



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 911**

51 Int. Cl.:
C07C 303/38 (2006.01)
B01J 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03012670 .0**
96 Fecha de presentación : **04.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1375477**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de diaminas mono-N-sulfoniladas.**

30 Prioridad: **17.06.2002 DE 102 26 944**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.01.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.01.2010

73 Titular/es: **Saltigo GmbH**
Business-Park Katzberg Katzbergstrasse 1
40764 Langenfeld, DE

72 Inventor/es: **Bosch, Boris Elmar y**
Gerhartz, Frank

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 331 911 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 diaminas mono-N-sulfoniladas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diaminas mono-N-sulfoniladas mediante reacción de diaminas con halogenuros de sulfonilo en presencia de agua, base y disolvente orgánico.

Las diaminas mono-N-sulfoniladas, de forma particular en forma ópticamente activa, han adquirido gran relevancia técnica, por ejemplo, como ligandos en la catálisis (véase, por ejemplo, Noyori y col. J. Amer. Chem. Soc. 1995, 117, 7562).

Básicamente se conoce la preparación de diaminas mono-N-sulfoniladas. Es así como R.A. Sheldon y col., Eur. J. Org. Chem. 1999, 2315 describen, por ejemplo, su preparación a partir de diaminas con halogenuros de sulfonilo en presencia de trietilamina.

BALSELLS, JAUME Y COL: J. ORG. CHEM., tomo 65, 2000, páginas 5005-5008, describe la preparación de monosulfonamidas de 1,2-diaminociclohexano, partiendo de una solución de diamintartrato en sosa cáustica acuosa mediante reacción de cloruro de sulfonilo.

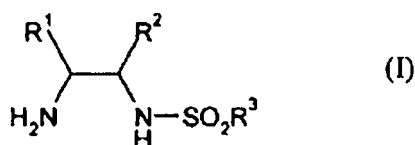
BALSELLS, JAUME Y COL: TETRAHEDON-ASYMMETRY, tomo 9, 1998, páginas 4135 a 4142, describe una solución de una monosulfonamida de fórmula (I), que se usa para la preparación de una imina y finalmente para la preparación de un catalizador.

MEUZELAAR G Y COL: "Chemistry of Opium Alkaloids, 45. Improvements in the Total Synthesis of Morphine" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, EDITORIAL WILEY-VCH, WEINHEIM, DE, tomo 9, 1999, páginas 2315-2321, describe catalizadores de hidrogenación, que se obtienen mediante reacción de complejos de rutenio de fórmula (IV) con soluciones de monosulfonamidas de fórmula (I).

Sin embargo es desventajoso en este procedimiento que genere normalmente mezclas de productos no sulfonados, mono-N-sulfonados y di-N-sulfonados, que se deben someter a una separación cromatográfica costosa (véase también el documento EP-A 1174426). Las selectividades alcanzan en los procedimientos conocidos de 30 a 85% referido a la diamina mono-N-sustituida deseada, lo que no es satisfactorio para la aplicación industrial.

Existe por tanto la necesidad de proporcionar un procedimiento que haga posible la preparación de diaminas mono-N-sulfonadas de forma más eficiente con buenas selectividades.

Se ha encontrado ahora un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I),



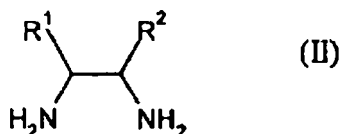
en la que

R¹ y R² representan fenilo y

R³ representa alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fenilo o naftilo, que puede estar sustituido además con ninguno, uno, dos, tres, cuatro o cinco restos, que se seleccionan del grupo de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, flúor y cloro,

caracterizado porque

se hacen reaccionar diaminas de fórmula (II)



en la que

R¹ y R² poseen el significado citado en la fórmula (I)

- en presencia de agua y

ES 2 331 911 T3

- en presencia de disolvente orgánico
en donde la relación en volumen de agua en disolvente orgánico es de 20:1 a 1:20, y
- en presencia de bases del grupo de hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos
- a una temperatura en el intervalo de -20°C a 50°C
con halogenuros de sulfonilo de fórmula (III),



en la que

X representa flúor, cloro, bromo o yodo y

R³ posee el significado citado en la fórmula (I),

en donde la relación molar de compuestos (II) a los compuestos de fórmula (III) es de 0,8 a 1,3 equivalentes.

