ejemplos específicos de los complejos de iridio incluyen, por ejemplo, los que siguen: $[\text{Ir}(\text{L})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{L})\text{Br}]_2$, $[\text{Ir}(\text{L})]_2$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{Ir}(\text{nbd})\text{IL}]\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$ y $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$.

Complejos de paladio:

- 5 El complejo de paladio se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (Y. Uozumi y T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 9887) y en otros. Más específicamente, se pueden obtener haciendo reaccionar un ligando quiral con cloruro de π -alilpaladio.

Ejemplos específicos del complejo de paladio incluyen, por ejemplo, los que siguen: $\text{PdCl}_2(\text{L})$, $(\pi\text{-alil})\text{Pd}(\text{L})$, $[\text{Pd}(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{Pd}(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{Pd}(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{Pd}(\text{L})]\text{BPh}_4$ y $[\text{Pd}(\text{L})]\text{OTf}$.

- 10 Complejos de níquel:

El complejo de níquel se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en "JIKKEN KAGAKU KOZA, 4th Ed., Volume 18, *Organic Metal Complexes*, pp. 376, published by Maruzen, in 1991" y en otra literatura. El complejo de níquel se puede obtener también, de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (Y. Uozumi y T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9887), disolviendo un ligando quiral y cloruro de níquel en un disolvente mixto de 2-propanol y metanol y calentando la solución resultante con agitación.

- 15

Ejemplos específicos del complejo de níquel incluyen, por ejemplo, los que siguen: $\text{NiCl}_2(\text{L})$, $\text{NiBr}_2(\text{L})$ y $\text{NiI}_2(\text{L})$.

Como complejos de metales de transición, se pueden usar tanto los comerciales como los sintetizados en el laboratorio.

- 20 Los complejos de metales de transición que se usan en la presente invención, son aquellos que tienen ligandos de fosfina quirales como dichos ligandos quirales.

En el procedimiento de producción de la presente invención, la cantidad usada de catalizador para la hidrogenación asimétrica depende de la enamina de fórmula (1) anterior y el recipiente de reacción usado, el modo de reacción y la economía de la producción, normalmente es apropiado seleccionarla del intervalo de 1/10 a 1/100.000 en moles o preferentemente del intervalo de 1/50 a 1/10.000 en moles en función de la enamina usada.

- 25 El procedimiento de producción de la presente invención se lleva a cabo preferentemente en presencia de un ácido, cuando la enamina de fórmula (3) anterior se usa como enamina de partida. Igualmente, cuando la sal ácida de enamina de fórmula (4) anterior se usa como enamina de partida, la reacción no se lleva a cabo necesariamente en presencia de un ácido, sino que se puede añadir el ácido solamente cuando se desee.

- 30 Asimismo, el procedimiento de producción de la presente invención se lleva a cabo preferentemente en presencia de un alcohol alifático que contiene flúor, cuando la enamina de fórmula (3) anterior se usa como enamina de partida. Además, cuando la sal ácida de enamina de fórmula (4) anterior se usa como enamina de partida, la reacción no se lleva a cabo necesariamente en presencia del alcohol alifático que contiene flúor, sino que se puede añadir el alcohol alifático que contiene flúor solamente cuando se desee.

- 35 El ácido usado adecuadamente en el procedimiento de la presente invención incluye un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis y similares.

- 40 Ejemplos del ácido inorgánico incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, y del ácido orgánico incluyen, por ejemplo, un ácido carboxílico tal como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido valérico, el ácido hexanoico, el ácido cítrico, el ácido cloroacético, el ácido dicloroacético, el ácido tricloroacético, el ácido trifluoroacético, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido malónico, el ácido ftálico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido glicólico y similares, y un ácido sulfónico tal como el ácido metanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trifluorometanosulfónico y similares. Cada uno de estos ácidos se puede usar por separado, o se puede usar en combinación como una mezcla de dos o más tipos de los mismos. Entre estos ácidos, se prefieren el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido cloroacético y el ácido metanosulfónico y similares.

- 45 La cantidad usada de ácido se selecciona de modo apropiado normalmente del intervalo de 0,1 a 10 equivalentes o, preferentemente, del intervalo de 0,5 a 3 equivalentes con respecto a la enamina usada.

