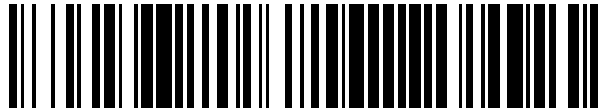


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 147**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/62** (2006.01)

**C07C 209/88** (2006.01)

**C07B 53/00** (2006.01)

**C07C 213/02** (2006.01)

**C07C 213/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2006 E 06777361 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 1902012**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de aminoalquilfenoles ópticamente activos**

30 Prioridad:

**20.06.2005 DE 102005028492**

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

**18.03.2016**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
Carl-Bosch-Strasse 38  
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**DITRICH, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

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

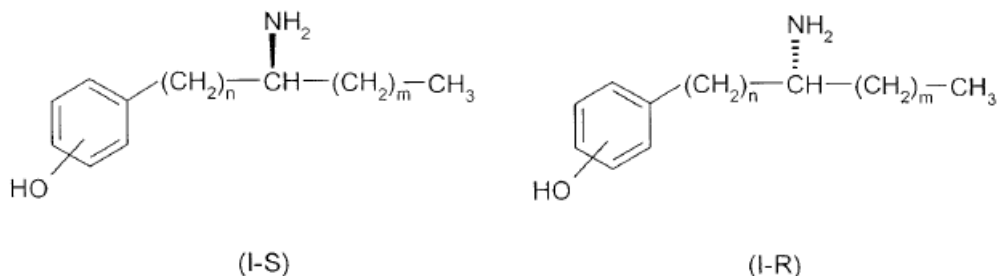
**ES 2 564 147 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de aminoalquilfenoles ópticamente activos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la N-acilación enantioselectiva de aminoalquilfenoles así como a un procedimiento para la preparación de compuestos ricos en enantiómeros de fórmulas (I-S) y/o (I-R)



5

La preparación de aminoalquilbencenos ricos en enantiómeros se conoce por la separación de racematos. Así, el documento WO 95/08636 describe un procedimiento para la separación de racematos de aminas primarias y secundarias mediante reacción con un éster en presencia de una hidrolasa y posterior separación de la amina enantioselectivamente acilada de los antípodas no acilados. Por el contrario, no se describe una separación de racematos de alquilaminohidroxibencenos.

10

El documento US 4.904.680 describe un procedimiento para la separación de racematos de 4-(1-aminoetil)fenol mediante reacción de la mezcla de enantiómeros con ácido málico. La reacción transcurre, no obstante, con malos rendimientos y tampoco es satisfactoria la pureza óptica.

15

Otros procedimientos para la separación de racematos de aminas se describen en el documento EP 0 865 500 A, el documento US 5 576 795 B1, el documento DE 196 03 575 y el documento US 5 965 032 A. A este respecto se hacen reaccionar, entre otros, alquilaminobencenos racémicos, entre otros, alquilaminobencenos alcoxi-sustituídos, con un éster en presencia de hidrolasas y a continuación se separan. No se describe la separación de racematos de aminoalquilfenoles. Tampoco se menciona una hidrólisis de alquilaminobencenos alcoxi-sustituídos para dar los fenoles correspondientes.

20

El documento WO 96/23894 describe la separación de racematos de aminas primarias estructuralmente distintas mediante reacción con un éster en presencia de una hidrolasa con posterior separación de la amina enantioselectivamente acilada de la amina sin reaccionar.

25

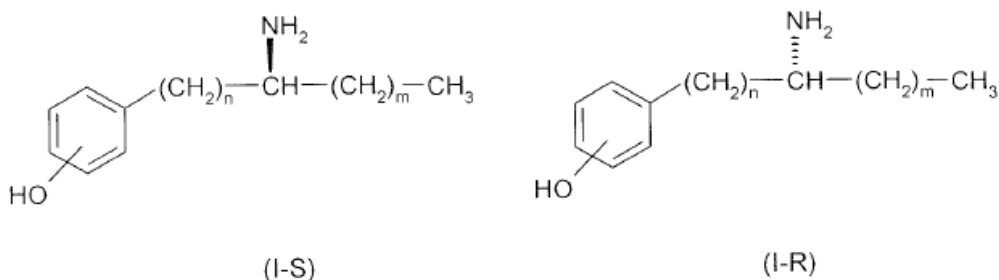
En el documento EP 0 311 385 A y en Helvetica Chimia Acta, 87(3), 2004, 561-579 se describen procedimientos de preparación de aminofenoles que comprenden una etapa de reducción enantioselectiva. Los procedimientos descritos son complejos y requieren el uso de reactivos caros.

Era objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento eficaz para la preparación de compuestos esencialmente ricos en enantiómeros de fórmulas (I-S) y/o (I-R).

30

Se descubrió sorprendentemente que pueden obtenerse aminas (I-S) y/o (I-R), cuando se acila de manera enantioselectiva la mezcla de enantiómeros, en particular el racemato de estas aminas en presencia de una hidrolasa. A este respecto es una condición previa que la funcionalidad hidroxilo en el anillo de benceno se proteja frente a la acilación.

La invención se refiere a un procedimiento (Procedimiento B) para la preparación de compuestos esencialmente ricos en enantiómeros de fórmulas (I-S) y/o (I-R)

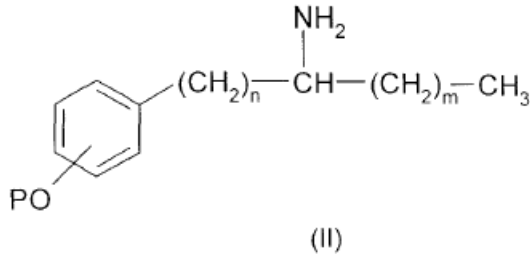


35 en las que

n representa 0, 1 o 2 y  
 m representa 0, 1 o 2,

que comprende las siguientes etapas:

(i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de fórmula (II)



5

en la que

P representa un grupo protector, que se selecciona de entre terc-butilo y un grupo bencilo opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo, y

m y n son tal como se definieron anteriormente,

10 con un agente de acilación en presencia de una hidrolasa, obteniéndose una mezcla, en la que un enantiómero se encuentra esencialmente en la forma acilada y el otro enantiómero se encuentra esencialmente en la forma no acilada;

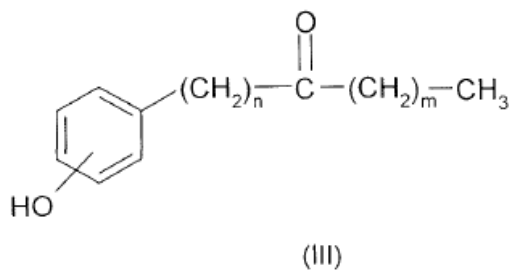
(ii) separar el enantiómero no acilado del compuesto (II) de la mezcla obtenido en la etapa (i);

15 (iii) desproteger el enantiómero no acilado del compuesto (II) obtenido en la etapa (ii) para dar la amina (I-S) o (I-R); y

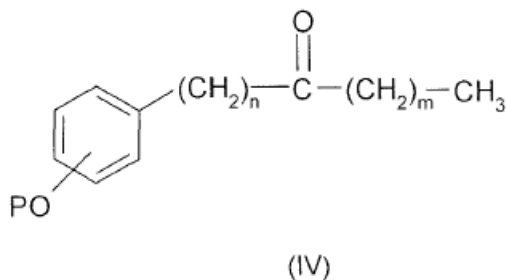
(iv) si se desea, hidrolizar el enantiómero esencialmente acilado del compuesto (II) obtenido en la etapa (i) para dar el enantiómero no acilado correspondiente de la amina (II) y desproteger posteriormente para dar la amina (IR) o (I-S),

obteniéndose el compuesto de fórmula (II) porque

20 (a) se protege en el grupo OH un compuesto de fórmula (III)



con la obtención del compuesto (IV)



y

(b) se somete el compuesto (IV) a una aminación reductora, obteniéndose el compuesto de fórmula (II).

Las declaraciones realizadas a continuación con respecto a configuraciones preferidas del procedimiento de acuerdo con la invención, de los reactivos y de los productos son válidas tanto en sí mismos como, en particular, en combinación entre sí.

- 5 Por compuestos esencialmente ricos en enantiómeros de fórmulas (I-S) y (I-R) se entenderá en el contexto de la presente invención que estos se encuentran en una pureza enantiomérica de en cada caso al menos el 95 % de ee, preferentemente al menos el 96 % de ee y en particular al menos el 97 % de ee.

Preferentemente en la etapa (i) del procedimiento B se obtiene una mezcla en la que el enantiómero S se encuentra esencialmente en forma no acilada y el enantiómero R está contenido en forma esencialmente acilada.

- 10 Por “enantiómero esencialmente no acilado del compuesto (II)” se entenderá que al menos el 95 %, preferentemente al menos el 97 %, en particular al menos el 98 % de este enantiómero del compuesto (II) no está acilado. Conforme al sentido, para la expresión “enantiómero esencialmente acilado del compuesto (II)”, es válido que al menos el 95 %, preferentemente al menos el 97 %, de manera especialmente preferente al menos el 98 %, de este enantiómero del compuesto (II) se encuentra acilado.

- 15 Por “enantiómero S esencialmente no acilado del compuesto (II)” se entenderá por consiguiente que al menos el 95 %, preferentemente al menos el 97 %, en particular al menos el 98 % del enantiómero S del compuesto (II) no está acilado. Conforme al sentido, para la expresión “enantiómero R esencialmente acilado del compuesto (II)”, es válido que al menos el 95 %, preferentemente al menos el 97 %, de manera especialmente preferente al menos el 98 %, del enantiómero R del compuesto (II) se encuentra acilado.

- 20 En el caso de la hidrolasa usada en la etapa (i) del procedimiento B se trata preferentemente de una proteasa y en particular se trata de una lipasa. Esta provoca una N-acilación selectiva (amidación) solamente de uno de los dos enantiómeros del compuesto (II). Preferentemente provoca la amidación selectiva del enantiómero R del compuesto (II). La hidrolasa se obtiene preferentemente de un microorganismo, de manera especialmente preferente de una bacteria o de una levadura. Así mismo son adecuadas hidrolasas que pueden obtenerse mediante procedimientos recombinantes. La hidrolasa puede usarse en forma purificada o parcialmente purificada o en forma del propio microorganismo. Los procedimientos para la obtención y la purificación de hidrolasas a partir de microorganismos son suficientemente conocidos por el experto, por ejemplo por el documento EP-A-11149849 o el documento EP-A-1069183. Preferentemente, la hidrolasa se usa en forma purificada.

- 30 La hidrolasa puede usarse en forma libre (es decir en forma nativa) o inmovilizada. Por una enzima inmovilizada se entiende una enzima que está fijada a un soporte inerte. Materiales de soporte adecuados, así como las enzimas inmovilizadas sobre los mismos se conocen por el documento EP-A-1149849, el documento EP-A-1 069 183 y el documento DE-OS 100193773 así como por las citas bibliográficas citadas en esos documentos. A este respecto se hace referencia en su totalidad a la divulgación de estos documentos. Entre los materiales de soporte figuran, por ejemplo, arcillas, minerales arcillosos, tal como caolinita, tierras de diatomeas, perlita, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, polvos de celulosa, materiales intercambiadores de aniones, polímeros sintéticos, tal como poliestireno, resinas acrílicas, resinas de fenolformaldehído, poliuretanos y poliolefinas, tal como polietileno y polipropileno. Los materiales de soporte se usan para la preparación de las enzimas soportadas habitualmente en forma finamente dividida, en forma de partículas, prefiriéndose las formas porosas. El tamaño de partícula del material de soporte asciende habitualmente a no más de 5 mm, en particular a no más de 2 mm (línea de tamizado).