Los compuestos de fórmula (I) y dado el caso los compuestos de fórmulas (II) y/o (III) son quirales. El marco de la invención comprende expresamente tanto los estereoisómeros puros (enantiómeros y diastereómeros) como también mezclas discrecionales de los mismos como, por ejemplo, racematos.

R³ representa con especial preferencia metilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, fenilo, p-tolilo, p-etil-fenilo, p-anisilo, p-etoxifenilo, p-clorofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, p-fluorofenilo, pentafluorofenilo y naftilo.

R³ representa con muy especial preferencia p-tolilo, fenilo y naftilo, en donde p-tolilo aún es más preferido.

X representa preferiblemente flúor o cloro, con especial preferencia cloro.

Se prefieren usar compuestos quirales de fórmula (II) que presenten una pureza óptica de 80% de ee o más, con especial preferencia de 90% de ee o más y con muy especial preferencia de 98,5% de ee o más.

A este respecto la pureza óptica se define como:

$$ee [S] = (m[S] - m[R])/m(S+R)$$

en donde

ee (S) es la pureza óptica del enantiómero S, m(S) la cantidad de sustancia del enantiómero S y m(R) la cantidad de sustancia del enantiómero R. Los datos se dan normalmente en porcentaje de "exceso enantiomérico" (% ee = ee/100).

De forma particular es adecuado el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los siguientes compuestos de fórmula (II):

N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-p-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-o-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-m-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-fenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2,4,6-triisopropilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-1-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-pentafluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-metanosulfonamida o mezclas de los enantiómeros respectivos como particularmente los racematos.

ES 2 331 911 T3

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de agua, base y disolvente orgánico. Son disolventes orgánicos adecuados, por ejemplo:

amidas como, por ejemplo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, disolventes alifáticos o aromáticos dado el caso halogenados con hasta 16 átomos de carbono como, por ejemplo, tolueno, o-, m-, p-xileno, tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, clorobenceno, los diclorobencenos isoméricos, fluorobenceno, nitrilos como, por ejemplo, acetonitrilo y benzonitrilo, sulfóxidos como dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

De forma ventajosa se selecciona el disolvente orgánico de modo que la mezcla de reacción forme dos fases líquidas. Son especialmente adecuados para tal fin disolventes alifáticos o aromáticos dado el caso halogenados con hasta 16 átomos de carbono, prefiriéndose tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano y clorobenceno y siendo aún más preferido diclorometano.

La relación en volumen de agua a disolvente orgánico es de 20:1 a 1:20.

En una forma de realización preferida se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención de modo que la mezcla de reacción forme dos fases líquidas y la fase acuosa presente un valor de pH referido a 25°C de 8 o más, preferiblemente de 11 a 14.

El ajuste del valor de pH se realiza con el uso de una base.

Como bases son adecuadas hidróxidos y carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, son especialmente preferidos hidróxido de potasio y de sodio.

La cantidad total molar de la base usada puede ascender por ejemplo a 1 a 10 equivalentes referido a la diamina usada de fórmula (II), se prefieren de 1,1 a 3 equivalentes. Son también posibles cantidades mayores de base pero sin embargo no es económico.

A este respecto se puede añadir la cantidad total de base, por ejemplo, al comienzo o al menos parcialmente en el transcurso de la reacción.

La relación molar de compuestos de fórmula (II) a compuestos de fórmula (III) es de 0,8 a 1,3 equivalentes.

La temperatura en la reacción es de -20°C a 50°C.

