



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 240**

51 Int. Cl.:
C07C 233/00 (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **06001926 .2**
86 Fecha de presentación : **31.01.2006**
87 Número de publicación de la solicitud: **1705173**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2006**

54 Título: **Derivados de binaftol y su utilización para la resolución óptica o la transformación óptica.**

30 Prioridad: **01.02.2005 KR 10-2005-0009145**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73 Titular/es: **Green Formula Co., Ltd.**
2 Floor, Hanseok Bldg., 302-79 Ichon-dong
Yongsan-gu, Seoul 140-030, KR

72 Inventor/es: **Kim, Kwan Mook;**
Nam, Won Woo;
Park, Hyun Jung y
Chin, Jik

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 307 240 T3

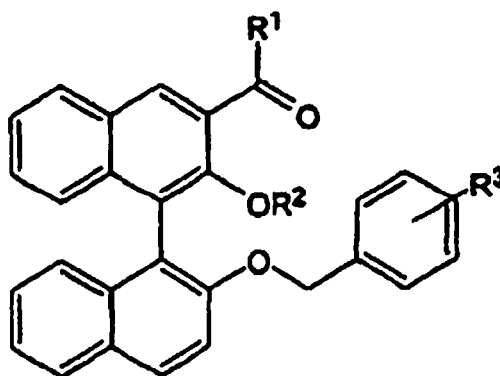
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Derivados de binaftol y su utilización para la resolución óptica o la transformación óptica.

1. **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de binaftol, representados en la siguiente fórmula química I, idóneos para el uso en la resolución óptica de aminoácidos racémicos o aminoalcoholes racémicos o en la transformación óptica de aminoácidos de la forma D en la forma L o viceversa. Además, la presente invención se refiere al uso de los derivados en la resolución óptica de aminoácidos racémicos o aminoalcoholes racémicos para obtener aminoácidos o aminoalcoholes ópticamente puros y en la transformación óptica de aminoácidos de la forma D en la forma L o viceversa.

Fórmula química I**Descripción de la técnica anterior**

Los aminoalcoholes ópticamente puros son compuestos industrialmente importantes, que se destinan a aplicaciones útiles, por ejemplo como ligandos de catalizadores de síntesis asimétrica y bloques necesarios para la síntesis de diversos materiales fisiológicamente activos.

La obtención de aminoalcoholes ópticamente puros se describe en la publicación de la patente DE 4341605, que incluye un método de síntesis de aminoalcoholes ópticamente puros a partir de aminoácidos ópticamente puros. Sin embargo, dado que los aminoácidos de la forma D no son de origen natural, los requisitos de la síntesis industrial implican un aumento de los costes de producción.

Por consiguiente, los correspondientes aminoalcoholes se sintetizan también con un coste más elevado. Por otro lado, el método se aplica con desventaja solamente para la obtención de aminoalcoholes limitados.

Favretto y col. (Tetraheron Lett. 43, 2581, 2002) sugieren un método de síntesis de aminoalcoholes ópticamente puros a partir de epóxidos quirales. Sin embargo, este método presenta el inconveniente de tener que emplear epóxidos quirales, que son caros, y proporciona un rendimiento bajo, también es baja la regioselectividad y la estereoespecificidad. Este método tiene, pues, limitaciones en cuanto a su aplicación industrial.

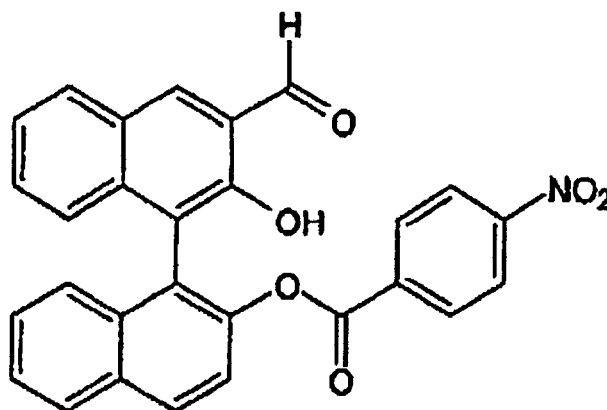
Por esta razón puede ser útil la separación de aminoalcoholes ópticamente puros a partir de un racemato de síntesis.

En la presente invención se emplea en primer lugar un enlace imina para reconocer la quiralidad de los aminoalcoholes quirales, separando para ello los aminoalcoholes ópticamente puros.

Un enlace imina, que es un enlace covalente formado por reacción de un aldehído con una amina, es más fuerte que los enlaces no covalentes, pero más débil que los enlaces covalentes generales, de modo que puede formarse de modo reversible. Por ello, cuando una amina quiral se reconoce a través de la formación de imina, el enlace covalente fuerte es ventajoso para la separación de aminoalcohol racémico en cada uno de los aminoalcoholes quirales, al tiempo que la formación reversible del enlace imina es muy útil para aislar los aminoalcoholes quirales reconocidos y separados gracias al enlace imina. Sin embargo, hasta ahora se ha estudiado poco la separación de aminoalcoholes quirales a través del enlace imina.

Con todo, se ha publicado un estudio del uso del compuesto de la siguiente fórmula química II para reconocer la quiralidad de los aminoácidos o aminoalcoholes en Org. Lett., vol. 6, p. 2591. El compuesto reacciona rápidamente con los aminoácidos para formar iminas que presentan diferentes espectros RMN, en función de si los aminoácidos que han reaccionado están en la forma D o la forma L.