- 50 Los alcoholes alifáticos que contienen flúor incluyen, por ejemplo, un alcohol alifático que contiene flúor saturado o insaturado con de 2 a 10 átomos de carbono. Ejemplos específicos del alcohol alifático que contiene flúor incluyen, por ejemplo, el 2,2,2-trifluoroetanol, el 2,2-difluoroetanol, el 3,3,3-trifluoropropanol, el 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol, el 2,2,3,3-tetrafluoropropanol, el hexafluoroisopropanol, el 2-metil-3,3,3-trifluoroetanol, el 3,3,4,4,4-pentafluorobutanol, el 4,4,5,5,5-pentafluoropentanol, el 5,5,6,6,6-pentafluorohexanol, el 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexanol y el 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol. Cada uno de estos alcoholes que contienen flúor se puede usar por separado, o se puede usar en combinación una mezcla de dos o más tipos de los mismos. Entre estos alcoholes que contienen flúor, se prefieren el 2,2,2-trifluoroetanol, el 2,2-difluoroetanol, el 3,3,3-trifluoropropanol, el

2,2,3,3,3-pentafluoropropanol, el 2,2,3,3-tetrafluoropropanol, el hexafluoroisopropanol, el 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol y similares.

5 La cantidad usada de alcohol alifático que contiene flúor se selecciona de modo apropiado normalmente de un intervalo del 5 al 50 % en peso, o más preferentemente de un intervalo del 10 al 40 % en peso con respecto a la enamina.

El procedimiento de producción de la presente invención se puede llevar a cabo en un disolvente cuando sea necesario. El disolvente, sin embargo, no es necesariamente indispensable ya que el ácido y el alcohol alifático que contiene flúor pueden servir también como disolvente y la necesidad de disolvente depende, por ejemplo, del tipo usado de estos ácido y alcohol alifático que contiene flúor, y similares.

10 Los disolventes preferidos son los que disuelven la enamina de fórmula (1) y el catalizador para la hidrogenación asimétrica.

15 Ejemplos específicos del disolvente incluyen, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como el benceno, el tolueno, el xileno y similares; un hidrocarburo alifático tal como el pentano, el hexano, el heptano, el octano y similares; un hidrocarburo halogenado tal como el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el dicloroetano y similares; un éter tal como el dietil éter, el diisopropil éter, el terc-butil metil éter, el dimetoxietano, el tetrahidrofurano, el dioxano, el dioxolano y similares; un alcohol tal como el metanol, el etanol, el 2-propanol, el n-butanol, el terc-butanol, el alcohol bencílico y similares; un polialcohol tal como el etilenglicol, el propilenglicol, el 1,2-propanodiol, el glicerol y similares; una amida tal como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida y similares; el acetonitrilo, la N-metilpirrolidona, y el dimetilsulfóxido. Cada uno de estos disolventes se puede usar por separado, o se puede usar en combinación como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

20 Entre estos disolventes, se prefieren alcoholes tales como el metanol, el etanol, el 2-propanol, el n-butanol, el terc-butanol, el alcohol bencílico y similares.

25 La cantidad usada de disolvente se determina considerando la solubilidad de la enamina sustrato y los costes. En el caso de un disolvente a base de alcohol, la concentración de sustrato puede ser desde una concentración baja del 1 % o menos hasta un estado en el que no hay disolvente o casi no hay disolvente, si bien es deseable que la reacción se lleve a cabo normalmente a una concentración del 5 al 50 % en peso o, preferentemente, a una concentración del 10 al 40 % en peso.

30 Si bien una presión de hidrógeno de incluso 101 kPa (1 atm) es suficiente en el procedimiento de producción de la presente invención, esta se selecciona desde un punto de vista económico y similares normalmente del intervalo de 101 kPa a 20 MPa (1 a 200 atm) o, preferentemente, del intervalo de 202 kPa a 10 MPa (2 a 100 atm). Asimismo, también es posible, desde un punto de vista económico, mantener el catalizador en un estado altamente activo con una presión de hidrógeno de no más de 1 MPa (10 atm).

35 La temperatura de reacción se selecciona normalmente de un intervalo de 15 a 100 °C o, preferentemente, de un intervalo de 20 a 80 °C, teniendo en cuenta la eficacia del coste (eficiencia del coste) y similares, si bien la reacción por sí misma se puede llevar a cabo a una temperatura baja de tan solo -30 a 0 °C, o a una temperatura elevada de 100 a 250 °C.

40 Si bien el tiempo de reacción varía con (depende de) las condiciones de reacción tales como el tipo y la cantidad usada del catalizador para la hidrogenación asimétrica, el tipo y la concentración de la enamina usada, la temperatura de reacción y la presión de hidrógeno y similares, la reacción se completa normalmente en un periodo de varios minutos a varias horas, por tanto, el tiempo de reacción se selecciona de modo apropiado normalmente de un intervalo de 1 minuto a 48 horas y, preferentemente, de un intervalo de 10 minutos a 24 horas.

El procedimiento de producción de la presente invención se puede llevar a cabo tanto en un procesamiento en lotes como en una operación continua.

45 El β-aminoácido ópticamente activo obtenido mediante el procedimiento de producción de la presente invención es muy útil como intermedio para medicinas, productos químicos para la agricultura y sustancias fisiológicamente activas, y útil, por ejemplo, como intermedio para la síntesis de antibióticos.