La duración de la reacción puede alcanzar, por ejemplo, de 10 minutos a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

En los casos en los que la mezcla de reacción contenga dos fases líquidas es especialmente ventajoso facilitar una entremezcla suficiente. Esto se puede realizar, por ejemplo, mediante agitación intensiva.

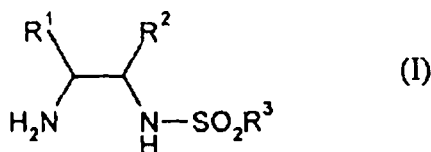
De la solución de reacción se pueden aislar los productos, por ejemplo, mediante conversión en el halogenhidrato, cristalización o precipitación del halogenhidrato y liberación del compuesto de fórmula (I) del halogenhidrato con base.

La transformación en el halogenhidrato, preferiblemente el clorhidrato se puede realizar de forma ventajosa mediante reacción de la solución de reacción con ácido halogenhídrico acuoso, preferiblemente ácido clorhídrico acuoso.

Alternativamente a esto se pueden purificar adicionalmente los compuestos de fórmula (I) también mediante cristalización en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes o de la solución de reacción o mediante cromatografía.

Se ha evidenciado como especialmente ventajoso que las soluciones de reacción que se pueden preparar mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se usan tras separación de la fase acuosa y dado el caso secado de la fase orgánica directamente y sin más purificación.

Por tanto están comprendidos por la invención también procedimientos para la preparación de soluciones que contienen compuestos de fórmula (I)



en la que

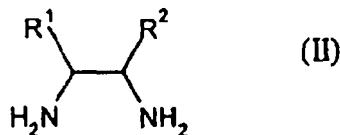
R¹ y R² representan fenilo y

ES 2 331 911 T3

R³ representa alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fenilo o naftilo, que puede estar sustituido adicionalmente con ninguno, uno, dos, tres, cuatro o cinco restos, que se seleccionan del grupo de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, flúor y cloro,

que comprende las siguientes etapas

a) reacción de compuestos de fórmula (II)



en la que

R¹ y R² poseen el significado citado en la fórmula (I)

- en presencia de agua y
 - en presencia de disolventes orgánicos,
en donde la relación en volumen de agua a disolventes orgánicos es de 20:1 a 1:20, y
 - en presencia de bases del grupo de hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos
 - a una temperatura en el intervalo de -20°C a 50°C
- con halogenuros de sulfonilo de fórmula (III),



en la que

X representa flúor, cloro, bromo o yodo y

R³ posee el significado citado en la fórmula (I),

en donde la relación molar de compuestos (II) a (III) es de 0,8 a 1,3 equivalentes, y

b) separación al menos parcial de agua.

Preferiblemente se realiza la reacción en una mezcla de reacción que forme dos fases líquidas. En este caso se puede realizar la separación del agua, por ejemplo, mediante separación de la fase acuosa y dado el caso secado subsiguiente de la fase orgánica.

Son conocidos suficientemente por el especialista en la técnica procedimientos de secado para fases orgánicas y comprenden, por ejemplo, la destilación azeotrópica dado el caso a presión reducida, el secado sobre sulfato de sodio o de magnesio, tamices moleculares y otros agentes desecantes inertes frente a disolventes orgánicos y a continuación filtración.

Preferiblemente las soluciones de acuerdo con la invención presentan un contenido de agua de 2% en volumen o inferior, preferiblemente de 1% o inferior.

Las soluciones de acuerdo con la invención que contienen los compuestos de fórmula (I) así como los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con la invención de fórmula (I) son adecuados particularmente para el uso en la catálisis de forma particular en la catálisis homogénea o para la preparación de complejos metálicos, de forma particular complejos de metales de transición.