Preferentemente se usan lipasas (triacilglicerolacilhidrolasas; EC 3.1.1.3). Entre ellas se prefieren lipasas que se obtienen de bacterias de los géneros *Burkholderia* o *Pseudomonas* o de levaduras del género *Candida*.

- Ejemplos de especies de *Burkholderia* son *Burkholderia ambifaria* (por ejemplo las cepas ATCC BAA-244, CCUG 44356, LMG 19182); *Burkholderia andropogonis* (por ejemplo las cepas ATCC 23061, CCUG 32772, CFBP 2421, CIP 105771, DSM 9511, ICMP 2807, JCM 10487, LMG 2129, NCPPB 934, NRRL B-14296); *Burkholderia caledonica* (por ejemplo las cepas W50D, CCUG 42236, CIP 107098, LMG 19076); *Burkholderia caribensis* (por ejemplo las cepas MWAP 64, CCUG 42847, CIP 106784, DSM 13236, LMG 18531); *Burkholderia caryophylli* (por ejemplo las cepas ATCC 25418, CCUG 20834, CFBP 2429, CFBP 3818, CIP 105770, DSM 50341, HAMB1 2159, ICMP 512, JCM 9310, JCM 10488, LMG 2155, NCPPB 2151); *Burkholderia cepacia* (por ejemplo las cepas Ballard 717, 717-ICPB 25, ATCC 25416, CCUG 12691, CCUG 13226, CFBP 2227, CIP 80.24, DSM 7288, HAMB1 1976, ICMP 5796, IFO 14074, JCM 5964, LMG 1222, NCCB 76047, NCPPB 2993, NCTC 10743, NRRL B-14810); *Burkholderia cocovenenans* (por ejemplo las cepas ATCC 33664, CFBP 4790, DSM 11318, JCM 10561, LMG 11626, NCIMB 9450); *Burkholderia fungorum* (por ejemplo las cepas Croize P763-2, CCUG 31961, CIP 107096, LMG 16225); *Burkholderia gladioli* (por ejemplo las cepas ATCC 10248, CCUG 1782, CFBP 2427, CIP 105410, DSM 4285, HAMB1 2157, ICMP 3950, IFO 13700, JCM 9311, LMG 2216, NCCB 38018, NCPPB 1891, NCTC 12378, NRRL B-793); *Burkholderia glatheti* (por ejemplo las cepas ATCC 29195, CFBP 4791, CIP 105421, DSM 50014, JCM 10563, LMG 14190); *Burkholderia glumae* (por ejemplo las cepas ATCC 33617, CCUG 20835, CFBP 4900, CFBP 2430, CIP 106418, DSM 9512, ICMP 3655, LMG 2196, NCPPB 2981, NIAES 1169); *Burkholderia graminis* (por ejemplo las

- cepas C4D1M, ATCC 700544, CCUG 42231, CIP 106649, LMG 18924); *Burkholderia kururiensis* (por ejemplo las cepas KP 23, ATCC 700977, CIP 106643, DSM 13646, JCM 10599, LMG 19447); *Burkholderia mallei* (por ejemplo las cepas ATCC 23344, NCTC 12938); *Burkholderia multivorans* (por ejemplo las cepas ATCC BAA-247, CCUG 34080, CIP 105495, DSM 13243, LMG 13010, NCTC 13007); *Burkholderia norimbergensis* (por ejemplo las cepas R<sup>2</sup>, ATCC BAA-65, CCUG 39188, CFBP 4792, DSM 11628, CIP 105463, JCM 10565, LMG 18379); *Burkholderia phenazinium* (por ejemplo las cepas ATCC 33666, CCUG 20836, CFBP 4793, CIP 106502, DSM 10684, JCM 10564, LMG 2247, NCIB 11027); *Burkholderia pikeitii* (por ejemplo las cepas ATCC 27511, CCUG 3318, CFBP 2459, CIP 73.23, DSM 6297, HAMB1 2158, JCM 5969, LMG 5942, NCTC 11149); *Burkholderia plantarii* (por ejemplo las cepas AZ 8201, ATCC 43733, CCUG 23368, CFBP 3573, CFBP 3997, CIP 105769, DSM 9509, ICMP 9424 JCM 5492, LMG 9035, NCPPB 3590, NIAES 1723); *Burkholderia pseudomallei* (por ejemplo las cepas WRAIR 286, ATCC 23343, NCTC 12939); *Burkholderia pyrrocinia* (por ejemplo las cepas ATCC 15958, CFBP 4794, CIP 105874, DSM 10685, LMG 14191); *Burkholderia sacchari* (por ejemplo las cepas CCT 6771, CIP 107211, IPT 101, LMG 19450); *Burkholderia solanacearum* (por ejemplo las cepas A. Kelman 60-1, ATCC 11696, CCUG 14272, CFBP 2047, CIP 104762, DSM 9544, ICMP 5712, JCM 10489, LMG 2299, NCAIM B.01459, NCPPB 325, NRRL B-3212); *Burkholderia stabilis* (por ejemplo las cepas ATCC BAA-67, CCUG 34168, CIP 106845, LMG 14294, NCTC 13011); *Burkholderia thailandensis* (por ejemplo las cepas E 264, ATCC 700388, CIP 106301, DSM 13276); *Burkholderia ubonensis* (por ejemplo las cepas EY 3383, CIP 107078, NCTC 13147); *Burkholderia vandii* (por ejemplo las cepas VA-1316, ATCC 51545, CFBP 4795, DSM 9510, JCM 7957, LMG 16020); *Burkholderia vietnamiensis* (por ejemplo las cepas TVV 75, ATCC BAA-248, CCUG 34169, CFBP 4796, CIP 105875, DSM 11319, JCM 10562, LMG 10929).
- 20 Ejemplos de especies de *Pseudomonas* son *Pseudomonas aeruginosa* (por ejemplo las cepas ATCC 10145, DSM 50071), *Pseudomonas agarici* (por ejemplo las cepas ATCC 25941, DSM 11810), *Pseudomonas alcaligenes* (por ejemplo las cepas ATCC 14909, DSM 50342), *Pseudomonas amygdali* (por ejemplo las cepas ATCC 337614, DSM 7298), *Pseudomonas anguilliseptica* (por ejemplo las cepas ATCC 33660, DSM 12111), *Pseudomonas antimicrobica* (por ejemplo las cepas DSM 8361, NCIB 9898, LMG 18920), *Pseudomonas aspleni* (por ejemplo las cepas ATCC 23835, CCUG 32773), *Pseudomonas aurantiaca* (por ejemplo las cepas ATCC 33663, CIP 106710), *Pseudomonas aureofaciens* (por ejemplo las cepas ATCC 13985, CFBP 2133), *Pseudomonas avellanae* (por ejemplo las cepas DSM 11809, NCPPB 3487), *Pseudomonas azotoformans* (por ejemplo las cepas CIP 106744, JCM 7733), *Pseudomonas balearica* (por ejemplo las cepas DSM 6083, CIP 105297), *Pseudomonas beijerinckii* (por ejemplo las cepas ATCC 19372, DSM 6083), *Pseudomonas beteli* (por ejemplo las cepas ATCC 19861, CFBP 4337), *Pseudomonas boreopolis* (por ejemplo las cepas ATCC 33662, CIP 106717), *Pseudomonas carboxydrogena* (por ejemplo las cepas ATCC 29978, DSM 1083), *Pseudomonas caricapapayae* (por ejemplo las cepas ATCC 33615, CCUG 32775), *Pseudomonas cichorii* (por ejemplo las cepas ATCC 10857, DSM 50259), *Pseudomonas cissicola* (por ejemplo las cepas ATCC 33616, CCUG 18839), *Pseudomonas citronellolis* (por ejemplo las cepas ATCC 13674, DSM 50332), *Pseudomonas coronafaciens* (por ejemplo las cepas DSM 50261, DSM 50262), *Pseudomonas corrugata* (por ejemplo las cepas ATCC 29736, DSM 7228), *Pseudomonas doudoroffii* (por ejemplo las cepas ATCC 27123, DSM 7028), *Pseudomonas echinoides* (por ejemplo las cepas ATCC 14820, DSM 1805), *Pseudomonas elongata* (por ejemplo las cepas ATCC 10144, DSM 6810), *Pseudomonas ficuserectae* (por ejemplo las cepas ATCC 35104, CCUG 32779), *Pseudomonas flavescens* (por ejemplo las cepas ATCC 51555, DSM 12071), *Pseudomonas flectens* (por ejemplo las cepas ATCC 12775, CFBP 3281), *Pseudomonas fluorescens* (por ejemplo las cepas ATCC 13525, DSM 50090), *Pseudomonas fragi* (por ejemplo las cepas ATCC 4973, DSM 3456), *Pseudomonas fulva* (por ejemplo las cepas ATCC 31418, CIP 106765), *Pseudomonas fuscovaginae* (por ejemplo las cepas CCUG 32780, DSM 7231), *Pseudomonas gelidicola* (por ejemplo las cepas CIP 106748), *Pseudomonas geniculata* (por ejemplo las cepas ATCC 19374, LMG 2195), *Pseudomonas glathei* (por ejemplo las cepas ATCC 29195, DSM 50014), *Pseudomonas halophila* (por ejemplo las cepas ATCC 49241, DSM 3050), *Pseudomonas hibiscicola* (por ejemplo las cepas ATCC 19867, LMG 980), *Pseudomonas huttiensis* (por ejemplo las cepas ATCC 14670, DSM 10281), *Pseudomonas iners* (por ejemplo la cepa CIP 106746), *Pseudomonas lanceolata* (por ejemplo las cepas ATCC 14669, CFBP 5587), *Pseudomonas lemoignei* (por ejemplo las cepas ATCC 17989, DSM 7445), *Pseudomonas lundensis* (por ejemplo las cepas ATCC 19968, DSM 6252), *Pseudomonas luteola* (por ejemplo las cepas ATCC 43273, DSM 6975), *Pseudomonas marginalis* (por ejemplo las cepas ATCC 10844, DSM 13124), *Pseudomonas meliae* (por ejemplo las cepas ATCC 33050, DSM 6759), *Pseudomonas mendocina* (por ejemplo las cepas ATCC 25411, DSM 50017), *Pseudomonas mucidolens* (por ejemplo las cepas ATCC 4685, CCUG 1424), *Pseudomonas monteilli* (por ejemplo las cepas ATCC 700476, DSM 14164), *Pseudomonas nautica* (por ejemplo las cepas ATCC 27132, DSM 50418), *Pseudomonas nitroreducens* (por ejemplo las cepas ATCC 33634, DSM 14399), *Pseudomonas oleovorans* (por ejemplo las cepas ATCC 8062, DSM 1045), *Pseudomonas oryzihabitans* (por ejemplo las cepas ATCC 43272, DSM 6835), *Pseudomonas pertucinogena* (por ejemplo las cepas ATCC 190, CCUG 7832), *Pseudomonas phenazinium* (por ejemplo las cepas ATCC 33666, DSM 10684), *Pseudomonas pictorum* (por ejemplo las cepas ATCC 23328, LMG 981), *Pseudomonas pseudoalcaligenes* (por ejemplo las cepas ATCC 17440, DSM 50188), *Pseudomonas putida* (por ejemplo las cepas ATCC 12633, DSM 291), *Pseudomonas pyrrocinia* (por ejemplo las cepas ATCC 15958, DSM 10685), *Pseudomonas resinovorans* (por ejemplo las cepas ATCC 14235, CCUG 2473), *Pseudomonas rhodesiae* (por ejemplo las cepas CCUG 38732, DSM 14020), *Pseudomonas saccharophila* (por ejemplo las cepas ATCC 15946, DSM 654), *Pseudomonas savastanoi* (por ejemplo las cepas ATCC 13522, CFBP 1670), *Pseudomonas spinosa* (por ejemplo las cepas ATCC 14606), *Pseudomonas stanieri* (por ejemplo las cepas ATCC 27130, DSM 7027), *Pseudomonas straminea* (por ejemplo las cepas ATCC 33636, CIP 106745), *Pseudomonas stutzeri* (por ejemplo las cepas ATCC 17588, DSM 5190), *Pseudomonas synxantha* (por ejemplo las cepas ATCC 9890, CFBP 5591), *Pseudomonas syringae* (por ejemplo las