50 La característica del procedimiento de producción del β-aminoácido ópticamente activo de la presente invención es que el procedimiento no requiere la protección del grupo amino de la enamina usada como material de partida. Por tanto, el procedimiento de la presente invención tiene el efecto de hacer posible obtener el β-aminoácido ópticamente activo deseado en un proceso corto sin experimentar la introducción y retirada del grupo protector.

Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle haciendo referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos de referencia. Sin embargo, la presente invención no está limitada en su ámbito por estos Ejemplos.

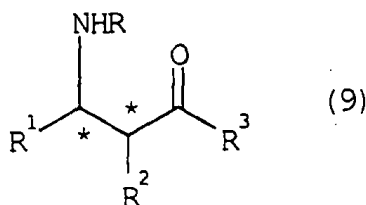
Los aparatos usados en los siguientes Ejemplos y Ejemplos de referencia para medir constantes físicas y similares son tal como sigue:

- 5 Resonancia magnética nuclear: (1) DRX500 (BRUKER JAPAN CO.LTD.). RMN-¹H (500,13 MHz), RMN-¹³C (125,76 MHz). (2) Gemini 2000 (Varian) RMN-¹H (200 MHz);
 Punto de fusión: Yanaco MP-5000;
 Rotación óptica: Nihon Bunko DIP-4;
 Cromatografía de gases (GLC): Hewlett Packard 5890-II;
 Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC): Shimadzu Seisakusho LC10AT & SPD10A;
 Espectro de masas (MASS): Hitachi M-80B.

10 Medida del exceso enantiomérico:

El exceso enantiomérico se determinó, por ejemplo, tal y como sigue:

Concretamente, la enamina obtenida se desacetila, por ejemplo, con anhídrido acético en presencia de una sustancia básica tal como la trietilamina para dar el correspondiente compuesto acilado (acetilado) de fórmula (9),



- 15 en la que, R es un grupo protector tal como un grupo acetilo y similares, y R¹, R², R³ y el símbolo * tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente. El compuesto acilado (acetilado) así obtenido se analizó entonces mediante Cromatografía de gases (GLC), usando una columna capilar CP-Chirasil DEX-CB (0,25 mm D.I. x 25 m, 0,25 μm (fabricada por CHROMPACK CO.)).

20 **Ejemplo de referencia 1**

Producción del 3-amino-3-fenilacrilato de metilo

- A una solución de 40,00 g (0,2245 mol) de benzolilacetato de metilo en 400 ml de metanol, se añadieron 70,30 g (1,115 mol) de formiato de amonio y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y una salmuera y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se destiló entonces para dar el 3-amino-3-fenilacrilato de metilo objetivo (32,44 g, un aceite incoloro). El rendimiento fue del 81,6 %. P.f.: 98-102,5 °C/20 Pa; RMN-¹H (CDCl₃): δ: 3,66 (s, 3H), 4,94 (s, 1H 7,35-7,40 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 50,2, 83,9, 126,0, 128,6, 130,1, 137,4, 160,5, 170,6; EI-MS (m/z): 177 ([M]⁺).

Ejemplo de referencia 2

Producción del 3-amino-3-fenilacrilato de etilo

- 35 A una solución de 200,00 g (1,041 mol) de benzoilacetato de etilo en 2.000 ml de metanol, se añadieron 328,10 g (5,203 mol) de formiato de amonio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se retiró mediante evaporación a presión reducida. Al residuo se añadieron 500 ml de acetato de etilo y 400 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente dos veces con agua, con 400 ml cada vez, y una vez con 400 ml de una salmuera y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se destiló entonces para dar el 3-amino-3-fenilacrilato de etilo objetivo (190,20 g, un aceite incoloro). El rendimiento fue del 95,1 %. P.f.: 125-130 °C/20 Pa; RMN-¹H (CDCl₃): δ: 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,50-7,55 (m, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 14,5, 58,8, 84,6, 126,1, 128,8, 130,1, 137,6, 160,4, 170,4; EI-MS (m/z): 191 ([M]⁺).

45

Ejemplo de referencia 3

Producción del metanosulfonato de 3-amino-3-fenilacrilato de etilo

A una solución de 5,00 g (26,01 mmol) del 3-amino-3-fenilacrilato de etilo, obtenido en el Ejemplo de referencia 2, en 20 ml de tolueno, se añadieron gota a gota 2,62 g (27,31 mmol) de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó después a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó sucesivamente con 15 ml de tolueno y 15 ml de hexano para dar el metanosulfonato de 3-amino-3-fenilacrilato de etilo objetivo (7,29 g, cristales blancos). El rendimiento fue del 97,2 %.

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ: 1,19 (t, J = 7, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,40-8,00 (a, 3H); RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ: 13,8, 14,4, 57,8, 81,5, 126,2, 128,2, 128,4, 128,6, 130,1, 169,3.