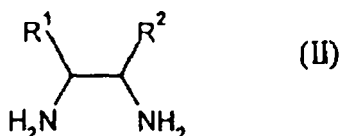
Preferiblemente son adecuadas las soluciones de acuerdo con la invención que contienen los compuestos de fórmula (I) así como los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con la invención de fórmula (I) para la preparación de complejos de rutenio, rodio o iridio y para el uso en hidrogenaciones como, de forma particular para la hidrogenación de iminas y cetonas en presencia de complejos de rutenio, rodio o iridio, donadores de hidrógeno y bases, de la denominada hidrogenación por transferencia, donadores de hidrógeno típicos son a este respecto, por ejemplo, ácido fórmico e isopropanol, son bases típicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos y aminas, de forma particular trietilamina.

ES 2 331 911 T3

Zassinovich y col. en Chem. Rev. 1992, 92, 1051-1069 y Noyori y col. en Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97-102 y Wills y col. en Tetrahedron, Asymmetry, 1999, 2045, dan por ejemplo una exposición resumida de las hidrogenaciones por transferencia como procedimiento para la reducción catalítica.

Está comprendido por la invención adicionalmente un procedimiento para la preparación de catalizadores que comprende las siguientes etapas

a) reacción de compuestos de fórmula (II)



15 en la que

R¹ y R² representan fenilo,

20 - en presencia de agua y

- en presencia de disolventes orgánicos,

25 en donde la relación en volumen de agua a disolventes orgánicos es de 20:1 a 1:20, y

- en presencia de bases del grupo de hidróxidos y carbonatos alcalinos y alcalinotérreos,

- a una temperatura en el intervalo de -20 a 50°C

30 con halogenuros de sulfonilo de fórmula (III)



35 en la que

X representa flúor, cloro, bromo o yodo y

40 R³ representa alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fenilo o naftilo, que puede estar sustituido adicionalmente con ninguno, uno, dos, tres, cuatro o cinco restos, que se seleccionan del grupo de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, flúor y cloro,

en donde la relación molar de compuestos (II) a (III) es de 0,8 a 1,3 equivalentes,

45 b) separación al menos parcial de agua y

c) reacción de la solución obtenida según la etapa b) sin más aislamiento intermedio con compuestos de fórmula (IV)



en la que

55 M representa rutenio, rodio o iridio,

R⁴ representa un compuesto aromático con 6 a 12 átomos de carbono en el anillo, que puede estar sustituido además con hasta 6 restos que se seleccionan respectivamente independientemente unos de otros del grupo de alquilo C₁-C₈, bencilo y fenilo, o ciclopentadienilo o indenilo sustituidos con hasta cinco restos y

60 Z representa cloro, bromo o yodo y

n en el caso de que M represente rutenio es dos

n en el caso que M represente rodio o iridio es uno,

65 dado el caso y preferiblemente en presencia de una amina terciaria.

ES 2 331 911 T3

Preferiblemente se realiza la reacción en una mezcla de reacción que forma dos fases líquidas. En este caso la separación de agua se realiza, por ejemplo, mediante separación de la fase acuosa y dado el caso secado de la fase orgánica.

5 Por ejemplo y preferiblemente se usan aquellos compuestos de fórmula (IV) en los que M representa rutenio y n es igual a dos.

Preferiblemente en los compuestos de fórmula (IV) R^4 representa benceno o naftaleno, que puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis restos, que se seleccionan respectivamente independientemente unos de otros
10 del grupo de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo o representa pentametilciclopentadienilo.

Preferiblemente en los compuestos de fórmula (IV) R^4 representa mesitileno, benceno o cumol.

15 Como compuestos de fórmula (IV) son de citar:

Dímero de bencenodiclororrutenio, dímero de mesitilendiclororrutenio, dímero de cumoldiclororrutenio, dímero de pentametilciclopentadienilrodio y dímero de pentametilciclopentadieniliridocloro.

20 En el marco de la invención se prefiere especialmente como compuesto de fórmula (IV) dímero de cumoldiclororrutenio.

En una forma de realización preferida la relación molar de compuesto originalmente usado de fórmula (II) a compuestos de fórmula (IV) es de 2:1 a 3:1, con especial preferencia de 2,2:1 a 2,6:1.