Fórmula química II



Aunque el compuesto de la fórmula química II es útil para diferenciar los aminoácidos de la forma D y la forma L por RMN, las dos iminas resultantes de la reacción de los aminoácidos de la forma D o la forma L no son muy diferentes en estabilidad, por lo que la proporción entre ellas no supera el valor 1,2:1. Por ello, el compuesto de la fórmula química II se puede utilizar como reactivo para el desplazamiento quiral en RMN, pero no se puede utilizar para separar aminoácidos racémicos o aminoalcoholes racémicos en las formas D y L. Además, el enlace éster entre el grupo naftaleno y el grupo fenilo del compuesto es susceptible de hidrolizarse con facilidad.

Los aminoácidos son la unidad estructural básica de los péptidos y proteínas, que a su vez son los componentes estructurales principales de todos los tejidos del cuerpo, y las formas ópticamente puras de los mismos pueden utilizarse para varias finalidades. Sin embargo, por el hecho de que los aminoácidos de origen natural son todos de la forma L, los aminoácidos de la forma D no tienen demanda. Se han investigado a fondo los métodos de obtención de aminoácidos puros de la forma D en los aspectos de facilidad y costes económicos de producción. Se han desarrollado muchos métodos para la obtención de los aminoácidos ópticamente puros ((a) Williams, R.M.; Hendrix, J.A.; Chem. Rev. 92, 889, 1992. (b) Duthaler, R.O., Tetrahedron 50, 1539, 1994. (c) Maruoka, K.; Ooi, T.; Chem. Rev. 103, 3013, 2003), pero hasta el momento no se ha publicado nada acerca de la transformación óptica de aminoácidos de la forma L en la forma D.

Resumen de la invención

En lo que respecta a la presente invención, la investigación intensa y profunda de la resolución óptica y de la transformación óptica, realizada por los inventores presentes, se ha traducido en el descubrimiento de que el enlace no éster entre anillos de un compuesto de quiralidad reconocible es resistente a la hidrólisis y el compuesto de quiralidad reconocible puede someterse de modo estable a la resolución óptica y a la transformación óptica.

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto, que sea estable a la hidrólisis y capaz de someterse con eficacia a la resolución óptica de aminoácidos o aminoalcoholes en sus formas D y L.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método para interconvertir el aminoácido de la forma D en el aminoácido de la forma L.

Breve descripción de las figuras

Los objetos, características y ventajas ya mencionados de la presente invención y otros se entenderán con mayor claridad después de la siguiente descripción detallada, referida a las figuras anexas, en ellas:

en la figura 1 se representan estructuras de un compuesto imina, cuya energía es mínima cuando se mide por computación de mecánica molecular;

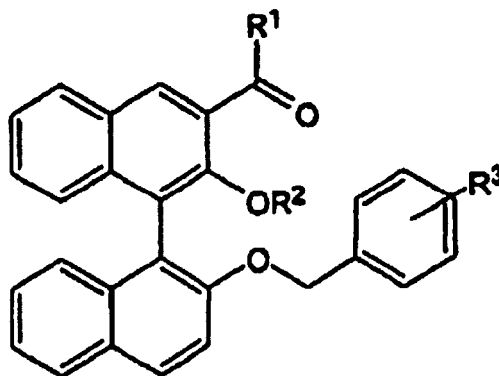
en la figura 2 se representan espectro RMN- H^1 , registrados en benceno- d_6 , del compuesto 5 en (a), un compuesto imina resultante de la reacción del compuesto 5 con el (S)-2-aminopropanol en (b), un compuesto imina resultante de la reacción del compuesto 5 con (R)-2-aminopropanol en (c), y un compuesto imina resultante de la reacción del compuesto 5 con 2 equivalentes de (R,S)-2-aminopropanol en (d); y

en la figura 3 se representan los espectros RMN- H^1 de un compuesto imina resultante de la reacción de un derivado S-binaftol del compuesto 5 con L-alanina en presencia de 3 equivalentes de Et_3N , registrados inmediatamente después de la reacción (a), 2 horas después de la reacción (b), 3 horas después de la reacción (c) y 48 horas después de la reacción (d), en las que el asterisco * indica picos del compuesto imina producido a partir de L-alanina y la marca â indica picos del compuesto imina obtenido a partir de D-alanina.

Descripción de las formas preferidas de ejecución

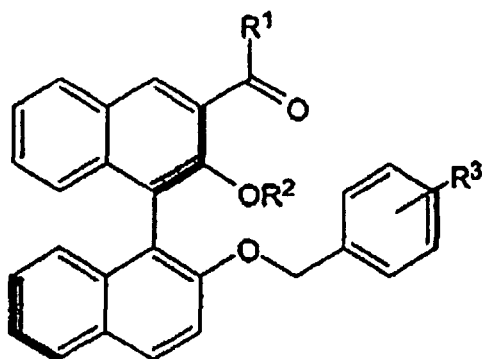
La presente invención se refiere al compuesto representado mediante la siguiente fórmula química I.