Ejemplo 1

Producción del (S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo

En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 19,2 mg (0,0226 mmol) de Ru (OCOCH₃)₂ ((R)-H₈-binap), 2,00 g (11,3 mmol) del 3-amino-3-fenilacrilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 1, 1,07 g (11,3 mmol) de ácido cloroacético y 5 ml de metanol en un autoclave de acero inoxidable y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 88 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 70/30/0,2) para dar el (S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo objetivo (790 mg, aceite incoloro). El rendimiento fue del 39,5 %.

RMN-¹H (CDCl₃): δ: 1,75 (s, 2H), 2,64 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,40 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 43,8, 51,4, 52,4, 126,0, 127,2, 128,4, 144,5, 172,2; EI-MS (m/z): 179 (IMJ⁺)

La configuración absoluta del (S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo obtenido se determinó para estar en la forma S comparando el valor medido de la rotación óptica [α]_D²⁴ -23,7 ° (c = 2,22, CHCl₃) del producto anterior con el valor [α]_D²⁶ -18,2 ° (c = 1,46, CHCl₃) del auténtico isómero S con un 99 % ee de la literatura (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1998, 71, 1221).

El exceso enantiomérico se midió tras la conversión del (S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo obtenido en el (S)-3-acetamido-3-fenilpropionato de metilo mediante acetilación con anhídrido acético en presencia de trietilamina, y se encontró que era del 94,4 % ee.

Ejemplo comparativo 1

Producción del 3-amino-3-fenilpropionato de metilo

La reacción se llevó a cabo de un modo similar a la del Ejemplo 1, con la excepción de que no se añadió ácido cloroacético, y la mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 1 para dar el 3-amino-3-fenilpropionato de metilo con un rendimiento del 1,2 %.

Ejemplo comparativo 2

Producción del (S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo

La reacción se llevó a cabo de un modo similar a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usaron 21,6 mg (0,0226 mmol) de Ru(OCOCH₃)₂((S)-dm-binap) en lugar de 19,2 mg (0,0226 mmol) de Ru(OCOCH₃)₂((R)-H₈-binap) y no se añadió ácido cloroacético. La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 1 para dar el (S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo con un rendimiento del 9,0 %.

El exceso enantiomérico se determinó del mismo modo que en el Ejemplo 1 y se encontró que era del 93,4 % ee.

Ejemplo 2

Producción del (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 47,7 mg (0,0531 mmol) de Ru(OCOCH₃)₂((S)-tol-binap), 1,02 g (5,31 mmol) del 3-amino-3-fenilacrilato de etilo producido mediante el Ejemplo de referencia 2, y 5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 15 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 50/50/5) para dar el (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo objetivo (0,554 g, aceite amarillo pálido). El rendimiento fue del 53,8 %.

RMN-¹H (CDCl₃): δ: 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,04 (s a, 2H), 2,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,42 (t,

J = 6,8 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 14,1, 44,2, 52,6, 60,5, 126,2, 127,4, 128,6, 144,6, 172,0; EI-MS (m/z): 194 ([M]⁺)

La configuración absoluta del producto se determinó para que estuviera en la configuración de la forma R, debido al hecho de que la rotación óptica específica del clorhidrato del 3-amino-3-fenilpropionato de etilo de obtenido anteriormente se encontró que era $[\alpha]_D^{24} -6,21^\circ$ (c = 1,04, CH₃OH). El valor de la rotación óptica específica del clorhidrato del (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo en la literatura es $[\alpha]_D^{22} -5,8^\circ$ (c = 1 CH₃OH) (J. Med. Chem., 2001, 44, 1158).

El exceso enantiomérico se midió tras la conversión del (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo obtenido en el (R)-3-acetamido-3-fenilpropionato de etilo mediante acetilación con anhídrido acético en presencia de trietilamina y se encontró que era del 96,6 % ee.

Ejemplo 3

Producción del (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo

La reacción se llevó a cabo de un modo similar a la del Ejemplo 2, con la excepción de que se usaron 5 ml de 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol en lugar de 5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol, y la mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 2 para dar el (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo (0,500 g, aceite amarillo pálido) con un rendimiento del 49,5 %.

El exceso enantiomérico se determinó de un modo similar al del Ejemplo 4 y se encontró que era del 95,8 % ee.

Ejemplo 4

Producción del (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 31,1 mg (0,0347 mmol) de Ru(OCOCH₃)₂((S)-tol-binap), 1,00 g (3,47 mmol) del metanosulfonato de 3-amino-3-fenilacrilato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 5 ml de etanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 15 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 50/50/5) para dar el (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo objetivo (0,550 g, aceite amarillo pálido). El rendimiento fue del 81,6 %.