25 Son adecuados preferiblemente los catalizadores de acuerdo con la invención para uso en hidrogenaciones, como especialmente para la hidrogenación de iminas y cetonas en presencia de donadores de hidrógeno y bases, en la denominada hidrogenación por transferencia.

30 La ventaja de la invención se basa en que los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener en mayor rendimiento y con muy buena selectividad. Además se ha encontrado que los productos de la sulfonilación se pueden usar sin aislamiento intermedio para la preparación de catalizadores, lo que representa una simplificación considerable en la aplicación industrial.

35 Ejemplos

Ejemplo 1

40 En un matraz de 3 bocas se disuelven 5,0 g de S,S-difeniletildiamina en 40 ml de CH_2Cl_2 . A continuación se añaden 40 ml de sosa cáustica 1 M y se enfría mediante baño de hielo. Después se añade gota a gota en el periodo de 60 minutos una solución de 4,49 g de cloruro de p-toluenosulfonilo en 80 ml de CH_2Cl_2 a 0°C. Después de 1 hora a 0°C se interrumpe la reacción. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Selectividad del producto diamina bruto, producto de mono:disustitución: 3,5:93:3,5.

45 Se cristaliza en tolueno:hexano.

Rendimiento: 7,8 g de producto cristalino (91%), selectividad: producto de mono:disustitución: 95,5:4,5.

50 Ejemplo 2

(Para comparación)

55 En un matraz de 3 bocas se disuelven 2,21 g de cloruro de p-toluenosulfonilo en 40 ml de CH_2Cl_2 y se adiciona 3,0 ml de trietilamina (1,8 equivalentes). Se enfría a 0°C y se añaden 2,46 g de S,S-difeniletildiamina. Después de 1 hora a 0°C y 4 horas a temperatura ambiente se procesa la reacción. Se diluye con 50 ml de diclorometano y se lava con 50 ml de NaOH 0,5 M, se separa la fase orgánica turbia, se lava con 20 ml de agua y 50 ml de solución de NaCl y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se adiciona tolueno y se separa azeotrópicamente la trietilamina restante.

60 Rendimiento: 2,93 g ("69%") de producto bruto, selectividad: producto de mono:disustitución: 83:17.

Ejemplo 3

65 En un matraz de 3 bocas se disuelven 2,0 g de S,S-difeniletildiamina en 20 ml de CH_2Cl_2 . A continuación se añaden 10 ml de sosa cáustica 2 M y se enfría mediante baño de hielo. Después se añade gota a gota en el periodo de 20 minutos una solución de 2,08 g de cloruro de mesitilsulfonilo en 20 ml de CH_2Cl_2 a 0°C. Después de 1 hora a 0°C se

ES 2 331 911 T3

procesa la reacción. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución de cloruro de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo de 3,9 g muestra una selectividad: diamina: producto de mono:disustitución: 1,7:92:6,5.

- 5 La recrystalización en tolueno:hexano da 3,1 g de producto cristalino (83%). Selectividad: producto de mono:disustitución: 94,8:5,2.

Ejemplo 4

10 (Para comparación)

15 En un matraz de 3 bocas se disuelven 2,0 g de S,S-difeniletildiamina en 20 ml de CH_2Cl_2 , se añaden 1,98 ml de Et_3N (1,5 equivalentes) y se enfría a 0°C . Se añade gota a gota una solución de 2,08 g de cloruro de mesitilsulfonilo en 20 ml de CH_2Cl_2 a esta temperatura en el periodo de 20 minutos. Se descongela en el periodo de una hora a temperatura ambiente. Se lava con 20 ml de agua y 50 ml de solución de NaCl y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se adiciona tolueno y se separa azeotrópicamente la trietilamina restante.