Fórmula química I

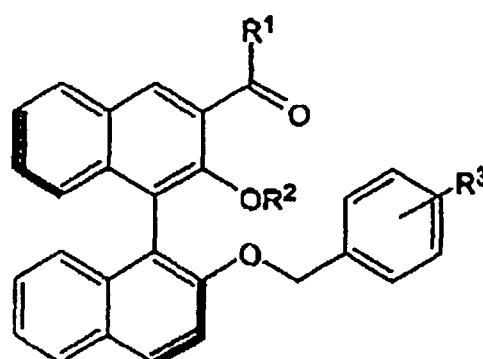


en la que R^1 y R^2 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que puede sustituirse con halógeno u OH, un alquilo cíclico que puede sustituirse con halógeno u OH, alquenilo, alquinilo, o un arilo que puede sustituirse con halógeno u OH; y R^3 es $NHCXR^4$ o $NHCHNH_2^+$, en los que X es un átomo de oxígeno o de azufre, y R^4 es un alquilo de cadena lineal o ramificada que puede sustituirse con halógeno, NR^5R^6 u OR^7 , en los que de R^5 a R^7 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que puede sustituirse con halógeno, o un arilo. Si R^3 es $NHCHNH_2^+$, el contraión es un ion de halógeno, con preferencia Cl^- o $R^{13}COO^-$, en el que R^{13} es alquilo o arilo, con preferencia CH_3 .

El compuesto existe en forma de uno de los isómeros siguientes:



derivado R-binaftol



derivado S-binaftol

ES 2 307 240 T3

La presente invención se refiere además a un método para la resolución óptica de aminoalcoholes racémicos o aminoácidos racémicos utilizando el compuesto de la fórmula química I.

La presente invención se refiere además a un método para la transformación óptica de aminoácidos de la forma D en la forma L y viceversa empleando el compuesto de la fórmula química I.

En el compuesto de la fórmula química I, el alquilo contiene con preferencia de 1 a 10 átomos de carbono y con mayor preferencia de 1 a 5 átomos de carbono. De igual manera, el alquilo cíclico contiene con preferencia de 3 a 12 átomos de carbono, el alqueno y el alquino contienen con preferencia de 2 a 10 átomos de carbono y el arilo contiene con preferencia de 5 a 10 átomos de carbono.

Los compuestos preferidos de la presente invención se recogen en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

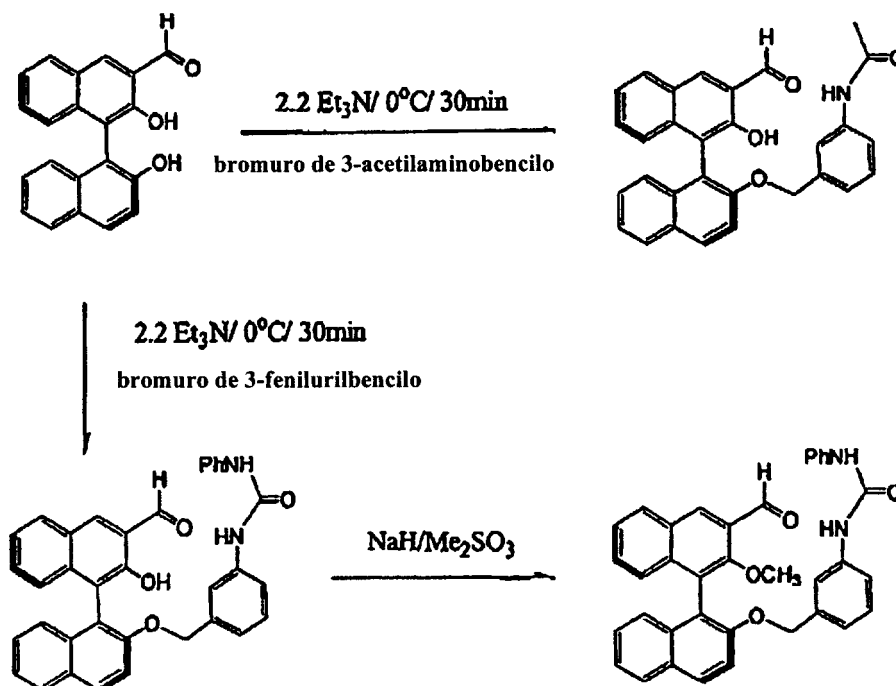
compuestos	R ¹	R ²	R ³
compuesto 1	H	H	NHCOCH ₃
compuesto 2	H	H	NHCOC ₂ H ₅
compuesto 3	H	H	NHCONH ₂
compuesto 4	H	H	NHCONHCH ₃
compuesto 5	H	H	NHCONHC ₆ H ₅
compuesto 6	H	CH ₃	NHCOCH ₃
compuesto 7	H	CH ₃	NHCOC ₂ H ₅
compuesto 8	H	CH ₃	NHCONH ₂
compuesto 9	H	CH ₃	NHCONHCH ₃
compuesto 10	H	CH ₃	NHCONHC ₆ H ₅
compuesto 11	CH ₃	H	NHCOCH ₃
compuesto 12	CH ₃	H	NHCONHCH ₃
compuesto 13	CH ₃	H	NHCONHC ₆ H ₅
compuesto 14	CH ₃	CH ₃	NHCOCH ₃
compuesto 15	CH ₃	CH ₃	NHCONHCH ₃
compuesto 16	CH ₃	CH ₃	NHCONHC ₆ H ₅
compuesto 17	H	H	NHCSNHCH ₃
compuesto 18	H	H	NHCSNHC ₆ H ₅
compuesto 19	H	H	NHCHNH ₂ ⁺
compuesto 20	C ₆ H ₅	H	NHCONHC ₆ H ₅

A continuación se describe la obtención de los compuestos.

Aunque pueden utilizarse muchos métodos, el compuesto de la fórmula química I se obtiene con preferencia con arreglo al siguiente esquema 1, en el que el (S)-2,2'-binaftol-3-aldehído sintetizable se hace reaccionar con un haluro de acilaminobencilo o con un haluro de fenilurilbencilo en presencia de una base. Además, los compuestos así obtenidos pueden utilizarse para producir otros compuestos de la presente invención convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo alcoxi de una manera ya típica.