5 cepas ATCC 19310, DSM 6693), *Pseudomonas syzygii* (por ejemplo las cepas ATCC 49543, DSM 7385), *Pseudomonas taetrolens* (por ejemplo las cepas ATCC 4683, CFBP 5592), *Pseudomonas tolaasii* (por ejemplo las cepas ATCC 33618, CCUG 32782), *Pseudomonas veronii* (por ejemplo las cepas ATCC 700272, DSM 11331), *Pseudomonas viridiflava* (por ejemplo las cepas ATCC 13223, DSM 11124), *Pseudomonas vulgaris*, *Pseudomonas wisconsinensis* y *Pseudomonas spec.* DSM 8246. De estas se prefieren lipasas de *Burkholderia glumae*, *Burkholderia plantarii*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas fragi*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas vulgaris*, *Pseudomonas wisconsinensis* y *Pseudomonas spec.* DSM 8246. Se prefieren especialmente las lipasas de *Pseudomonas spec.* DSM 8246.

10 Ejemplos de especies de *Candida* son *Candida albomarginata* (por ejemplo la cepa DSM 70015), *Candida antarctica* (por ejemplo la cepa DSM 70725), *Candida bacarum* (por ejemplo la cepa DSM 70854), *Candida bogoriensis* (por ejemplo la cepa DSM 70872), *Candida boidinii* (por ejemplo las cepas DSM 70026, 70024, 70033, 70034), *Candida bovina* (por ejemplo la cepa DSM 70156), *Candida brumptii* (por ejemplo la cepa DSM 70040), *Candida cacaoi* (por ejemplo la cepa DSM 2226), *Candida cariosilignicola* (por ejemplo la cepa DSM 2148), *Candida chalmersii* (por ejemplo la cepa DSM 70126), *Candida ciferii* (por ejemplo la cepa DSM 70749), *Candida cylindracea* (por ejemplo la cepa DSM 2031), *Candida ernobii* (por ejemplo la cepa DSM 70858), *Candida famata* (por ejemplo la cepa DSM 70590), *Candida freyschussii* (por ejemplo la cepa DSM 70047), *Candida friederichii* (por ejemplo la cepa DSM 70050), *Candida glabrata* (por ejemplo las cepas DSM 6425, 11226, 70614, 70615), *Candida guilliermondii* (por ejemplo las cepas DSM 11947, 70051, 70052), *Candida haemulonii* (por ejemplo la cepa DSM 70624), *Candida inconspicua* (por ejemplo la cepa DSM 70631), *Candida ingens* (por ejemplo las cepas DSM 70068, 70069), *Candida intermedia* (por ejemplo la cepa DSM 70753), *Candida kefir* (por ejemplo las cepas DSM 70073, 70106), *Candida krusei* (por ejemplo las cepas DSM 6128, 11956, 70075, 70079, 70086), *Candida lactiscondensii* (por ejemplo la cepa DSM 70635), *Candida lambica* (por ejemplo las cepas DSM 70090, 70095), *Candida lipolytica* (por ejemplo las cepas DSM 1345, 3286, 8218, 70561 o 70562), *Candida lusitanae* (por ejemplo la cepa DSM 70102), *Candida macedoniensis* (por ejemplo la cepa DSM 70106), *Candida magnoliae* (por ejemplo las cepas DSM 70638, 70639), *Candida membranaefaciens* (por ejemplo la cepa DSM 70109), *Candida multigemnis* (por ejemplo la cepa DSM 70862), *Candida mycoderma* (por ejemplo la cepa DSM 70184), *Candida nemodendra* (por ejemplo la cepa DSM 70647), *Candida nitratophila* (por ejemplo la cepa DSM 70649), *Candida norvegica* (por ejemplo la cepa DSM 70862), *Candida parapsilosis* (por ejemplo las cepas DSM 5784, 4237, 11224, 70125, 70126), *Candida pelliculosa* (por ejemplo la cepa DSM 70130), *Candida pini* (por ejemplo la cepa DSM 70653), *Candida pulcherrima* (por ejemplo la cepa DSM 70336), *Candida punicea* (por ejemplo la cepa DSM 4657), *Candida pustula* (por ejemplo la cepa DSM 70865), *Candida rugosa* (por ejemplo la cepa DSM 70761), *Candida sake* (por ejemplo la cepa DSM 70763), *Candida silvicola* (por ejemplo la cepa DSM 70764), *Candida solani* (por ejemplo la cepa DSM 3315), *Candida sp.* (por ejemplo la cepa DSM 1247), *Candida spandovensii* (por ejemplo la cepa DSM 70866), *Candida succiphila* (por ejemplo la cepa DSM 2149), *Candida utilis* (por ejemplo las cepas DSM 2361, 70163 o 70167), *Candida valida* (por ejemplo las cepas DSM 70169, 70178, 70179), *Candida versatilis* (por ejemplo la cepa DSM 6956), *Candida vini* (por ejemplo la cepa DSM 70184) y *Candida zeilanoidea* (por ejemplo la cepa DSM 70185).

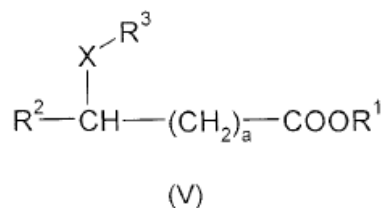
40 De manera especialmente preferente, en el procedimiento de acuerdo con la invención se usan lipasas de levaduras del género *Candida*, en particular de *Candida antarctica*. En una forma de realización especial, se usa lipasa B de *Candida antarctica*. Se prefiere la forma inmovilizada de esta lipasa, por ejemplo la lipasa B inmovilizada sobre resina acrílica de *Candida antarctica*, que puede obtenerse comercialmente por ejemplo con el nombre "Novozym 435<sup>®</sup>".

45 Los agentes de acilación usados en la etapa (i) del procedimiento B se seleccionan preferentemente entre aquellos en los que el componente de ácido porta un heteroátomo rico en electrones, que se selecciona por ejemplo de entre átomos de flúor, nitrógeno, oxígeno y azufre, en las proximidades del átomo de carbono carbonílico. Preferentemente, en el caso del agente de acilación se trata de un éster. De manera especialmente preferente como agente de acilación se selecciona entre ésteres, cuyo componente de ácido en posición  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  con respecto al átomo de carbono carbonílico porta un grupo que contiene oxígeno, nitrógeno, flúor o azufre. Se prefieren especialmente aquellos agentes de acilación en los que el propio heteroátomo está unido en posición  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  y en particular en posición  $\alpha$  con respecto al átomo de carbono carbonílico.

50 En el caso del grupo que contiene oxígeno se trata por ejemplo de un grupo hidroxilo o de un grupo alcoxilo. En el caso del grupo que contiene nitrógeno se trata por ejemplo de grupos amino, mientras que en el caso del grupo que contiene azufre puede tratarse del grupo tiol (SH) o de grupos tioalquilo.

55 El componente de alcohol del éster se deriva preferentemente de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineales o ramificados, que pueden estar sustituidos o preferentemente no sustituidos. De manera especialmente preferente, el componente de alcohol se deriva, sin embargo, de alcoholes secundarios, tal como isopropanol, 2-butanol, 2- o 3-pentanol y similares. En especial se deriva de isopropanol.

Ésteres especialmente adecuados son aquellos de fórmula V



en la que

- R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,
- R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,
- 5 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o fenilo, que está opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno,
- X representa O, S o NR<sup>4</sup>,
- R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o fenilo, que está opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno, y
- 10 a representa 0, 1 o 2.
- R<sup>1</sup> representa preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado. De manera especialmente preferente R<sup>1</sup> se deriva de alcoholes secundarios y representa por consiguiente de manera especialmente preferente un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> unido a través de un átomo de carbono terciario, tal como isopropilo o 2-butilo. En particular R<sup>1</sup> representa isopropilo.
- X representa preferentemente O.
- 15 R<sup>2</sup> representa preferentemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y en particular representa hidrógeno.
- R<sup>3</sup> representa preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, de manera especialmente preferente representa metilo o etilo y en especial representa metilo.
- En el contexto de la presente invención alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representa un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo.
- 20 Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representa un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de ello son además de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> mencionados anteriormente, pentilo, neopentilo y hexilo.
- Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> representa un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de ello son además de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionados anteriormente, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo, neonilo, decilo y neodecilo.
- 25 Alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representa un resto alquilo unido a través de oxígeno con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de ello son metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, isobutoxilo y terc-butoxilo.
- Alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> representa un hidrocarburo alifático con 1 a 10 átomos de carbono, que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Preferentemente alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> representa un alcano sustituido con un resto hidroxilo. Ejemplos de ello son metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, isobutanol, terc-butanol, pentanol, hexanol,
- 30 heptanol, octanol, 2-etilhexanol, nonanol y decanol.
- Halógeno, en el contexto de la presente invención representa preferentemente flúor, cloro o bromo, de manera especialmente preferente representa flúor o cloro.
- En los compuestos de fórmula (I-S) y (I-R) así como (II) n representa preferentemente 0 o 2 y en particular representa 0.
- 35 m representa preferentemente 0 o 1 y en particular representa 0.
- La función hidroxilo en compuestos (I-S) y (I-R) o la función hidroxilo protegida (PO-) en los compuestos (II) puede estar en posición orto, meta o para con respecto al grupo aminoalquilo  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{NH}_2)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ . Preferentemente, la función hidroxilo, en los compuestos (I-S) y (I-R) o la función hidroxilo protegida (PO-) en los compuestos (II), está en posición meta o para y en particular en posición para con respecto al grupo aminoalquilo.
- 40 En los compuestos (II), el grupo protector P representa preferentemente terc-butilo o representa un resto bencilo y en particular representa terc-butilo.