20 Selectividad: producto de mono:disustitución: 84:16.

Ejemplo 5

25 En un matraz de 3 bocas se disuelven 2,0 g de S,S-difeniletildiamina en 20 ml de CH_2Cl_2 . A continuación se añaden 10 ml de sosa cáustica 2 M y se enfría mediante baño de hielo. Después se añade gota a gota en el periodo de 20 minutos una solución de 1,68 g de cloruro de fenilsulfonilo en 20 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . Después de 1 hora a 0°C se agita la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución de cloruro de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo de 3,1 g muestra una selectividad: amina: producto de mono:disustitución: 2:94:4.

30 La recrystalización en tolueno:hexano da 2,9 g de producto cristalino (87%). Selectividad: producto de mono:disustitución: 95:5.

Ejemplo 6

35 (Para comparación)

40 En un matraz de 3 bocas se disuelven 2,0 g de S,S-difeniletildiamina en 20 ml de CH_2Cl_2 , se añaden 1,98 ml de Et_3N (1,5 equivalentes) y se enfría a 0°C . Se añade gota a gota una solución de 1,68 g de cloruro de fenilsulfonilo en 20 ml de CH_2Cl_2 a esta temperatura en el periodo de 20 minutos. Se descongela en el periodo de una hora a temperatura ambiente y otras 12 horas a temperatura ambiente. Se lava con 20 ml de agua y 50 ml de solución de NaCl y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se adiciona tolueno y se separa azeotrópicamente la trietilamina restante.

45 Selectividad: producto de mono:disustitución: 91:9.

Ejemplo 7

50 (Para comparación)

55 En un matraz de 3 bocas se disuelve 1,0 g de S,S-difeniletildiamina en 20 ml de CH_2Cl_2 . A continuación se añaden 10 ml de sosa cáustica 1 M y se enfría mediante baño de hielo. Después se añade gota a gota en el periodo de 20 minutos una solución de 0,70 g de cloruro de pentafluorofenilsulfonilo en 20 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . Después de 1 hora a 0°C se agita la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución de cloruro de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo.

60 Se aíslan 1,5 g de producto cristalino (72%). Selectividad: producto de mono:disustitución: 83:17.

Ejemplo 8

65 (Para comparación)

En un matraz de 3 bocas se disuelve 1,0 g de S,S-difeniletildiamina en 20 ml de CH_2Cl_2 , se añaden 0,99 ml de Et_3N (1,5 equivalentes) y se enfría a 0°C . Se añade gota a gota una solución de 1,68 g de cloruro de fenilsulfonilo en 20 ml de CH_2Cl_2 a esta temperatura en el periodo de 20 minutos. Se descongela en el periodo de una hora a

ES 2 331 911 T3

temperatura ambiente y otras 12 horas a temperatura ambiente. Se lava con 20 ml de agua y 50 ml de solución de NaCl y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se adiciona tolueno y se separa azeotrópicamente la trietilamina restante.

- 5 Selectividad: producto de mono:disustitución: 76:24.

Ejemplo 9

- 10 Preparación de una solución madre de catalizador *in situ* sin aislamiento del ligando.

En un matraz con llave se disuelven 4,0 g de S,S-difeniletildiamina en 10 ml de CH_2Cl_2 . A continuación se añaden 4 ml de sosa cáustica y se enfría mediante baño de hielo. Luego se añade gota a gota en el periodo de 10 minutos con fuerte agitación una solución de 0,36 g de cloruro de tosilo en 10 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . Después de 1 hora a 0°C se separan las fases. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución de NaCl.

La solución de ligando así preparada se desgasifica y se agita en un recipiente con llave con 0,56 g $[(\text{Cumol})\text{RuCl}_2]_2$ (= 0,44 equivalentes en moles referido a la S,S-difeniletildiamina) y 550 μl de Et_3N durante 20 minutos.

- 20 Ejemplo 10

La mitad de la solución de catalizador preparada en el ejemplo 9 se usa para este ensayo.