En lugar del binaftol-aldehído pueden utilizarse como materiales de partida varias binaftol-cetonas.

Esquema 1



Aunque se haya ilustrado con el derivado S-binaftol, el esquema 1 puede aplicarse también al derivado R-binaftol.

La reacción puede realizarse en un disolvente típico, en presencia de una base típica.

Los ejemplos de disolvente para esta reacción incluyen a la N,N-dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF) y el CH_2Cl_2 , con preferencia la DMF.

Para esta reacción pueden emplearse bases orgánicas e inorgánicas, por ejemplo la NEt_3 , NaH, NaOH, etc., siendo preferidos la NEt_3 o el NaH.

La reacción se lleva a cabo a 0 - 30°C y con preferencia a temperatura ambiente.

Los compuestos de la presente invención son idóneos para el uso en la resolución óptica de aminoalcoholes racémicos o aminoácidos racémicos.

Por tener un grupo aldehído o cetona, el compuesto de la presente invención puede reaccionar con varios grupos amina para formar iminas. Además, el grupo amida del compuesto de la presente invención forma un enlace de hidrógeno más fuerte con el grupo carboxilato ($-\text{CO}_2^-$) de aminoácido o el grupo hidroxilo ($-\text{OH}$) de aminoalcohol que el grupo $-\text{NO}_2$ del compuesto descrito en la bibliografía técnica (Org. Lett., lugar citado).

El aminoalcohol que puede resolverse ópticamente con el compuesto de la presente invención se representa mediante la siguiente fórmula química III y tiene un carbono intramolecular que es un centro asimétrico, que da lugar a las formas enantioméricas R y S.



[fórmula química III]

en la que R^8 no es hidrógeno sino un grupo orgánico monovalente o halógeno, y es con preferencia un alquilo sustituido o sin sustituir, un alqueno sustituido o sin sustituir, un alquilo cíclico sustituido o sin sustituir, o un arilo sustituido o

ES 2 307 240 T3

sin sustituir, y R^9 y R^{10} son en cada caso hidrógeno, un alquilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alquilo cíclico sustituido o sin sustituir, o un arilo sustituido o sin sustituir. En el compuesto de la fórmula química III, el alquilo contiene con preferencia de 1 a 10 átomos de carbono y con mayor preferencia de 1 a 5 átomos de carbono. De igual manera, el alquilo cíclico contiene con preferencia de 3 a 12 átomos de carbono, el alquenilo
5 contiene con preferencia de 2 a 10 átomos de carbono y el arilo contiene con preferencia de 5 a 10 átomos de carbono.

El compuesto de la presente invención puede aplicarse para la resolución óptica del aminoácido representado en la siguiente fórmula química IV.



[fórmula química IV]

en la que R^{11} no es hidrógeno sino un grupo orgánico monovalente o halógeno, y es con preferencia un alquilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alquilo cíclico sustituido o sin sustituir, o un arilo
15 sustituido o sin sustituir, y R^{12} es hidrógeno, un alquilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alquilo cíclico sustituido o sin sustituir, o un arilo sustituido o sin sustituir. En los compuestos de las fórmulas químicas III y IV, el alquilo contiene con preferencia de 1 a 10 átomos de carbono y con mayor preferencia de 1 a 5 átomos de carbono. De igual manera, el alquilo cíclico contiene con preferencia de 3 a 12 átomos de carbono, el alquenilo contiene con preferencia de 2 a 10 átomos de carbono y el arilo contiene con preferencia de 5 a 10 átomos
20 de carbono.

Para la resolución óptica de aminoalcoholes racémicos o aminoácidos racémicos puede aplicarse cualquier método conocido, empleando el compuesto de la fórmula química I. Por ejemplo, la resolución óptica puede realizarse por
25 partidas empleando un disolvente o en una columna, en la que se introduce el compuesto. Si fuera necesario, puede efectuarse una resolución óptica adicional con el aminoalcohol o aminoácido resuelto ópticamente en la fase primaria, con el fin de conseguir un aminoalcohol o aminoácido ópticamente más puro.

El compuesto de la presente invención puede utilizarse para transformar el aminoácido de la fórmula química IV de la forma D en la forma S y viceversa. Con los derivados de S-binol de la presente invención puede convertirse el
30 aminoácido de la forma L en el aminoácido de la forma D, mientras que los derivados R-binol de la presente invención pueden utilizarse para la transformación del aminoácido de la forma D en el aminoácido de la forma L, que se basa en el reconocimiento de quiralidad del compuesto quiral.

Con los ejemplos que sigue se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención, dichos ejemplos se
35 presentan para ilustrar, pero en modo alguno se han pensado para limitar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Obtención del derivado S-binaftol del compuesto 1

Se hace reaccionar el (S)-2,2'-binaftol-3-aldehído con el bromuro de 3-acetilaminobencilo en DMF en presencia de NaH durante una hora. Después de la extracción con agua y cloroformo se recupera la fase orgánica y se somete a
45 cromatografía de columna para separar el compuesto epigrafiado.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 10,38 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,8~8,0 (m, 15H), 5,08 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 2

Obtención del derivado R-binaftol del compuesto 1

Se aplica el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea el (R)-2,2'-binaftol-3-aldehído en
55 lugar del (S)-2,2'-binaftol-3-aldehído.

Ejemplo 3

Obtención del derivado S-binaftol del compuesto 5

Se aplica el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 salvo que se emplea el bromuro de 3-fenilurilbencilo en lugar del bromuro de 3-acetilaminobencilo.