Ejemplo 5

Producción del (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo

La reacción se llevó a cabo de un modo similar a la del Ejemplo 4, con la excepción de que se usaron 28,5 mg (0,0174 mmol) de (RuCl((R)-segphos)₂(μ-Cl)₃ [Me₂NH₂]) en lugar de 31,1 mg (0,0347 mmol) de Ru(OCOCH₃)₂((S)-tol-binap), y la mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 4 para dar el (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo objetivo (0,560 g, aceite amarillo pálido) con un rendimiento del 83,1 %.

El exceso enantiomérico se midió tras la conversión del (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo obtenido en el (S)-3-acetamido-3-fenilpropionato de etilo mediante acetilación con anhídrido acético en presencia de trietilamina, y se encontró que era del 70,9 % ee.

Ejemplo 6

Producción del metanosulfonato de (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 28,5 mg (0,0174 mmol) de (RuCl((R)-segphos)₂(μ-Cl)₃ [Me₂NH₂]), 1,00 g (3,47 mmol) del metanosulfonato de 3-amino-3-fenilacrilato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 5 ml de etanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 15 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación y el residuo se trituró con dietil éter para dar el metanosulfonato de (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo objetivo (0,877 g, sólido amarillo pálido). El rendimiento fue del 87,1 %.

El exceso enantiomérico se midió de un modo similar al del Ejemplo 5 y se encontró que era del 71,9 % ee.
RMN-¹H (CD₃OD): δ: 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 6,6, 16,8 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 7,7, 16,8 Hz, 1H), 4,14 (dc, J = 2,1, 7,1 Hz, 2H), 4,72 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 5H); RMN-¹³C (CD₃OD): δ: 14,3, 39,4, 39,5, 53,1, 62,4, 128,3, 130,4, 130,6, 137,3, 171,2; EI-MS (m/z): 194 ([M]⁺)

Ejemplo 7

Producción del (S)-3-aminobutanoato de metilo

5 En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 78,0 mg (0,0869 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{S})\text{-tol-binap})$, 1,00 g (8,69 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo y 5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 15 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ metanol/ trietilamina = 95/5/5) para dar el objetivo (S)-3-aminobutanoato de metilo (0,149 g, aceite amarillo pálido) con un rendimiento del 14,6 %.

10 El exceso enantiomérico se midió tras la conversión del (S)-3-aminobutanoato de metilo obtenido en el (S)-3-acetamidobutanoato de metilo mediante acetilación con anhídrido acético en presencia de trietilamina, y se encontró que era del 96,7 % ee.

Ejemplo 8

Producción del (S)-3-aminobutanoato de metilo

15 La reacción se llevó a cabo de un modo similar a la del Ejemplo 7, con la excepción de que se usaron 35,5 mg (0,0217 mmol) de $(\text{RuCl}((\text{R})\text{-segphos})_2(\mu\text{-Cl})_3) [\text{Me}_2\text{NH}_2]$, 0,500 g (4,34 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo y 2 ml de 2,2,2-trifluoroetanol en lugar de 78,0 mg (0,0869 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{S})\text{-tol-binap})$, 1,00 g (8,69 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo y 5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol, respectivamente, y con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a 80 °C en vez de 50 °C. La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 7 para dar el (S)-3-aminobutanoato de metilo objetivo (0,433 g, aceite amarillo pálido) con un rendimiento del 85,0 %.

20 El exceso enantiomérico se determinó tras la conversión en el (S)-3-acetamidobutanoato de metilo de un modo similar al del Ejemplo 7 y fue del 96,1 % ee.

Ejemplo 9

Producción del (S)-3-aminobutanoato de metilo

25 La reacción se llevó a cabo de un modo similar a la del Ejemplo 7, con la excepción de que se usaron 62,0 mg (0,0690 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{S})\text{-tol-binap})$, 0,500 g (4,34 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo y 1,5 ml de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol en lugar de 78,0 mg (0,0869 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{S})\text{-tol-binap})$, 1,00 g (8,69 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo y 5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol, respectivamente, y con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a 80 °C en vez de 50 °C. La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 7 para dar el (S)-3-aminobutanoato de metilo objetivo (0,308 g, aceite amarillo pálido) con un rendimiento del 60,5 %.

30 El exceso enantiomérico se determinó tras la conversión en el (S)-3-acetamidobutanoato de metilo de un modo similar al del Ejemplo 7 y fue del 95,5 % ee.

Ejemplo comparativo 3

Hidrogenación asimétrica del 3-(n-butilamino)crotonato de metilo

35 La reacción se llevó a cabo de un modo similar a la del Ejemplo 7, con la excepción de que se usaron 26,2 mg (0,0292 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{S})\text{-tol-binap})$, 500 mg (2,92 mmol) de 3-(n-butilamino)crotonato de metilo y 2,5 ml de una solución de metanol-cloruro de hidrógeno al 10 % en vez de 78,0 mg (0,0869 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{S})\text{-tol-binap})$, 1,00 g (8,69 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo y 5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol, respectivamente, y con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 16 horas en vez de 15 horas, y la mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 7 para dar el 3-(n-butilamino)butanoato de metilo con un rendimiento del 10,6 %.