- 25 Se prepara en un matraz de cuatro bocas de 500 ml con agitador de burbujeo, condensador de reflujo y termómetro una mezcla de ácido fórmico/ Et_3N de 70 ml de trietilamina y 20 ml de HCOOH mediante goteo lento en el periodo de 5 minutos con embudo de goteo de HCOOH a la Et_3N con agitación y enfriamiento con hielo. Se añaden a esta mezcla de dos fases 76 g de metil-3-ceto-3-(2-tiofen-il)propanoato ($\text{S/C} = 500$), se adiciona a la solución amarilla homogénea 50 ml de diclorometano y se desgasifica la mezcla completa con introducción de argón durante 20 minutos.
- 30 Se acondiciona térmicamente a 40°C y se añade con fuerte agitación la mitad de la solución de catalizador del ejemplo 5 de una vez a la mezcla de reacción mediante jeringuilla. Se agita con introducción de argón durante 18 horas, luego se agita la solución de reacción con agua y se diluye con CH_2Cl_2 , se agita durante 10 minutos, se extrae tras separación de fases la fase de H_2O dos veces con CH_2Cl_2 . Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y solución de NaCl, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y luego se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtienen 75 g de S-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)propanoato de metilo (97,7%). Conversión (CG): 99,9%. Ee (CG quiral, IVADEX 3): 97,2%.

Ejemplo 11

- 40 (Para comparación)

Realización del ensayo como en el ejemplo 10, sin embargo se usan como catalizador 0,52 g de $[\text{N}-[(1\text{R},2\text{R})-2-(\text{amino-mN})-1,2-\text{difeniletíl}]-\text{p-tolilsulfontolilsulfonamidato-}\kappa\text{N}]\text{cloro}[(\eta^6)\text{-cumol}]\text{-rutenio (II)}$ preparado independientemente. Se agita durante 18 horas y a continuación se procesa como se describe en el ejemplo 6. Se obtienen 75 g de R-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)propanoato de metilo (97,7%).

Conversión: 99,5%. Ee: 96,9%.

- 50 Ejemplo 12

Se prepara en un matraz de cuatro bocas de 250 ml con agitador de burbujeo, condensador de reflujo y termómetro una mezcla de ácido fórmico/ Et_3N a partir de 41 ml de trietilamina y 12 ml de HCOOH mediante goteo lento en el periodo de 5 minutos con embudo de goteo de HCOOH a la Et_3N con agitación y enfriamiento con hielo. Se añaden a esta mezcla de dos fases 49,5 g de 4-bromoacetofenona ($\text{S/C} = 300$), se adiciona a la solución amarilla homogénea 30 ml de diclorometano y se desgasifica la mezcla total con introducción de argón durante 20 minutos. Se añade a temperatura ambiente y con fuerte agitación la mitad de la solución de catalizador del ejemplo 9 de una vez a la mezcla de reacción mediante jeringuilla. Se agita con introducción de argón durante 18 horas, a continuación se diluye con agua y CH_2Cl_2 , se agita durante 10 minutos, se extrae tras separación de fases la fase de H_2O dos veces con CH_2Cl_2 . Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de NaCl, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y luego se separa el disolvente en el evaporador rotativo. La conversión fue de 99,5% (CG). Ee (CG quiral): 93,9%.

El residuo viscoso oleoso se mezcla con un poco de hexano y se cristaliza a -20°C . Se obtienen en el primer cristalizado 23 g (46%) del producto cristalino blanco p-bromo-feniletano-1-ol (ee: $> 99\%$).

- 65

ES 2 331 911 T3

Ejemplo 13

(Para comparación)

5 La realización se lleva a cabo de forma análoga al ejemplo 11, con la diferencia de que como sustrato se usan 4,98 g de 4-bromoacetofenona y como catalizador 31 mg de [N-[(1R,2R)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletil]-p-tolilsulfonamidato-κN]cloro[(η⁶)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio (II).