RMN- H^1 (C_6D_6) δ = 10,93 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,6~8,0 (m, 20H), 4,89 (dd, 2H).

ES 2 307 240 T3

Ejemplo 4

Obtención del compuesto 10

Después de añadir el NaH se hace reaccionar el compuesto 5 con metanosulfonato en DMF a temperatura ambiente durante una hora. Se extrae la mezcla reaccionante con agua y cloroformo, a continuación se recupera la fase orgánica y se efectúa la separación del compuesto epigrafiado por cromatografía de columna.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 10,48 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,7-8,0 (m, 21 H), 5,07 (dd, 2H), 3,45 (s, 3H).

Ejemplo 5

Obtención del compuesto 13

Después de proteger los dos grupos -OH del (S)-2,2'-binaftol con $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (MOM), se mezcla el (S)-2,2'-binaftol protegido con 1,2 equivalentes de n-butil-litio a -15°C en THF con agitación durante una hora. Se sigue bajando la temperatura hasta -78°C , entonces se efectúa la adición de 1,2 equivalentes de acetaldehído a la mezcla y después se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas de reacción a temperatura ambiente se añade $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$. Por extracción con cloroformo se obtiene un compuesto alcohol, el 3-(1-hidroxietil)-(S)-2,2'-binaftol protegido con MOM, que seguidamente se oxida con $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$. Por extracción con agua y cloroformo, recuperación de la fase orgánica y cromatografía de columna de esta última se obtiene el 3-acetil-(S)-2,2'-binaftol protegido con MOM. Se desprotege este compuesto y se hace reaccionar con NaH/bromuro de fenilurilbencilo. Se extrae la mezcla reaccionante con agua y cloroformo, se recupera la fase orgánica y se realiza la separación del compuesto epigrafiado por cromatografía de columna.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 9,9 (s, 1 H), 8,48 (s, 1H), 6,7-8,0 (m, 21 H), 5,09 (dd, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 6

Obtención del compuesto 20

Se obtiene el compuesto 20 de modo similar al descrito para el compuesto 13, salvo que ahora se emplea benzaldehído en lugar de acetaldehído.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 10,2 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 6,7-8,0 (m, 26H), 5,09 (dd, 2H).

Ejemplo 7

Resolución óptica por computación de mecánica molecular

Se espera que, por computación de mecánica molecular, utilizando el programa informático Spartan '02 para Windows, suministrado por Wavefunction Inc., la imina resultante de la reacción del derivado S-binaftol del compuesto 5 con el R-aminoalcohol sea diferente en estabilidad de la resultante de la reacción del derivado S-binaftol del compuesto 5 con S-aminoalcohol (ver figura 1).

Esta computación indica que, en cuanto a la estabilidad del compuesto imina formado por reacción del compuesto 5 con el aminopropanol quiral, el compuesto imina formado por reacción del compuesto 5 con R-aminopropanol es aproximadamente 3 kcal/mol más estable que el compuesto imina formado por reacción del compuesto 5 con S-aminopropanol. Se cree que esta diferencia de estabilidad se puede atribuir al impedimento estérico entre el protón de la imina y el aminoalcohol. Tal como se observa en la figura 1, hay impedimento estérico entre el protón de la imina y el grupo alfa del aminoalcohol de la forma R y entre el protón de la imina y el grupo alquilo del aminoalcohol de la forma S. Por consiguiente, el compuesto imina formado a partir del S-aminopropanol se convierte en más inestable que el compuesto imina formado a partir de la forma R. De hecho, la formación de un enlace imina tiene lugar 4-5 veces mejor entre el compuesto 5 y la forma R que entre el compuesto 5 y la forma S.

A pesar de esta diferencia de estabilidad, la imina se mantiene en las dos estructuras gracias al enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB) entre el grupo imina y el grupo -OH y el enlace de hidrógeno entre el grupo -OH del aminoalcohol y el grupo -NH del grupo urilo. Estos dos enlaces de hidrógeno sirven, en nuestra opinión, para fijar la totalidad de la conformación de las iminas de las estructuras representadas en la figura 1, conduciendo a la diferencia de estabilidad, que se debe al impedimento estérico ya mencionado.

Ejemplo 8

Resolución óptica del aminoalcohol

Se ensaya el derivado S-binaftol del compuesto 5 para efectuar la resolución óptica del (R, S)-2-aminopropanol.

Se hace reaccionar el (R, S)-2-aminopropanol, de una proporcionar molar de 1:1 entre la forma R y la forma S, con el compuesto 5 en benceno- d_6 para obtener un compuesto imina, que después se analiza por RMN- H^1 , del modo representado en (d) de la figura 2. Con fines comparativos se reproducen los espectros RMN- H^1 en (a) de la figura 2 para el compuesto 5, en (b) de la figura 2 para el compuesto imina resultante de la reacción del compuesto 5 con (S)-2-aminopropanol, y en (c) de la figura 2 para el compuesto imina resultante de la reacción del compuesto 5 con (R)-2-aminopropanol.