Ejemplo 10

Producción del metanosulfonato de (R)-3-aminobutanoato de metilo

45 En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 78,0 mg (0,0869 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{R})\text{-tol-binap})$, 1,00 g (8,69 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo, 0,83 g (8,69 mmol) de ácido metanosulfónico y 5 ml de metanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 15 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se recristalizó en metanol/acetato de etilo para dar el metanosulfonato de (R)-3-aminobutanoato de metilo objetivo (1,135 g, cristales blancos). El rendimiento fue del 61,3 %.

50 El exceso enantiomérico se midió tras la conversión del metanosulfonato de (R)-3-aminobutanoato de metilo obtenido en el (R)-3-acetamidobutanoato de metilo de mediante acetilación con anhídrido acético en presencia de trietilamina, y se encontró que era del 85,0 % ee.

$[\alpha]_D^{24}$ -9,3° (c = 1,08, CH₃OH); RMN-¹H (CD₃OD): δ: 1,35 (d, J = 6,6 Hz), 2,70 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 2H), 3, 64-3,72 (m, 1H), 3,74 (s, 3H); RMN-¹³C (CD₃OD): δ: 18,7, 38,8, 39,5, 45,7, 52,6, 172,2; EI-MS (m/z): 118 ([M]⁺).

Ejemplo de referencia 4

Producción del p-toluenosulfonato de 3-aminocrotonato de metilo

- 5 En atmósfera de nitrógeno, en un matraz de fondo redondo equipado con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo, se calentaron a reflujo 15,70 g (82,52 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato en 60 ml de tolueno durante 2 horas, y después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. A una suspensión de 10,00 g (86,86 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo en 70 ml de tolueno, se añadió gota a gota la solución de anhídrido del ácido p-toluenosulfónico en tolueno obtenida descrita anteriormente a 5 °C durante 30 minutos, y seguidamente la
- 10 mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con 30 ml de tolueno y 30 ml de hexano sucesivamente para dar el p-toluenosulfonato de 3-aminocrotonato de metilo objetivo (23,29 g, cristales blancos). El rendimiento fue del 98,2 %. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ: 1,70-2,10 (a, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,15-4,40 (a, 1H), 4,80-6,00 (a, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

15 Ejemplo 11

Producción del p-toluenosulfonato de (S)-3-aminobutanoato de metilo

- En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 14,3 mg (0,00868 mmol) de [(RuCl(S)-segphos)₂(μ-Cl)₃[Me₂NH₂], 1,00 g (3,48 mmol) del p-toluenosulfonato de 3-aminocrotonato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 4 y 5 ml de metanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 14 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se recrystalizó en metanol/acetato de metilo para dar el p-toluenosulfonato de (S)-3-aminobutanoato de metilo objetivo (0,473 g, cristales blancos). El rendimiento fue del 47,0 %.

- El exceso enantiomérico se determinó tras la conversión en el (S)-3-acetamidobutanoato de metilo mediante acetilación con anhídrido acético de un modo similar al del Ejemplo 9 y fue del 69,3 % ee.
- 25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ: 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,50-2,70 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70-8,00 (a, 3H).

Ejemplo de referencia 5

Producción del 2-amino-1-ciclopentenocarboxilato de metilo

- 30 A una solución de 10,00 g (70,35 mmol) de ciclopentanona-2-carboxilato de metilo en 100 ml de metanol, se añadieron 22,18 g (351,74 mmol) de formiato de amonio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron
- 35 sucesivamente dos veces con agua, con 30 ml cada vez, y una vez con 30 ml de una salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en metanol para dar el 2-amino-1-ciclopentenocarboxilato de metilo objetivo (7,34 g, cristales blancos). El rendimiento fue del 73,9 %. P.f.: 95-96 °C; RMN-¹H (CDCl₃): δ: 1,78-1,86 (m, 2H), 2,43-2,55 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 4,10-7,00 (a, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 20,8, 29,4, 35,0, 50,2, 95,1, 162,0, 168,4; EI-MS (m/z): 141 ([M]⁺).