Preferentemente, en la reacción en la etapa (i) del procedimiento B se usa de 1 a 5 equivalentes molares, de manera especialmente preferente de 1 a 4 equivalentes molares y en particular de 1 a 3 equivalentes molares del agente de acilación, con respecto al contenido de enantiómero del compuesto de fórmula (II), que se acila. Por equivalentes molares se entenderá el número de grupos carboxilo del agente de acilación en moles, que pueden reaccionar con 1 mol del enantiómero del compuesto (II), que se acila. Por consiguiente, en el caso del uso de los ésteres de fórmula (V) se usa preferentemente de 1 a 5 moles, de manera especialmente preferente de 1 a 4 moles y en particular de 1 a 3 moles de éster, con respecto a 1 mol de enantiómero del compuesto de fórmula (II), que se acila. Como alternativa, en el caso del uso de los ésteres de fórmula (V) se usan preferentemente de 0,5 a 2,5 moles, de manera especialmente preferente de 0,5 a 2 moles y en particular de 0,5 a 1,5 moles de éster, con respecto a 1 mol de mezcla de enantiómeros de fórmula (II).

La cantidad que va añadirse de hidrolasa depende de su tipo y de la actividad de la preparación enzimática. La cantidad de enzima óptima para la reacción puede determinarse fácilmente mediante ensayos previos sencillos. Por regla general, se usan 1000 unidades de hidrolasa/mmol del compuesto (II).

En una forma de realización preferida, la reacción en la etapa (i) del procedimiento B se lleva a cabo en un medio de reacción no acuoso. Por medios de reacción no acuosos se entenderán aquellos medios de reacción que contienen menos del 1 % en peso, preferentemente menos del 0,5 % en peso de agua, de manera especialmente preferente menos del 0,1 % en peso de agua y en particular menos del 0,05 % en peso de agua, con respecto al peso total del medio de reacción. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados son por ejemplo hidrocarburos alifáticos, preferentemente con 5 a 8 átomos de carbono, tal como pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, heptano, octano o ciclooctano, hidrocarburos alifáticos halogenados, preferentemente con 1 o 2 átomos de carbono, tal como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, dicloroetano o tetracloroetano, hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno, los xilenos, clorobenceno o diclorobenceno, éteres alifáticos acíclicos y cíclicos, preferentemente con 4 a 8 átomos de carbono, tal como dietil éter, metil-terc-butil éter, etil-terc-butil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tetrahidrofurano o dioxano, o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. De manera especialmente preferente, se usan los éteres e hidrocarburos aromáticos mencionados anteriormente. En particular se usa tolueno.

En una forma de realización preferida como alternativa la reacción en el procedimiento A o en la etapa (i) del procedimiento B tiene lugar en sustancia, es decir disolvente acuoso u orgánico.

La reacción en la etapa (i) del procedimiento B tiene lugar, por regla general, a una temperatura de reacción por debajo de la temperatura de desactivación de la hidrolasa usada y preferentemente a al menos -10 °C. De manera especialmente preferente, se encuentra en el intervalo de 0 a 80 °C, en particular de 20 a 40 °C. En especial, la reacción tiene lugar a temperatura ambiente.

Para la realización, puede disponerse previamente por ejemplo la mezcla de enantiómeros de fórmula (II) con la hidrolasa, el agente de acilación y opcionalmente el disolvente y entremezclar la mezcla, por ejemplo mediante agitación o sacudida. En cambio, es también posible inmovilizar la hidrolasa en un reactor, por ejemplo en una columna, y conducir a través del reactor una mezcla que contiene la mezcla de enantiómeros y el agente de acilación. Para ello se conduce la mezcla en el circuito a través del reactor, hasta que se ha alcanzado la conversión deseada. A este respecto, los grupos carboxilo del agente de acilación se convierten en amidas del enantiómero del compuesto (II), que se acila de manera enantioselectiva, mientras que el otro enantiómero permanece esencialmente no modificado. Por regla general, se dirige la acilación hasta una conversión de al menos el 95 %, preferentemente de al menos el 99 % y en particular de al menos el 99,5 %, con respecto al enantiómero del compuesto (II) contenido en la mezcla, que se acila de manera enantioselectiva. La continuación de la reacción, es decir la formación de amida secuencial, puede seguirse a este respecto mediante procedimientos habituales tal como cromatografía de gases o HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*).

En el caso de la mezcla de enantiómeros (II) usada se trata por regla general del racemato de las aminas; sin embargo, son también adecuadas mezclas enriquecidas en uno de los enantiómeros.

El procesamiento de la mezcla de reacción puede tener lugar de manera habitual, por ejemplo, separándose de la mezcla de reacción en primer lugar la hidrolasa, por ejemplo mediante separación por filtración o por centrifugación, opcionalmente eliminando del filtrado o del centrifugado el disolvente y sometiendo el residuo a continuación a una operación de separación.

Mediante la reacción enantioselectiva de la mezcla de enantiómeros de fórmula (II) se genera un producto de reacción, que contiene esencialmente un enantiómero acilado (es decir amida) del compuesto (II) y el enantiómero contrario esencialmente no acilado. Esta mezcla existente ahora de amina y amida puede separarse fácilmente con procedimientos habituales. Operaciones de separación adecuadas son por ejemplo extracción, destilación, cristalización o cromatografía. Preferentemente, la separación de la amina y de la amida tiene lugar de manera destilativa. En un procedimiento de separación preferido como alternativa, se mezcla con un ácido la mezcla de reacción suspendida o disuelta en un disolvente orgánico, formándose y precipitando la sal de amonio del enantiómero no acilado. Este puede separarse del sobrenadante mediante filtración o centrifugación, que contiene la amida de un enantiómero del compuesto (II). Ácidos adecuados son por ejemplo ácidos minerales, tal como ácido



- clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. En cambio, son también adecuados ácidos orgánicos, tal como ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, prefiriéndose sin embargo ácidos minerales y en particular ácido sulfúrico. El ácido se usa preferentemente en una cantidad tal que no se eliminan aquellos grupos protectores P de la función OH, que se escinden habitualmente mediante tratamiento con ácido. Esto es válido en particular en el caso del uso de terc-butilo como grupo protector. Preferentemente, el ácido se usa en cantidad aproximadamente equimolar con respecto al enantiómero no acilado, por ejemplo en una cantidad de 0,9 a 1,5 moles, preferentemente de 1 a 1,2 moles y en particular aproximadamente 1 mol, con respecto a 1 mol del enantiómero no acilado. En el caso de ácidos polipróticos, tal como ácido sulfúrico, las relaciones molares se refieren, naturalmente, al número de los protones contenidos en el ácido.
- En la etapa (iii) se desprotege el enantiómero del compuesto (II) separado en la etapa (ii), esencialmente no acilado y se convierte en la amina esencialmente rica en enantiómeros libre correspondiente. En particular, en el caso del enantiómero no acilado, separado en la etapa (ii), se trata del enantiómero S del compuesto (II), que se desprotege en la etapa (iii) y se convierte en el compuesto (I-S).
- La desprotección tiene lugar por regla general en aquellas condiciones de reacción que se conocen por el estado de la técnica para la escisión del grupo protector P respectivo. Procedimientos de desprotección adecuados se describen por ejemplo en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley Interscience 1999 o en P.J. Kocienski, Protective Groups, Thieme 2000, a la que se hace referencia en su totalidad por el presente documento.
- Así, la escisión del grupo protector de terc-butilo tiene lugar preferentemente mediante tratamiento del compuesto protegido con un ácido. Ácidos adecuados son los ácidos minerales y orgánicos mencionados anteriormente. Ácidos preferidos son ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Preferentemente la operación de desprotección tiene lugar con ácidos a temperaturas de reacción elevadas, por ejemplo a de 50 a 150 °C, preferentemente de 70 a 100 °C.
- Si se usó un grupo protector P bencílico, entonces, la escisión del componente bencílico tiene lugar preferentemente de manera hidrogenolítica. La hidrogenolisis tiene lugar por regla general en condiciones conocidas, por ejemplo con el uso de un catalizador de hidrogenación adecuado, tal como paladio, hidróxido de paladio o platino.
- Si la amina, después de la escisión del grupo protector, se encuentra aún en forma de la sal de amonio, por ejemplo, porque el producto protegido se desprotegió con ácidos o porque la separación ha tenido lugar en la etapa (ii) mediante precipitación de la sal de amonio, entonces se libera la amina a partir de la sal de amonio por medio de una base adecuada. Bases adecuadas son por ejemplo hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, hidróxidos alcalinotérreos, tal como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio, carbonatos alcalinos o carbonatos alcalinotérreos, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio. Preferentemente se usan hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Preferentemente la neutralización tiene lugar en un medio acuoso. Para el aislamiento más fácil de la amina se usa la base preferentemente en una cantidad tal que, por un lado, se neutraliza la función amina, pero, por otro lado, no se desprotona la función hidroxilo en el anillo de fenol y precipita la molécula neutra. Por consiguiente, el valor de pH se ajusta preferentemente al punto isoeléctrico. La amina libre obtenida puede cometerse a continuación, si se desea, a etapas de purificación adicionales.
- El otro enantiómero, cuyo derivado protegido se aciló de manera enantioselectiva en el procedimiento A o en la etapa (i) del procedimiento B, puede obtenerse por que, el enantiómero del compuesto (II) esencialmente acilado obtenido en la etapa (ii) se hidroliza con escisión de la función acilo, obteniéndose el enantiómero del compuesto (II) correspondiente. Preferentemente, a este respecto se trata del enantiómero R del compuesto (II).
- La hidrólisis tiene lugar a este respecto por regla general en las condiciones de reacción que se conocen para la hidrólisis de amidas. Las condiciones de reacción se describen por ejemplo en el documento DE-A-19534208 o en Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín 1988, 17ª edición, página 419 o en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, John Wiley and Sons, página 338 y siguientes, a la que se hace referencia en su totalidad por el presente documento. Preferentemente, la hidrólisis para dar la amina tiene lugar mediante reacción con una base. Bases adecuadas son por ejemplo hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, hidróxidos alcalinotérreos, tal como hidróxido de calcio, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, tal como carbonato de sodio, potasio y calcio, amoniaco, aminas, tal como dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina, o aminoalcoholes, tal como etanolamina, dietanolamina y trietanolamina. De manera especialmente preferente se usan los hidróxidos alcalinos mencionados, opcionalmente en combinación con una amina o aminoalcohol. La hidrólisis puede llevarse a cabo en agua o en un disolvente o en una mezcla de agua y disolvente. Disolventes adecuados son alcoholes, preferentemente con 1 a 3 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, glicoles, en particular con 2 a 8 átomos de carbono, tal como etilenglicol, di- y trietilenglicol, aminas y aminoalcoholes, por ejemplo las aminas y los aminoalcoholes mencionados anteriormente, además las mezclas de los disolventes mencionados anteriormente así como sus mezclas con agua. La hidrólisis tiene lugar preferentemente a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente usado. El enantiómero del compuesto (II) hidrolizado obtenido puede desprotegerse a continuación, en las mismas condiciones de reacción que se describen para el enantiómero

contrario, y convertirse en la amina (I-S) correspondiente o preferentemente (I-R).