Del espectro RMN- H^1 de (d) de la figura 2 del compuesto imina formado entre el compuesto 5 y el aminopropanol racémico se desprende que se ha encontrado selectividad entre la forma R y la forma S. Cuando se parte de los aminoalcoholes de la forma R y de la forma S, los picos de los protones aparecen en 8,2 ppm y 8,1 ppm, respectivamente, tal como se representa en (b) y (c) de la figura 2. Por lo tanto, la forma R y la S que forman enlaces imina con el compuesto 5 pueden analizarse cuantitativamente midiendo las intensidades de los picos de 8,2 ppm y 8,1 ppm del espectro de (d) de la figura 2. El espectro RMN- H^1 de (d) demuestra que el pico correspondiente a la imina de la forma R es 1,9 veces más alto que el correspondiente a la imina de la forma S. En este ensayo se utilizan dos equivalentes de aminoalcoholes racémicos frente al compuesto 5, por ello, el aminoalcohol de la forma R produce un enlace imina con el compuesto 5 que es $1,92 = 3,8$ veces mejor que el producido por el aminoalcohol de la forma S. Este resultado de que la forma R da lugar a un enlace imida que es mejor que el de la forma S confirma lo que se esperaba a partir de los datos obtenidos por computación de mecánica molecular del ejemplo 5. Estos resultados se recogen en la siguiente tabla 2.

Ejemplo 9

Resolución óptica de otros aminoalcoholes

Se ensayan otros aminoalcoholes para determinar su resolución óptica del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 8 y los resultados se recogen en la siguiente tabla 2. De los datos de la tabla 2 se desprende que el compuesto 5 no presenta selectividad quiral para la metilbencilamina, lo cual se cree que debe atribuirse al hecho de que la metilbencilamina no tiene grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno. Esto confirma que el mecanismo de selectividad postulado en la presente invención es muy apropiado para la elucidación de la resolución óptica.

TABLA 2

compuesto	d, ppm		d, ppm		selectividad
	R	S	R	S	
metilbencilamina	7,96	7,96	4,71/4,65	4,80/4,72	1:1
2-amino-1-propanol	8,21	8,13	4,85/4,66	4,88/4,79	3,8:1
2-amino-1-butanol	8,25	8,08	4,81/4,61	4,77/4,69	3,1:1
2-amino-3-fenil-1-propanol	8,01	7,97	4,84/4,64	4,92/4,83	4,9:1
2-amino-2-feniletanol	8,25	8,16	4,84/4,61	4,84/4,77	4,6:1

A diferencia de ello, el compuesto 5 presenta una excelente selectividad quiral para varios aminoalcoholes que tengan grupos -OH capaces de formar un enlace de hidrógeno, que se deriva de su superior capacidad para reconocer la quiralidad de los aminoalcoholes, si se compara con compuestos convencionales. Además, la existencia de un grupo éter en lugar de un grupo éster en el compuesto aumenta la estabilidad de los compuestos de la presente invención, lo cual da lugar a una mejora de su aplicabilidad industrial.

Ejemplo 10

Transformación de la L-alanina en la D-alanina

Empleando los compuestos de la presente invención se convierte la L-alanina en la D-alanina, que se analiza mediante los espectros RMN- H^1 de la figura 3.

En la figura 3, un compuesto imina resultante de la reacción de un derivado S-binaftol del compuesto 5 con L-alanina en presencia de 3 equivalentes de Et₃N se analiza por RMN-H¹ inmediatamente después de la reacción (a), 2 horas después de la reacción (b), 3 horas después de la reacción (c) y 48 horas después de la reacción (d). De estos espectros se desprende que aparecen nuevos picos inmediatamente después de la reacción, que coinciden con los de la imina formada entre el compuesto 5 y la D-alanina. 48 horas después de la reacción, los picos detectados en la D-alanina predominan sobre los detectados en la L-alanina, lo cual indica que la L-alanina se ha transformado en D-alanina. Por los espectros de la figura 3 se observa que el 90% de la L-alanina se ha convertido en D-alanina por reacción entre el compuesto 5 y la L-alanina después de 48 horas. A diferencia de ello, la transformación de la D-alanina en la L-alanina se produce raramente. La razón de ello estriba en que el compuesto 5 es un derivado S-binaftol. Por otro lado, pues, el D-aminoácido puede convertirse en el L-aminoácido empleando un derivado R-binaftol. En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para obtener un D-aminoácido o un L-aminoácido ópticamente puro a partir del aminoácido racémico.

Ejemplo 11

Transformación de otros L-aminoácidos en D-aminoácidos

Se aplica el procedimiento descrito en el ejemplo 10 a otros aminoácidos, y las proporciones de L-aminoácido a D-aminoácido en los productos finales se recogen en la siguiente tabla 3. En su conjunto, los datos indican que el compuesto 5 puede aplicarse a la transformación de todos los aminoácidos naturales y sintéticos.

TABLA 3

Aminoácidos	forma D/forma L
treonina	19,6/1
glutamina	14,8/1
histidina	13,9/1
arginina	13,6/1
asparagina	13,0/1
tirosina	12,3/1
fenilalanina	11,1/1
metionina	10,9/1
ácido glutámico	10,8/1
serina	10,6/1
leucina	9,4/1
triptófano	8,1/1
alanina	6,9/1
ácido aspártico	2,0/1
isoleucina	1,1/1
valina	0/1

Ejemplo 12

Obtención de D-aminoácidos a partir de compuestos imina

5 Se hace reaccionar el derivado S-binaftol del compuesto 5 con la L-fenilalanina en CDCl_3 para formar una imina, 48 horas después, la D-fenilalanina formada a partir de la D-fenilalanina a través de la imina aparece en la proporción indicada en la tabla 3. Con la adición de $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ a la solución de cloroformo se observa que se concentra la fenilalanina en la fase acuosa y el compuesto 5 en la fase clorofórmica, según el análisis por RMN- ^1H . La proporción entre la forma D y la forma L de la fenilalanina en la fase acuosa es la misma que se recoge en la tabla 3. Cuando se extrae el
10 aminoácido del cloroformo dos veces con $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, la primera extracción contiene la forma L en una cantidad mayor, pero la segunda extracción proporciona la forma D casi pura, lo cual indica que puede obtenerse la forma D pura de aminoácido a partir de la forma L pura, aunque se registra una pequeña pérdida durante la transformación.