40 Ejemplo 12

Producción del metanosulfonato de (-)-cis-2-aminociclopentanocarboxilato de metilo

- En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 63,6 mg (0,0708 mmol) de Ru(OCOCH₃)₂((R)-tol-binap), 1,00 g (7,08 mmol) del 2-amino-1-ciclopentenocarboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 5, 0,68 g (7,084 mmol) de ácido metanosulfónico y 5 ml de metanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 50 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 15 horas con agitación. Una vez completada la
- 45 reacción, el disolvente se retiró mediante destilación y el residuo se recrystalizó en metanol/acetato de etilo para dar el metanosulfonato de (-)-cis-2-aminociclopentanocarboxilato de metilo objetivo (0,643 g, cristales blancos). El rendimiento fue del 37,9 %.
- 50 $[\alpha]_D^{24}$ -27,5° (c = 1,06, CH₃OH); RMN-¹H (CD₃OD): δ: 1,66-1,80 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (c a, J = aprox. 7,5 Hz); RMN-¹³C (CD₃OD): δ: 24,1, 30,0, 31,9, 39,5, 49,6, 52,8, 55,3, 174,8; EI-MS (m/z): 143 ([M]⁺).

Ejemplo de referencia 6

Producción del 3-amino-3-tiofen-2-il-acrilato de metilo

A una solución de 17,83 g (0,09679 mol) de 2-(2-tenoil)acetato de metilo en 180 ml de metanol, se añadieron 36,62 g (0,5807 mol) de formiato de amonio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 38 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se retiró mediante evaporación a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con 40 ml de agua y con 40 ml de una salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se destiló entonces para dar el 3-amino-3-tiofen-2-il-acrilato de metilo objetivo (15,80 g, líquido incoloro). El rendimiento fue del 89,1 %.

P.e.: 97 °C/10 Pa; RMN-¹H (CDCl₃): δ: 3,69 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 6,50 (s a, 2H), 7,04-7,06 (dd, J = 4,9, 3,9 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 50,4, 83,8, 125,6, 127,2, 127,7, 139,8, 153,1, 170,4; EI-MS (m/z): 184 ([M+1]⁺).

15 Ejemplo 13

Producción del (1) metanosulfonato de (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo y (2) (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo

(1) En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 22,5 mg (0,0271 mmol) de Ru (OCOCH₃)₂((R)-segphos), 1,00 g (5,46 mmol) del 3-amino-3-tiofen-2-il-acrilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 6, 525 mg (5,46 mmol) de ácido metanosulfónico y 5 ml de metanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 80 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 17 horas con agitación. El exceso enantiomérico en el momento de terminación de la reacción se determinó usando una columna de HPLC Chiral CD-Ph (4,6 mm D.I. x 25 cm, 5 µm, fabricada por Shiseido CO. Ltd.) y fue del 73,9 % ee. El disolvente se retiró entonces mediante destilación y, al residuo se añadieron 15 ml de acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente, la suspensión resultante se filtró a temperatura ambiente, y el sólido obtenido se lavó dos veces con acetato de etilo, 3 ml cada vez, y se secó a vacío a 50 °C durante 18 horas para dar el metanosulfonato de (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo en forma de un sólido blanco (993 mg). La proporción de (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo con respecto al ácido metanosulfónico en la sal obtenida se encontró que era del 1:1,9 basada en el resultado de la medida de RMN-¹H. El exceso enantiomérico de la sal obtenida se determinó y fue del 74,2 % ee mediante HPLC usando una columna Chiral CD-Ph.

(2) El metanosulfonato de (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo obtenido en (1) anteriormente (801 mg), 5,0 ml de metanol y trietilamina (847 mg, 8,37 mmol) se mezclaron, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Seguidamente, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar el (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo (390 mg, un aceite incoloro). El rendimiento fue del 47,8 %.

[α]_D²⁵ 1,1° (c = 1,20, CH₃OH); RMN-¹H (CDCl₃): δ: 1,85 (s, 2H) 2,72 (dd, J = 16,0, 9,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 16,0, 4,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,70 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 44,3, 48,4, 51,6, 122,8, 123,9, 126,5, 149,1, 171,8; EI-MS (m/z): 185 ([M]⁺)

El exceso enantiomérico se determinó y fue del 74,3 % ee basado en los resultados de la medida de una solución metanólica de (R)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo usando una columna de HPLC Chiral CD-Ph. El valor fue casi el mismo que el del final de la hidrogenación (73,9 % ee).

Ejemplo de referencia 7

Producción del 4-benciloxi-3-amino-2-butenato de etilo

A una solución de 14,48 g (0,6129 mol) de 4-benciloxi-3-oxo-butanoato de etilo en 145 ml de metanol, se añadieron 20,54 g (0,3258 mol) de formiato de amonio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró mediante evaporación a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera, con 50 ml cada vez, y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se destiló entonces para dar el 4-benciloxi-3-amino-2-butenato de etilo objetivo (7,61 g, líquido incoloro). El rendimiento fue del 52,8 %.

P.e.: 132-135 °C/15 Pa; RMN-¹H (CDCl₃): δ: 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 5,5 (s a, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 7,7 (s a, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ: 14,5, 58,6, 69,6, 72,4, 82,1, 127,8, 128,0, 128,5, 137,1, 158,9, 170,0; EI-MS (m/z): 235 ([M]⁺).