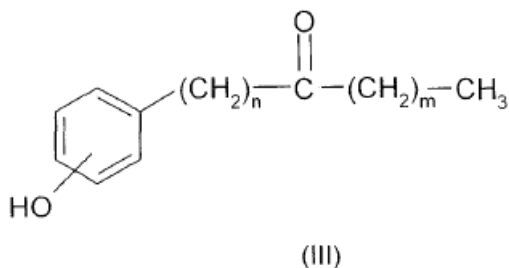
Con el procedimiento de acuerdo con la invención se obtienen las aminas (I-S) y (I-R) con un exceso enantiomérico (valor ee) de preferentemente al menos el 95 %, de manera especialmente preferente de al menos el 96 %, más preferentemente de al menos el 97 % y en particular de al menos el 98 %, por ejemplo al menos el 99 %.

- 5 En especial, en el caso del compuesto 4-(1-aminoetil)-fenol se obtiene con el procedimiento de acuerdo con la invención el enantiómero S con un exceso enantiomérico (valor ee) de preferentemente al menos el 98 % de ee, de manera especialmente preferente de al menos el 99 % de ee y en particular de al menos el 99,4 % de ee. La pureza enantiomérica del enantiómero R correspondiente asciende preferentemente al menos al 98 % de ee y de manera especialmente preferente al menos al 99 % de ee.
- 10 En especial en el caso del compuesto 3-(1-aminoetil)-fenol se obtiene con el procedimiento de acuerdo con la invención el enantiómero S con un exceso enantiomérico (valor ee) de preferentemente al menos el 98 % de ee, de manera especialmente preferente de al menos el 99 % de ee y en particular de al menos el 99,5 % de ee. La pureza enantiomérica del enantiómero R correspondiente asciende preferentemente al menos al 98 % de ee y de manera especialmente preferente al menos al 98,5 % de ee.
- 15 El exceso enantiomérico de las aminas (I-S) y (I-R) puede determinarse por medio de procedimientos habituales, por ejemplo mediante determinación de rotación óptica o mediante cromatografía sobre una fase quiral, por ejemplo mediante HPLC o cromatografía de gases a través de columnas quirales.

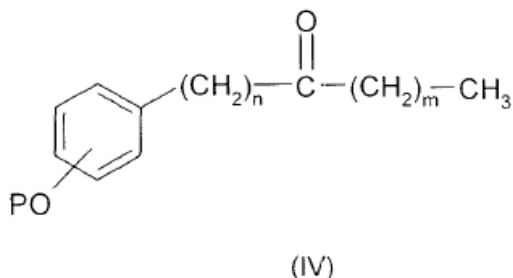
- 20 Cuando no existe interés en uno de los enantiómeros (I-R) o (I-S) o en productos de reacción del mismo, entonces este puede racemizarse y usarse de nuevo o en la etapa (i) del procedimiento B. Mediante esta realimentación se permite obtener en conjunto más del 50 % del enantiómero deseado (I-S) o (I-R) a partir de la mezcla de enantiómeros (II). Las condiciones de racemización adecuadas son conocidas y se describen por ejemplo en el documento WO 00/209357 o el documento WO 00/47546, a cuyo contenido se hace referencia expresamente por el presente documento.

El compuesto de fórmula (II) se obtiene por que

- 25 (a) se protege en el grupo OH un compuesto de fórmula (III)



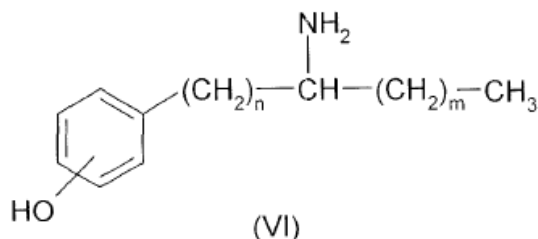
en la que n y m se definen tal como anteriormente, con la obtención del compuesto (IV)



- 30 en la que P se define tal como anteriormente, y

(b) se somete el compuesto (IV) a una aminación reductora, obteniéndose el compuesto de fórmula (II).

Puede concebirse también el orden inverso de estas etapas, es decir, en primer lugar la aminación reductora del compuesto (III) con la obtención de un compuesto de amina VI



y solo a continuación introducción del grupo protector de hidroxilo en la amina VI obtenida con la obtención del compuesto (II).

5 Grupos protectores P adecuados son aquellos que, por un lado, pueden instalarse fácilmente, pero, por otro lado, también soportan las etapas (i) y (ii) del procedimiento B y pueden eliminarse, no obstante, adecuadamente de nuevo, por ejemplo en las etapas (iii) y (iv) del procedimiento B. Grupos protectores habituales para funciones hidroxilo son los correspondientes alquilo éteres, bencil éteres y silil éteres. Se obtienen en la mayoría de los casos mediante reacción del halogenuro de alquilo, bencilo o sililo correspondiente con el compuesto que va a protegerse. En el caso del compuesto (III) ha resultado ser, sin embargo, especialmente favorable convertir en el bencil éter correspondiente o un bencil éter sustituido en el anillo de fenilo del grupo bencilo o en particular en el terc-butil éter (P = bencilo, terc-butilo o bencilo sustituido).

En el caso del grupo bencilo sustituido se trata preferentemente de grupos metil- o dimetilbencilo. La ventaja del uso de grupos bencilo sustituidos de este tipo se basa en su baja sensibilidad frente a condiciones hidrogenolíticas de la etapa (b) en comparación con el bencilo no sustituido.

15 La introducción del grupo protector en la etapa (a) tiene lugar por regla general en las condiciones de reacción habituales tal como se conocen por el estado de la técnica para la introducción del grupo protector correspondiente. En este contexto se remite a T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley Interscience 1999 así como a P.J. Kocienski, Protective Groups, Thieme 2000, a la que se hace referencia en su totalidad por el presente documento.

20 De este modo la conversión del compuesto (III) en los bencil éteres correspondientes tiene lugar por ejemplo mediante reacción de (III) con un haluro de bencilo sustituido opcionalmente en el anillo de fenilo, por ejemplo con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo, llevándose a cabo la reacción por regla general en presencia de una base. Bases adecuadas son los hidróxidos alcalinos e hidróxidos alcalinotérreos mencionados anteriormente así como carbonatos alcalinos y alcalinotérreos.

25 La conversión en los terc-butil éteres correspondientes tiene lugar preferentemente mediante reacción del compuesto (III) con isobuteno en presencia de un ácido. Ácidos adecuados son ácidos minerales, tal como ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos fuertes, tal como ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico. De manera especialmente preferente se usa ácido trifluorometanosulfónico. El ácido se usa a este respecto en cantidades catalíticas. Isobuteno se usa en al menos una cantidad equimolar con respecto al compuesto que va a protegerse, por ejemplo en una cantidad de 1 a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto que va a protegerse. Preferentemente se usa sin embargo en exceso. Preferentemente, la relación molar de isobuteno con respecto al compuesto que va a protegerse asciende a de 2:1 a 10:1, de manera especialmente preferente de 3:1 a 7:1, por ejemplo aproximadamente 5:1. La operación de grupo protector tiene lugar por regla general en un disolvente. Disolventes adecuados son aquellos que no experimentan una reacción ni con los reactivos ni con el producto. Ejemplos de ello son los disolventes mencionados con respecto a la etapa (i). Preferentemente se usan alcanos halogenados, tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorocarbono o dicloroetano. La temperatura de reacción asciende habitualmente a de -80 a 40 °C, de manera especialmente preferente de -50 a 30 °C y en particular aproximadamente a temperatura ambiente. La reacción puede tener lugar tanto sin presión como a presión elevada. En el caso de una realización sin presión, se procede por regla general de modo que se condensa isobuteno en primer lugar mediante enfriamiento hasta por debajo de -7 °C y a continuación se hace reaccionar con el compuesto (III) en presencia del catalizador ácido y el disolvente a la temperatura de reacción deseada. En el caso de la realización a presión el isobuteno no necesita condensarse. La presión asciende preferentemente a de 0,15 a 2 MPa (de 1,5 a 20 bar), de manera especialmente preferente de 0,2 a 2 MPa (de 2 a 20 bar).

45 El compuesto (IV) protegido se aísla a continuación según procedimientos habituales y opcionalmente se purifica. Por ejemplo, la solución de reacción, preferentemente después de eliminarse el isobuteno en exceso, puede neutralizarse en primer lugar, por ejemplo mediante agitación con una solución acuosa básica y/o mediante extracción con agua o una solución básica acuosa, secado de la fase de disolvente orgánica y eliminación del disolvente. Si se desea, el producto (IV) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo de manera cromatográfica o extractiva.

50 A continuación se somete el producto protegido (IV) a una aminación reductora para dar la amina racémica (II).

- Condiciones de reacción adecuadas para aminaciones reductoras se describen por ejemplo en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley and Sons, página 798 y siguientes, a la que se hace referencia en su totalidad por el presente documento. Como componentes de aminación y de reducción se usan preferentemente amoniaco e hidrógeno. Es posible sin embargo también la reacción con otros agentes de reducción,
- 5 tal como amoniaco en combinación con zinc y HCl, cianoborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ), borohidruro de sodio, pentacarbonilo de hierro con KOH alcohólico o selenofenol ( $\text{PhSeH}$ ). Se prefiere sin embargo el uso de amoniaco en combinación con hidrógeno. En este caso, la reacción tiene lugar por regla general en presencia de un catalizador de hidrogenación, pudiendo ser el catalizador de hidrogenación tanto homogéneo como heterogéneo.
- Si en el caso del grupo protector introducido en la etapa (a) se trata de un grupo bencilo, entonces el catalizador de hidrogenación se selecciona preferentemente de modo que permite las condiciones de reacción más suaves posibles y así se evita la escisión hidrogenolítica del grupo protector de bencilo en el transcurso de la aminación reductora. Como alternativa se usa en presencia de un grupo protector de bencilo, en lugar de hidrógeno otro agente de reducción, por ejemplo cianoborohidruro de sodio.
- 10 Como catalizadores de hidrogenación son adecuados bajo la condición anterior, todos los catalizadores del estado de la técnica, que catalizan la aminación reductora de cetonas y aldehídos para dar las aminas correspondientes. Preferentemente los catalizadores de hidrogenación contienen al menos un metal del grupo VIII.
- Los metales especialmente adecuados del grupo VIII se seleccionan de entre rutenio, cobalto, rodio, níquel, paladio y platino.
- Los metales pueden usarse también como mezclas. Además, los catalizadores pueden contener, además de los metales del grupo VIII, también pequeñas cantidades de otros metales, por ejemplo metales del grupo VIIa, en particular renio, o metales del grupo Ib, es decir, cobre, plata u oro. Metales especialmente preferidos del grupo VIII son rutenio, níquel, paladio y platino, en particular rutenio, níquel y paladio, y más preferentemente rutenio y níquel. En especial el catalizador contiene níquel como especie catalíticamente activa.
- 20 Si se usa un catalizador heterogéneo, entonces este se encuentra, de manera adecuada en forma finamente dividida. La forma finamente dividida se consigue por ejemplo de la siguiente manera:
- 25 a) catalizador negro: el metal se separa de manera reductiva poco antes del uso como catalizador a partir de la solución de una de sus sales.
- b) catalizador de Adams: los óxidos de metal, en particular los óxidos de platino y paladio, se reducen *in situ* mediante el hidrógeno usado para la hidrogenación.
- 30 c) catalizador de esqueleto o Raney: el catalizador se produce como "esponja de metal" a partir de una aleación binaria del metal (en particular níquel o cobalto) con aluminio o silicio mediante lixiviación de un componente con ácido o base. El resto de los componentes de aleación original actúan con frecuencia de manera sinérgica.
- d) catalizador soportado: los catalizadores negros pueden depositarse también sobre la superficie de una sustancia de soporte. Soportes y materiales de soporte adecuados se describen a continuación.
- 35 Tales catalizadores heterogéneos se describen de forma general por ejemplo en *Organikum*, 17ª edición, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín, 1988, página 288.
- Los soportes pueden componerse de material metálico o no metálico, poroso o no poroso.
- Materiales metálicos adecuados son por ejemplo aceros nobles altamente aleados. Materiales no metálicos adecuados son por ejemplo materiales minerales, por ejemplo minerales naturales y sintéticos, vidrios o cerámicas,
- 40 plásticos, por ejemplo polímeros naturales o sintéticos, o una combinación de ambos.
- Materiales de soporte preferidos son carbón, en particular carbón activo, dióxido de silicio, en particular dióxido de silicio amorfo, óxido de aluminio, y además los sulfatos y carbonatos de los metales alcalinotérreos, carbonato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, sulfato de magnesio, carbonato de bario y sulfato de bario.
- El catalizador puede aplicarse sobre el soporte mediante procedimientos habituales, por ejemplo mediante
- 45 impregnación, humectación o rociado del soporte con una solución que contiene el catalizador o un precursor adecuado del mismo.
- Soportes adecuados y procedimientos para la aplicación del catalizador sobre los mismos se describen por ejemplo en el documento DE-A-10128242, al que se hace referencia en su totalidad por el presente documento.
- También pueden usarse catalizadores de hidrogenación homogéneos en el procedimiento de acuerdo con la invención. Ejemplos de ello son los catalizadores de níquel, que se describen en el documento EP-A-0668257. En el caso de un uso de catalizadores homogéneos, es desventajoso, sin embargo, sus costes de producción y también el hecho de que, por regla general, no sean regenerables.
- 50