Además, el compuesto 5 de la fase clorofórmica restante puede utilizarse para la reacción con aminoácido fresco,
15 de igual manera a la recién descrita, para obtener el D-aminoácido y viceversa.

Además de ser muy superiores en el reconocimiento de la quiralidad con el uso de un enlace imina que los demás compuestos convencionales, los derivados de binaftol de la presente invención pueden aplicarse en general a todos los aminoalcoholes y aminoácidos quirales. Los compuestos de la presente invención, ya sea solos, ya sea en una columna
20 quiral, pueden utilizarse para dividir compuestos racémicos en sus formas ópticamente puras. Los compuestos de la presente invención son también capaces de transformar L-aminoácidos en D-aminoácidos.

25

30

35

40

45

50

55

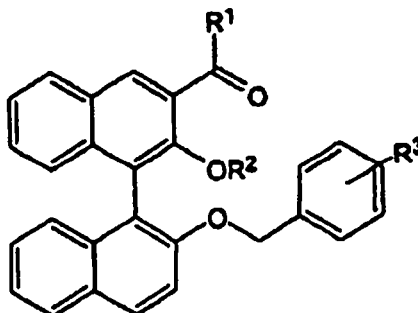
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado binaftol, representado en la siguiente fórmula química I

Fórmula química I



en la que R^1 y R^2 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno u OH, un alquilo cíclico opcionalmente sustituido por halógeno u OH, alqueniilo, alquiniilo, o un arilo opcionalmente sustituido por halógeno u OH; y R^3 es NHCXR^4 o NHCHNH_2^+ , en los que X es un átomo de oxígeno o de azufre, y R^4 es un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, NR^5R^6 u OR^7 , en los que de R^5 a R^7 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, o un arilo, además si R^3 es NHCHNH_2^+ , el contraíón es un ion de halógeno, o $\text{R}^{13}\text{COO}^-$, en el que R^{13} es alquilo o arilo.

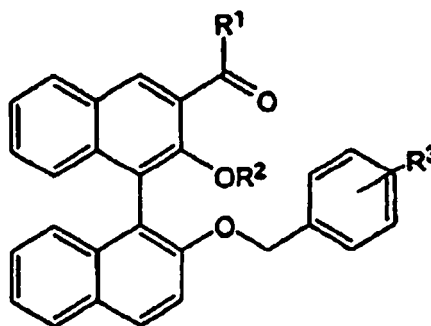
2. El derivado binaftol definido en la reivindicación 1, en el que X es un átomo de oxígeno y R^3 es meta- NHCOCH_3 o meta- NHCOC_6H_5 .

3. El derivado binaftol definido en la reivindicación 2, en el que R^1 y R^2 son en cada caso un átomo de hidrógeno.

4. El derivado binaftol definido en la reivindicación 2, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno y R^2 es CH_3 .

5. Un método para la resolución óptica de un aminoalcohol racémico representado en la siguiente fórmula química III o un aminoácido racémico representado en la siguiente fórmula química IV, en el que se emplea un compuesto representado en la siguiente fórmula química I

Fórmula química I



en la que R^1 y R^2 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno u OH, un alquilo cíclico opcionalmente sustituido por halógeno u OH, alqueniilo, alquiniilo, o un arilo opcionalmente sustituido por halógeno u OH; y R^3 es NHCXR^4 o NHCHNH_2^+ , en los que X es un átomo de oxígeno o de azufre, y R^4 es un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, NR^5R^6 u OR^7 , en los que de R^5 a R^7 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, o un arilo, además si R^3 es NHCHNH_2^+ , el contraíón es un ion de halógeno, o $\text{R}^{13}\text{COO}^-$, en el que R^{13} es alquilo o arilo;



[fórmula química III]

en la que R^8 no es hidrógeno sino un grupo orgánico monovalente o halógeno, y R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y son en cada caso un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo;



[fórmula química IV]

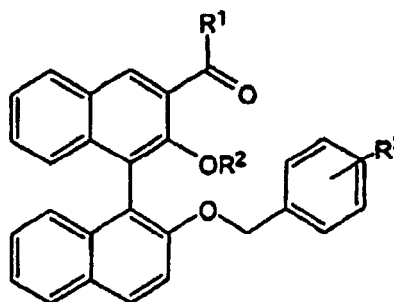
en la que R^{11} no es hidrógeno sino un grupo orgánico monovalente o halógeno, y R^{12} es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo.

6. El método descrito en la reivindicación 5, en el que el compuesto de la fórmula química I se emplea introduciéndolo en una columna.