Ejemplo 14

Producción del (-)-4-benciloxi-3-amino-butanoato de metilo

En atmósfera de nitrógeno, se dispusieron 17,6 mg (0,0212 mmol) de $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{R})\text{-segphos})$, 1,00 g (4,25 mmol) del 4-benciloxi-3-amino-2-butenato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 7, 408 mg (4,25 mmol) de ácido metanosulfónico y 5 ml de metanol en un autoclave de acero inoxidable, y la mezcla se mantuvo a 80 °C a una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 25 horas con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró mediante destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 85/15/2) para dar el (-)-4-benciloxi-3-aminobutanoato de metilo objetivo (440 mg, aceite amarillo pálido). El rendimiento fue del 46,4 %.

$[\alpha]_D^{23}$ -4,8° (c = 1,13, CH_3OH); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3): δ : 1,85 (s a, 1H), 2,55 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,02 (s a, 1H), 3,47 (dd, J = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,21-4,26 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3): δ : 38,0, 51,7, 67,1, 73,1, 73,3, 127,65, 127,72, 128,4, 137,8, 172,4; EI-MS (m/z): 224 ($[\text{M}+1]^+$)

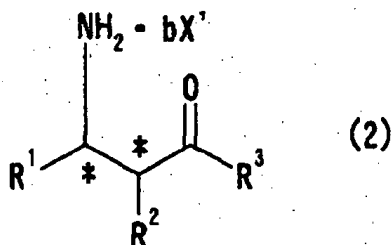
El exceso enantiomérico se determinó y fue del 57,7 % ee basado en el resultado de la medida de una solución metanólica de (-)-4-benciloxi-3-aminobutanoato de metilo mediante HPLC usando una columna Chiral CD-Ph.

15 Aplicabilidad industrial

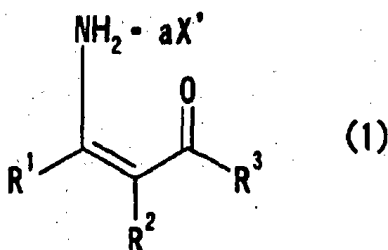
El procedimiento de producción de la presente invención hace posible producir el β -aminoácido ópticamente activo de excelente pureza óptica con una pequeña cantidad de catalizador y en un proceso corto sin experimentar los procedimientos problemáticos, por ejemplo, de la desprotección y similares. El β -aminoácido ópticamente activo obtenible mediante el procedimiento de producción de la presente invención es importante como material intermedio para la producción de medicinas, productos químicos para la agricultura y sustancias fisiológicamente activas, y útil, por ejemplo, como intermedio para la producción de antibióticos. Asimismo, el procedimiento de producción del β -aminoácido ópticamente activo de la presente invención es también muy útil industrialmente, ya que el procedimiento ha conseguido una actividad catalítica y una enantioselectividad y diastereoselectividad excelentes.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un β -aminoácido ópticamente activo de fórmula (2),



5 en la que b es 0 o 1; el símbolo * denota que el átomo de carbono es un carbono quiral; R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo sustituido, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico alifático sustituido, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico aromático sustituido, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido, un grupo aralquiloxi, un grupo aralquiloxi sustituido, un grupo ariloxi o un grupo ariloxi sustituido; R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo sustituido, un grupo aralquilo, un grupo aralquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico alifático sustituido, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico aromático sustituido, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido, un grupo aralquiloxi, un grupo aralquiloxi sustituido, un grupo ariloxi, un grupo ariloxi sustituido, un grupo alquiloxycarbonilo o un grupo aralquiloxycarbonilo; R³ es un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido, un grupo aralquiloxi, un grupo aralquiloxi sustituido, un grupo ariloxi, un grupo ariloxi sustituido, un grupo amino o un grupo amino sustituido, X' es un ácido, y R¹ y R² o R² y R³ pueden estar combinados conjuntamente para formar un anillo con la condición de que R¹ y R² no sean un átomo de hidrógeno simultáneamente, que comprende someter una enamina de fórmula (1)



20 en la que R¹, R², R³ y X' tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, y a es 0 o 1, a una hidrogenación asimétrica, en el que la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de un catalizador para la hidrogenación asimétrica, siendo el catalizador para la hidrogenación asimétrica un complejo de un metal de transición, siendo el complejo de un metal de transición un complejo de un metal que pertenece al grupo VIII de la tabla periódica y un ligando quiral, siendo el ligando quiral un ligando de fosfina quiral, y si a = 0, la hidrogenación
25 asimétrica se lleva a cabo en presencia de un ácido o de un alcohol alifático que contiene flúor.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de un ácido.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en presencia de un alcohol alifático que contiene flúor.