Por lo tanto, en el procedimiento de acuerdo con la invención se usan preferentemente catalizadores de hidrogenación heterogéneos.

5 De manera especialmente preferente, el metal se usa en forma soportada o como esponja de metal. Ejemplos de catalizadores soportados son en particular paladio, níquel o rutenio sobre carbón, en particular carbón activo, dióxido de silicio, en particular sobre dióxido de silicio amorfo, carbonato de bario, carbonato de calcio, carbonato de magnesio u óxido de aluminio, pudiendo encontrarse los soportes en las formas descritas anteriormente. Formas de soporte preferidas son los cuerpos moldeados descritos anteriormente.

10 Los catalizadores metálicos pueden usarse también en forma de sus óxidos, en particular óxido de paladio, óxido de platino u óxido de níquel, que se reducen entonces en las condiciones de hidrogenación para dar los metales correspondientes.

Como esponja de metal se usa en particular níquel Raney.

En especial, en el procedimiento de acuerdo con la invención se usa níquel Raney como catalizador de hidrogenación.

15 La cantidad de catalizador que va a usarse depende, entre otras cosas, del metal catalíticamente activo respectivo y de su forma de uso y puede determinarse por el experto en el caso individual.

La aminación reductora tiene lugar a una temperatura de preferentemente 20 a 200 °C, de manera especialmente preferente de 50 a 150 °C y en particular de 70 a 120 °C.

La presión de reacción de la aminación reductora se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,2 a 30 MPa (de 2 a 300 bar), de manera especialmente preferente de 5 a 15 MPa (de 50 a 150 bar).

20 Tanto la presión de reacción como la temperatura de reacción dependen, entre otras cosas, de la actividad y la cantidad del catalizador de hidrogenación usado y pueden determinarse por el experto en el caso individual.

25 La aminación reductora de la etapa (b) puede tener lugar en un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son, con excepción de los hidrocarburos halogenados, los mencionados anteriormente con respecto a la etapa (i). Preferentemente la reacción tiene lugar sin embargo en ausencia de un disolvente orgánico. En su lugar, en una forma de realización preferida sirve como disolvente amoniaco condensado, que se usa en exceso.

30 Después de finalizar la reacción, después de la descompresión del recipiente de reacción, se evapora por regla general el amoniaco en exceso y se retira el catalizador. El catalizador heterogéneo se separa preferentemente mediante filtración o mediante sedimentación y eliminación de la fase superior, que contiene producto. También otros procedimientos de separación para la eliminación de sólidos de soluciones, tal como por ejemplo centrifugación, son adecuados para la eliminación de los catalizadores heterogéneos. La eliminación de los catalizadores homogéneos tiene lugar mediante procedimientos habituales para la separación de mezclas de igual fase, por ejemplo mediante procedimientos cromatográficos. Opcionalmente, en función del tipo de catalizador, puede ser necesario desactivarlo antes de la eliminación. Esto puede tener lugar mediante procedimientos habituales, por ejemplo mediante lavado de la solución de reacción con disolventes próticos, por ejemplo con agua o con alcanoles C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, que están ajustados de manera básica o ácida según sea necesario. En caso de que se usara un disolvente en la reacción, este se elimina igualmente, por regla general, lo que puede tener lugar mediante procedimientos habituales, por ejemplo de manera destilativa, en particular a presión reducida.

40 El producto de reacción puede purificarse mediante procedimientos habituales, por ejemplo mediante destilación, sublimación, extracción o cromatografía.

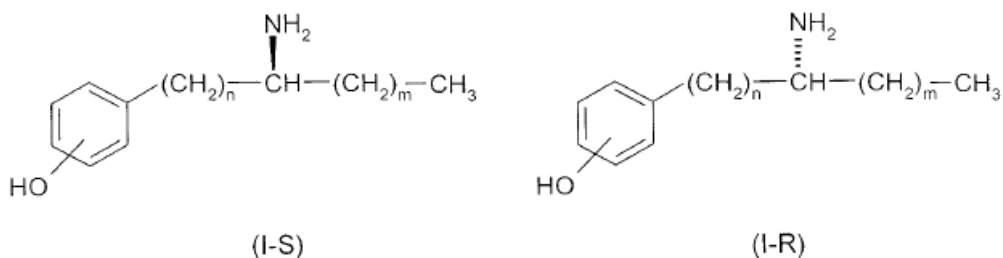
45 En el caso de la realización de la reacción en orden inverso, es decir, en primer lugar aminación reductora y solamente a continuación introducción de grupo protector, es válido para la etapa de la aminación reductora lo dicho anteriormente, no existiendo sin embargo el problema de la escisión de determinados grupos protectores en las condiciones de aminación. No obstante, en este orden de reacción no puede usarse ningún grupo protector de bencilo, dado que este reaccionaría preferentemente con el grupo amino obtenido y una bencilamina formada también es más difícil de proteger que un bencil éter. En este caso se usa preferentemente un terc-butil éter como grupo protector. Para la introducción del grupo protector es válido lo dicho anteriormente, debiendo tenerse en cuenta en la reacción que el ácido debe usarse en una cantidad más de equimolar, con respecto al compuesto que va a protegerse, dado que se une al menos parcialmente por la función amino.

50 Preferentemente la preparación del compuesto (II) es en el orden de las etapas (a) y a continuación (b).

También en los compuestos (III), (IV) y (VI) n representa preferentemente 0 o 2 y en particular representa 0. m representa preferentemente 0 o 1 y en particular representa 0. También en estos compuestos, la función hidroxilo (en compuestos (III) y (VI)) o la función hidroxilo protegida PO (en el compuesto (IV)) pueden encontrarse en posición orto, meta o para con respecto al grupo alquilcarbonilo o grupo aminoalquilo. Preferentemente la función

hidroxilo o la función hidroxilo protegida PO se encuentra en posición meta o para y en particular en posición para con respecto al grupo alquilcarbonilo o grupo aminoalquilo.

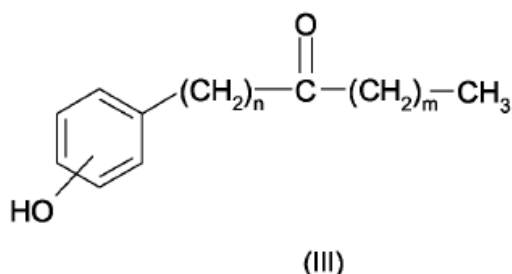
Por último, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos ópticamente activos de fórmulas I-S y/o I-R



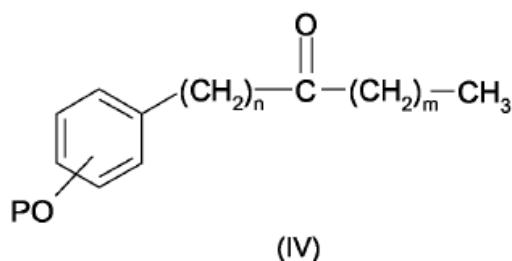
5

en las que n y m son tal como se definieron anteriormente, en el que

(a) se protege en el grupo OH un compuesto de fórmula (III)



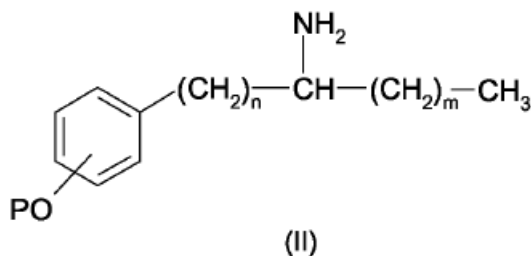
con la obtención del compuesto (IV)



10

en la que P es tal como se definió anteriormente;

(b) se somete el compuesto (IV) a una aminación reductora, obteniéndose una mezcla de enantiómeros de fórmula (II);



15

(c) se hace reaccionar la mezcla de enantiómeros de fórmula (II) con un agente de acilación en presencia de una hidrolasa, obteniéndose una mezcla, en la que un enantiómero se encuentra esencialmente en la forma acilada y el otro enantiómero se encuentra esencialmente en la forma no acilada;

(d) se separa de la mezcla obtenida en la etapa (i) el enantiómero no acilado del compuesto (II);

(e) se desprotege el enantiómero no acilado del compuesto (II) obtenido en la etapa (ii) para dar la amina (I-S) o

(I-R); y

(f) si se desea, se hidroliza el enantiómero esencialmente acilado del compuesto (II) obtenido en la etapa (i) para dar el enantiómero no acilado correspondiente de la amina (II) y a continuación se desprotege para dar la amina (I-R) o (I-S).

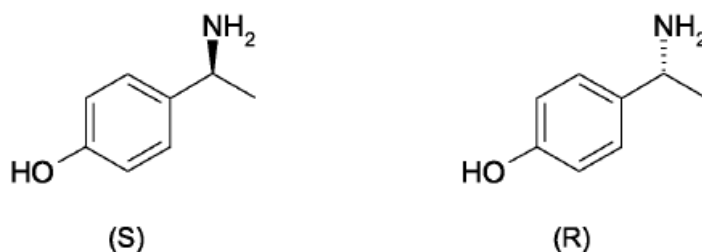
- 5 Las declaraciones realizadas anteriormente con respecto a configuraciones adecuadas y preferidas de los compuestos y del procedimiento son válidas en este caso de manera correspondiente.

Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, en particular en aquella forma de realización que comprende las etapas (a) y (b), se obtienen los compuestos (I-S) y/o (I-R) en altos rendimientos y con una pureza enantiomérica muy alta.

- 10 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

### Ejemplos

#### 1. Síntesis de (S)-4-(1-aminoetil)fenol y (R)-4-(1-aminoetil)fenol



- 15 1.1 Introducción del grupo protector: reacción de 4-hidroxiacetofenona para dar 4-terc-butoxiacetofenona

En un matraz de tres bocas con refrigerador de hielo seco se mezcló p-hidroxiacetofenona (60 g, 0,44 mol) en cloruro de metileno (800 ml) con 3 gotas de ácido trifluorometanosulfónico. A la mezcla de reacción se añadió isobuteno condensado (123 g, 2,2 mol), apareciendo una turbidez y precipitó un precipitado cristalino fino. La mezcla de color ligeramente violeta se agitó durante la noche con refrigerador de hielo seco colocado, evaporándose el hielo seco y el isobuteno en exceso. Al día siguiente se añadió la mezcla con agitación en solución semiconcentrada de carbonato de sodio (600 ml). Después de la separación de fases se lavó la fase orgánica con solución semisaturada de carbonato de sodio frecuentemente hasta que la fase acuosa permanecía incolora. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 66 g (78 % del teórico) de 4-terc-butoxi-acetofenona como aceite incoloro, que según analítica de CG presentaba una pureza del 99,9 %.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,40 (s, 9H); 2,58 (s, 3H); 7,05 y 7,90 (sistema AA',BB';  $J_{AB}$  = 10,5 Hz, 4H).

#### 1.2 Aminación reductora: Síntesis de 1-(4-terc-butoxifenil)etilamina

Una mezcla de 4-terc-butoxiacetofenona del Ejemplo 1.1 (44 g, 0,23 moles), que se había estabilizado con 5 gotas de solución concentrada de amoníaco, y 1 g de níquel Raney se mezclaron con 3 gotas de ácido acético glacial y se disolvió en un autoclave en amoníaco líquido (100 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se introdujo hidrógeno hasta una presión interna de 10 MPa (100 bar). A continuación se agitó a 100 °C, hasta que ya no se recibió más hidrógeno (10-20 h). El autoclave se descomprimió, el residuo se recogió en metanol (200 ml) tras la evaporación del amoníaco y el catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y el residuo de destilación restante se recondensó en vacío de bomba de aceite a 85 °C. Se obtuvieron 40 g (90 % del teórico) de amina bruta, que según el análisis de CG presentaba una pureza del 95,6 %. El condensado a partir de varias preparaciones se sometieron conjuntamente a una destilación de vacío. Se obtuvo 1-(4-terc-butoxifenil)etilamina con un rendimiento del 75 % del teórico como producto puro.

Punto de ebullición: 94 - 97 °C (0,4 mm)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,65 (s, 9H); 1,80 (d,  $J$  = 7Hz, 3H); 4,20 (c,  $J$  = 7Hz, 1 H); 4,40 (s, ancho, 2H); 6,80 y 7,50 (sistema AA',BB';  $J_{AB}$  = 10,5 Hz, 4H).

- 40 1.3 Separación de racematos

1-(4-terc-Butoxifenil)etilamina (246 g, 1,28 moles) se mezcló con éster isopropílico de ácido metoxiacético (254 g, 1,92 mol) y Novozyme® 435 (2,5 g) y se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora precipitó un residuo blanco, cristalino fino. Tras el calentamiento de la mezcla hasta 35 °C se agitó durante la noche a esta temperatura. El análisis posterior de la pureza óptica mostró, que el enantiómero S de 1-(4-terc-butoxifenil)etilamina era enantioméricamente rico. El enantiómero R acilado presentaba una pureza óptica del 98,9 %. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con tolueno (200 ml) y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio a

- 45

40 °C. El residuo se recogió en tolueno (400 ml) y se mezcló gota a gota con ácido sulfúrico al 38 % (82 g, 0,31 moles). Se formó un precipitado blanco espeso, que se diluyó con tolueno (500 ml). El sólido se aspiró, se lavó con tolueno (300 ml) y se secó durante la noche en la estufa de secado de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 144,4 g (96 %) de la sal de sulfato de (S)-1-(4-terc-butoxifenil)etilamina.

- 5 Para el aislamiento del enantiómero R acilado de 1-(4-terc-butoxifenil)etilamina se separó la fase acuosa de los filtrados reunidos y la fase orgánica se concentró, hasta que quedó un sólido blanco untuoso (256 g). El sólido se fundió y en el vacío de bomba de aceite a una temperatura de baño de 70 °C se liberó de todos los constituyentes volátiles. Se obtuvieron 180 g (rendimiento cuantitativo) de (R)-N-1-(4-terc-butoxifenil)etilmtoxacetamida bruta, que estaba aún impurificada con éster isopropílico de ácido metoxiacético (aproximadamente el 5 %). La pureza óptica ascendía al 98,9 % de ee.

10 RMN de <sup>1</sup>H de (R)-N-1-(4-terc-butoxifenil)etilmtoxacetamida  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,30 (s, 9H); 1,50 (d, J = 7Hz, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,87 y 3,95 (sistema AB; J<sub>AB</sub> = 16 Hz, 2H); 5,15 (dc, J = 7Hz y 9 Hz, 1H); 6,70 (s, ancho, 1H); 6,95 y 7,20 (sistema AA',BB'; J<sub>AB</sub> = 10,5 Hz, 4H).

#### 1.4 Hidrólisis de amida: Síntesis de (R)-1-(4-terc-butoxifenil)etilamina

- 15 (R)-N-1-(4-terc-Butoxifenil)etilmtoxacetamida del Ejemplo 1.3 (180 g con una pureza del 94 %; corresponde a 0,64 moles de sustancia pura) se mezcló con agitación con trietanolamina (20 ml) y a continuación se mezcló con NaOH al 50 % (70,8 g, 0,89 moles). Entonces se agitó a una temperatura de baño de 140 °C aún durante siete horas, después de lo cual según CG había reaccionado toda la amida. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se enfrió y se extrajo con terc-butilmetil éter (3 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminarse el disolvente en el evaporador rotatorio se obtuvieron 123,7 g (73 %) de (R)-1-(4-terc-butoxifenil)etilamina en forma de un aceite ligeramente marrón. La pureza química ascendió al 99,4 %, la pureza óptica al 98,9 % de ee. El espectro de <sup>1</sup>H es idéntico al indicado en el Ejemplo 1.2.

#### 1.5 Escisión del grupo protector: Síntesis de (R)-4-(1-aminoetil)fenol

- 25 (R)-1-(4-terc-Butoxifenil)etilamina (89,4 g, 0,463 moles) se disolvió en ácido clorhídrico al 10 % (200 ml) y se calentó hasta 85 °C. A aproximadamente 80 °C apareció un intenso desprendimiento de gas. Se agitó posteriormente tres horas más a 85 °C, después de lo cual había quedado paralizado el desprendimiento de gas. Se enfrió la mezcla ligeramente amarilla hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota entonces NaOH al 20 % hasta un valor de pH de 10,2. Durante la noche precipitó el fenol desprotegido en forma de un polvo débilmente amarillo. Este se aspiró y se secó durante la noche en la estufa de secado. Para la purificación se digirió el producto bruto con terc-butilmetil éter (200 ml). La suspensión se filtró y el residuo del filtro se secó de nuevo a vacío. Se obtuvieron 51,3 g (63 %) de (R)-4-(1-aminoetil)fenol en forma de un polvo débilmente amarillo.

30 P.f.: 121 °C.  
 Valor de rotación [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 27,5° (c = 1 en metanol).  
 35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,15 (d, J = 7Hz, 3H); 1,75 (s, ancho, 2H); 3,90 (c, J = 7 Hz, 1H); 6,65 y 7,15 (sistema AA',BB'; J<sub>AB</sub> = 10,5 Hz, 4H); 9,20 (s, ancho, 1H).

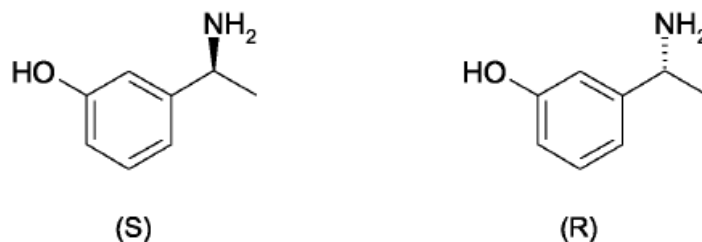
#### 1.6 Escisión del grupo protector: Síntesis de (S)-4-(1-aminoetil)fenol

- 40 Sulfato de (S)-1-(4-terc-butoxifenil)etilamonio del Ejemplo 1.3 (144 g, 0,61 mol) se suspendió en agua (500 ml). La suspensión se ajustó mediante adición de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (3 ml) a un valor de pH de 1 y se calentó hasta 85 °C. Se produjo un ligero desprendimiento de gas. Después de tres horas se había disuelto toda la sal y quedó paralizado el desprendimiento de gas. Se dejó enfriar y se mezcló la mezcla con NaOH al 20 %, hasta que el valor de pH ascendió a 10,2. Al día siguiente se aspiró el sólido precipitado durante la noche y se secó en la estufa de secado de vacío. Dado que el producto bruto contenía aún sulfato de sodio insoluble, se recogió en metanol (1500 ml) y se separó por filtración el Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> insoluble. El filtrado se concentró y el residuo se digirió con terc-butilmetil éter (200 ml). Después de la aspiración y el secado del sólido a vacío se obtuvieron 68 g (58 % del teórico) de (S)-4-(1-aminoetil)fenol en forma de un polvo débilmente amarillo.

45 P.f.: 120 °C.  
 Valor de rotación [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -28° (c = 1 en metanol).  
 El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto es idéntico al indicado en el Ejemplo 1.5.

#### 2. Síntesis de (S)-3-(1-aminoetil)fenol y (R)-3-(1-aminoetil)fenol





### 2.1 Introducción del grupo protector: Reacción de 3-hidroxiacetofenona para dar 3-terc-butoxiacetofenona

En un matraz de tres bocas con refrigerador de hielo seco se mezcló meta-hidroxiacetofenona (50 g, 0,37 mol) en cloruro de metileno (1 l) con 3 gotas de ácido trifluorometanosulfónico. A la mezcla de reacción se añadió isobuteno condensado (103 g, 1,84 mol), apareciendo una turbidez y precipitó un precipitado cristalino fino. La mezcla ligeramente amarilla se agitó durante la noche (16 h) con refrigerador de hielo seco colocado, evaporándose el hielo seco y el isobuteno en exceso. Al día siguiente se añadió la mezcla de color naranja con agitación en solución semiconcentrada de carbonato de sodio (500 ml). Después de la separación de fases se lavó la fase orgánica 4 veces con, respectivamente, 150 ml de solución semisaturada de carbonato de sodio, hasta que la fase acuosa permanecía incolora. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 60 g (87 % del teórico) del 3-terc-butoxiacetofenona como aceite incoloro, que según analítica de CG presentaba una pureza del 95 %.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,40 (s, 9H); 2,58 (s, 3H); 7,20 (m, 1H); 7,35 (dd;  $J$  = 10 y 12 Hz, 1H); 7,58 (m, 1H), 7,68 (m, 1H).