7. El método descrito en la reivindicación 5, en el que X es un átomo de oxígeno y R^3 es meta-NHCOCH₃ o meta-NHCOC₆H₅.

8. Un método para la transformación óptica de los aminoácidos de la forma D en los aminoácidos de la forma L representados en la siguiente fórmula química IV, en el que se utiliza un compuesto representado en la siguiente fórmula química I:

Fórmula química I



en la que R^1 y R^2 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno u OH, un alquilo cíclico opcionalmente sustituido por halógeno u OH, alquienilo, alquinilo, o un arilo opcionalmente sustituido por halógeno u OH; y R^3 es NHCXR⁴ o NHCHNH₂⁺, en los que X es un átomo de oxígeno o de azufre, y R^4 es un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, NR⁵R⁶ u OR⁷, en los que de R^5 a R^7 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, o un arilo, además si R^3 es NHCHNH₂⁺, el contraión es un ion de halógeno, o R¹³COO⁻, en el que R¹³ es alquilo o arilo;

además si R^3 es NHCHNH₂⁺, el contraión es un ion de halógeno, o R¹³COO⁻, en el que R¹³ es alquilo o arilo;



[fórmula química IV]

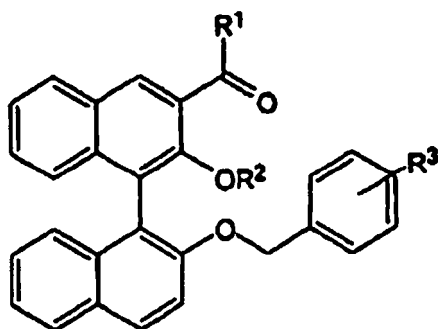
en la que R^{11} no es hidrógeno sino un grupo orgánico monovalente o halógeno, y R^{12} es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo.

9. El método descrito en la reivindicación 8, en el que el compuesto de la fórmula química I es un derivado S-binaftol y se emplea para transformar aminoácidos de la forma L en aminoácidos de la forma D.

10. El método descrito en la reivindicación 8, en el que el compuesto de la fórmula química I es un derivado R-binaftol y se emplea para transformar aminoácidos de la forma D en aminoácidos de la forma L.

11. El método descrito en la reivindicación 8, en el que X es un átomo de oxígeno y R^3 es meta-NHCOCH₃ o meta-NHCOC₆H₅.

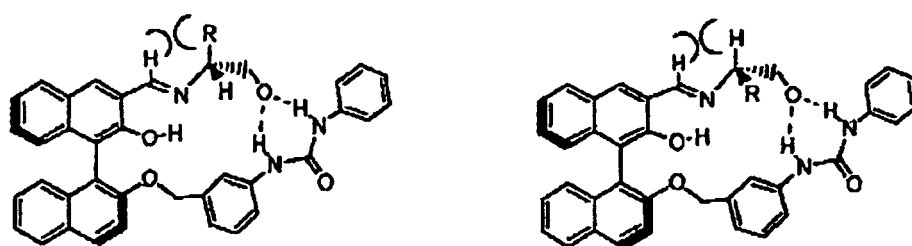
12. Un método para obtener aminoácidos de la forma D a partir de aminoácidos de la forma L empleando un compuesto representado en la siguiente fórmula química I:



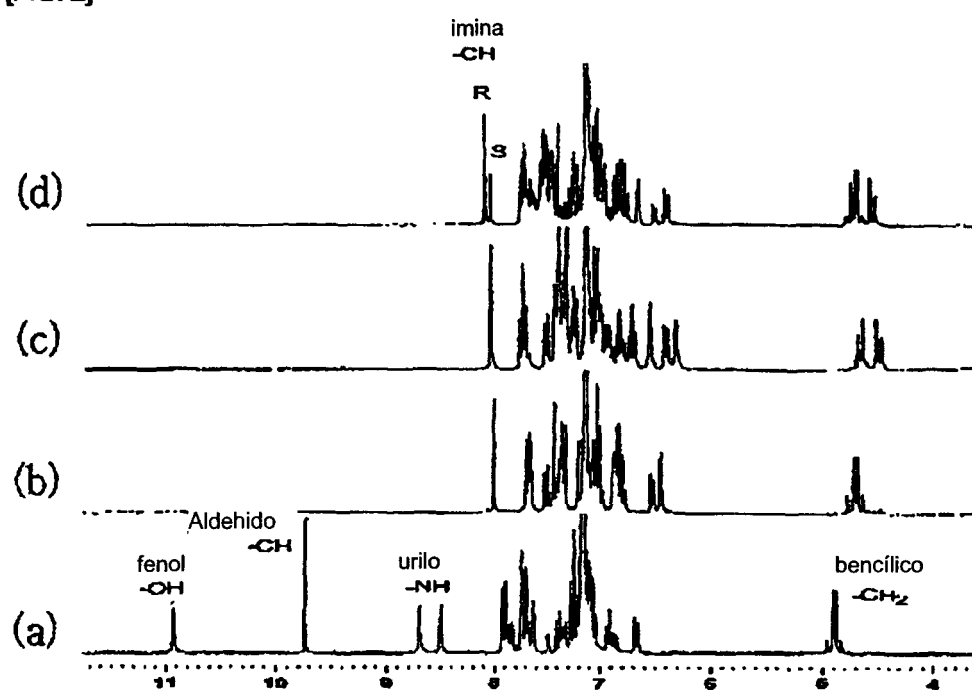
en la que R^1 y R^2 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno u OH, un alquilo cíclico opcionalmente sustituido por halógeno u OH, alquenilo, alquinilo, o un arilo opcionalmente sustituido por halógeno u OH; y R^3 es $NHCXR^4$ o $NHCHNH_2^+$, en los que X es un átomo de oxígeno o de azufre, y R^4 es un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, NR^5R^6 u OR^7 , en los que de R^5 a R^7 son en cada caso hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido por halógeno, o un arilo, además si R^3 es $NHCHNH_2^+$, el contraíón es un ion de halógeno, o $R^{13}COO^-$, en el que R^{13} es alquilo o arilo;

además si R^3 es $NHCHNH_2^+$, el contraíón es un ion de halógeno, o $R^{13}COO^-$, en el que R^{13} es alquilo o arilo.

[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]