### 2.2 Aminación reductora: Síntesis de 1-(3-terc-butoxifenil)etilamina

Una mezcla de 3-terc-butoxiacetofenona del Ejemplo 2.1 (60 g, 0,32 mol), que se había estabilizado con 5 gotas de solución concentrada de amoníaco, y 1 g de níquel Raney se mezclaron con 3 gotas de ácido acético glacial y se disolvió en un autoclave en amoníaco líquido (100 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se introdujo hidrógeno hasta una presión interna de 10 MPa (100 bar). A continuación se agitó a 100 °C, hasta que ya no se recibió más hidrógeno (10-20 h). El autoclave se descomprimió, el residuo se recogió en metanol (200 ml) tras la evaporación del amoníaco y el catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y el residuo de destilación restante se recondensó en vacío de bomba de aceite a 85 °C. Se obtuvieron 57,4 g (93 % del teórico) de amina bruta, que según el análisis de CG presentaba una pureza del 91 %. El condensado a partir de varias preparaciones se sometieron conjuntamente a una destilación de vacío. Se obtuvo 1-(3-terc-butoxifenil)etilamina con un rendimiento del 72 % del teórico como producto puro.

Punto de ebullición: 89 - 90 °C (0,4 mm)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H); 1,38 (d,  $J$  = 7Hz, 3H); 1,58 (s, ancho, 2H); 4,10 (m, 1H); 6,88 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,20 (dd;  $J$  = 10 y 12 Hz, 1 H).

### 2.3 Separación de racematos

1-(3-terc-Butoxifenil)etilamina (86 g, 0,45 mol) se mezcló con éster isopropílico de ácido metoxiacético (129 g, 0,98 mol) y Novozyme® 435 (0,9 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis posterior de la pureza óptica mostró que el enantiómero S de 1-(3-terc-butoxifenil)etilamina era enantioméricamente puro. El enantiómero R acilado presentaba una pureza óptica del 99,1 %. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con tolueno (200 ml) y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio a 40 °C. El residuo se recogió en tolueno (200 ml) y se mezcló gota a gota con ácido sulfúrico al 37 % (29,5 g, 0,12 moles). Se formó un precipitado untuoso, no filtrable, que se disolvió en agua (250 ml). La solución acuosa se lavó 3 veces con, respectivamente, 50 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se lavaron 1 vez con 50 ml de agua y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminarse el disolvente se liberó el residuo en el vacío de bomba de aceite a de 0,05 MPa (0,5 bar) y 85 °C de constituyentes volátiles adicionales. Se obtuvieron 70 g de (R)-N-1-(3-terc-butoxifenil)etilmetoxiacetamida bruta, cuya pureza química según la analítica de CG ascendió al 93 %. La pureza óptica ascendió al 99 % de ee.

Para el aislamiento de (S)-1-(3-terc-butoxifenil)etilamina se ajustaron las fases acuosas reunidas mediante adición de hidróxido de sodio sólido a pH 14. A continuación se añadió tolueno (100 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 3 veces más con, respectivamente, 50 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron del disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 40,9 g (94 %) de (S)-1-(3-terc-butoxifenil)etilamina pura como aceite incoloro con una pureza enantiomérica de más del 99,9 % de ee.

RMN de  $^1\text{H}$  de (R)-N-1-(3-terc-butoxifenil)etilmetoxiacetamida:

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H); 1,52 (d,  $J$  = 7 Hz, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,90 y 3,95 (sistema AB;  $J_{\text{AB}}$  = 16 Hz, 2H); 5,15 (dc,  $J$  = 7 Hz y 9 Hz, 1 H); 6,80 (s, ancho, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,25 (dd;  $J$  = 10 y 12 Hz, 1 H).

## 2.4 Hidrólisis de amida: Síntesis de (R)-1-(3-terc-butoxifenil)etilamina

(R)-N-1-(3-terc-Butoxifenil)etilmetoxiacetamida del Ejemplo 2.3 (63,5 g con una pureza del 93 %; corresponde a 0,22 moles de sustancia pura) se mezcló con agitación con trietanolamina (6 ml) y a continuación se mezcló con NaOH al 50 % (23,2 g, 0,29 mol). Entonces se agitó a una temperatura de baño de 140 °C durante 16 horas más, después de lo cual, según el análisis de CG, había reaccionado toda la amida. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se enfrió y se extrajo con terc-butilmetil éter (3 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminarse el disolvente en el evaporador rotatorio se obtuvieron 41 g (92 %) de (R)-1-(3-terc-butoxifenil)etilamina en forma de un aceite incoloro. La pureza química ascendió al 99,4 %, la pureza óptica al 98,9 % de ee. El espectro de RMN de <sup>1</sup>H es idéntico al indicado en el Ejemplo 2.2.

## 2.5 Escisión del grupo protector: Síntesis de (R)-3-(1-aminoetil)fenol

(R)-1-(3-terc-Butoxifenil)etilamina (5 g, 25,9 mmol) se suspendieron en agua (10 ml) y se mezclaron con ácido sulfúrico al 38 % hasta un pH de 1. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante tres horas más a esta temperatura, después de lo cual había quedado paralizado el desprendimiento de gas. Se dejó enfriar la mezcla incolora hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota entonces NaOH al 20 % hasta un valor de pH de 9,1, tras lo cual precipitó el fenol desprotegido en forma de un polvo blanco. Este se aspiró y se secó durante la noche en la estufa de secado. Se obtuvieron 2,6 g (73 %) de (R)-3-(1-aminoetil)fenol en forma de un polvo débilmente amarillo.

P.f.: 160 °C.

Valor de rotación  $[\alpha]_D = 22,5^\circ$  (c = 1 en metanol).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,35$  (d, J = 7Hz, 3H); 2,15 (s, ancho, 3H); 4,05 (c, J = 7 Hz, 1 H); 6,75 (m, 1 H); 6,50 (m, 2H); 7,15 (m, 1 H).

## 2.6 Escisión del grupo protector: Síntesis de (S)-3-(1-aminoetil)fenol

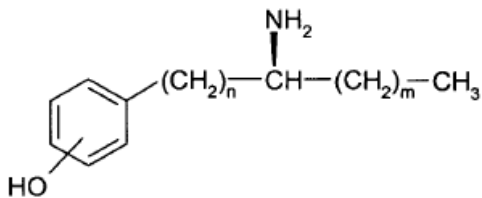
La escisión del grupo protector en (S)-1-(3-terc-butoxifenil)etilamina del Ejemplo 2.3 tuvo lugar de manera análoga al Ejemplo 2.5. Se obtuvo (S)-3-(1-aminoetil)fenol puro con un rendimiento del 78 % del teórico y una pureza enantiomérica de más del 99,9 % de ee.

Valor de rotación  $[\alpha]_D = 22,4^\circ$  (c = 1 en metanol).

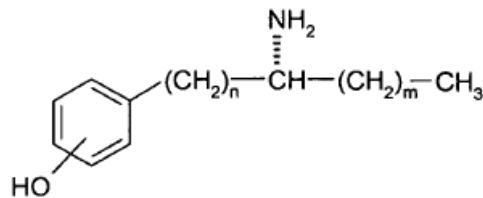
El espectro de RMN de <sup>1</sup>H es idéntico al indicado en el Ejemplo 2.5.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos ópticamente activos de fórmulas I-S y/o I-R



(I-S)



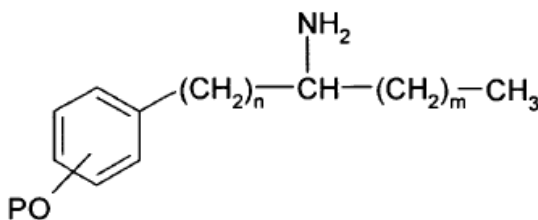
(I-R)

en las que

- 5 n representa 0, 1 o 2 y  
m representa 0, 1 o 2,

que comprende las siguientes etapas:

(i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de fórmula II



(II)

10 en la que

P representa un grupo protector, que se selecciona de entre terc-butilo y un grupo bencilo opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo,

15 con un agente de acilación en presencia de una hidrolasa, obteniéndose una mezcla en la que un enantiómero del compuesto (II) se encuentra esencialmente en la forma acilada y el otro enantiómero del compuesto (II) se encuentra esencialmente en la forma no acilada;

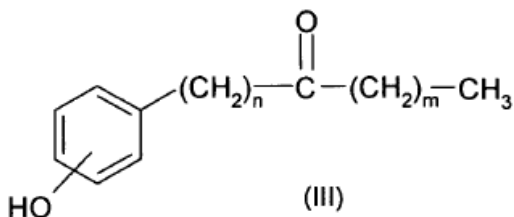
(ii) separar el enantiómero no acilado del compuesto (II) de la mezcla obtenida en la etapa (i);

(iii) desproteger el enantiómero no acilado del compuesto (II) obtenido en la etapa (ii) para dar la amina (I-S) o (I-R); y

20 (iv) si se desea, hidrolizar el enantiómero esencialmente acilado del compuesto (II) obtenido en la etapa (i) para dar el enantiómero no acilado correspondiente de la amina (II) y desproteger posteriormente para dar la amina (I-R) o (I-S);

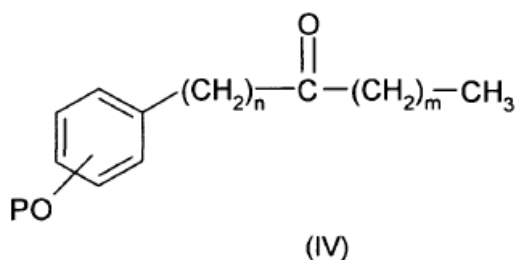
obteniéndose el compuesto de fórmula (II)

(a) al proteger en el grupo OH un compuesto de fórmula (III)



(III)

25 con la obtención del compuesto (IV)



y  
(b) al someter el compuesto (IV) a una aminación reductora, obteniéndose el compuesto de fórmula (II).

- 5 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el caso del enantiómero esencialmente no acilado obtenido en la etapa (i) se trata del enantiómero S del compuesto (II) y en el caso del enantiómero esencialmente acilado se trata del enantiómero R del compuesto (II).
3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de acilación se selecciona de entre ésteres, cuyo componente de ácido en posición  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  con respecto al átomo de carbono carbonílico porta un grupo que contiene oxígeno, nitrógeno, flúor o azufre.
- 10 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrolasa se selecciona de entre lipasas de bacterias del género *Burkholderia* o *Pseudomonas* o de levaduras del género *Candida*.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que en el caso de la lipasa se trata de lipasa B de *Candida antarctica*.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que n representa 0.
- 15 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que P representa terc-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).
8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción con el agente de acilación se lleva a cabo en presencia de la hidrolasa en un medio de reacción no acuoso.
- 20 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (a) se hace reaccionar el compuesto (III) con isobuteno en presencia de un ácido.