10 Después de 48 horas de tiempo de reacción (no optimizado) se alcanza conversión > 99%. El producto bruto tiene un exceso enantiomérico de 95,3%. Mediante cristalización a -20°C en hexano procede la purificación hasta > 99% de exceso enantiomérico.

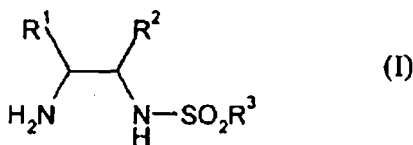
Ejemplo 14

15 Se prepara en un matraz de cuatro bocas de 250 ml con agitador de burbujeo, condensador de reflujo y termómetro una mezcla de ácido fórmico/Et₃N a partir de 41 ml de trietilamina y 12 ml de HCOOH mediante goteo lento en el periodo de 5 minutos con embudo de goteo de HCOOH a la Et₃N con agitación y enfriamiento con hielo. Se añaden a esta mezcla de dos fases 49,5 g de 4-bromoacetofenona (S/C = 300), se adiciona a la solución amarilla homogénea 30
20 ml de diclorometano y se desgasifica la mezcla total con introducción de argón durante 20 minutos. Se añade a 25°C y con fuerte agitación una solución de catalizador preparada de forma análoga al ejemplo 9 (mitad del preparado) de una vez a la mezcla de reacción mediante jeringuilla. Se agita con introducción de argón durante 18 horas, a continuación se diluye con agua y CH₂Cl₂, se agita durante 10 minutos, se extrae tras separación de fases la fase de H₂O dos veces con CH₂Cl₂. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y luego se
25 separa el disolvente en el evaporador rotativo. La conversión fue de 99,5% (CG). Ee (CG quiral): 92,6%.

El residuo se disuelve en hexano y cristaliza a -20°C. Se obtienen en el primer cristalizado 35 g (70%) del producto cristalino blanco 2-bromo-feniletano-1-ol (ee: > 99,5%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I),



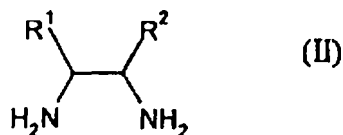
en la que

R¹ y R² representan fenilo y

R³ representa alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fenilo o naftilo, que puede estar sustituido adicionalmente con ninguno, uno, dos, tres, cuatro o cinco restos, que se seleccionan del grupo de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, flúor y cloro,

caracterizado porque

se hacen reaccionar diaminas de fórmula (II)



en la que

R¹ y R² poseen el significado citado en la fórmula (I)

- en presencia de agua y

- en presencia de disolvente orgánico,

en donde la relación en volumen de agua en disolvente orgánico es de 20:1 a 1:20, y

- en presencia de bases del grupo de hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos

- a una temperatura en el intervalo de -20°C a 50°C

con halogenuros de sulfonilo de fórmula (III),



en la que

X representa flúor, cloro, bromo o yodo y

R³ posee el significado citado en la fórmula (I),

en donde la relación molar de compuestos (II) a los compuestos de fórmula (III) es de 0,8 a 1,3 equivalentes.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque X representa flúor o cloro.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque se usan compuestos quirales de fórmula (II) que presentan una pureza óptica de 80% de ee o más.

4. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque como disolventes orgánicos se usan:

amidas, disolventes alifáticos o aromáticos dado el caso halogenados con hasta 16 átomos de carbono, nitrilos, sulfóxidos o mezclas de los mismos.

ES 2 331 911 T3

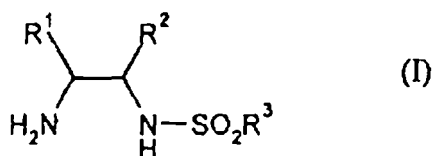
5. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque como disolventes orgánicos se usan:

tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano o clorobenceno.

6. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la mezcla de reacción forma dos fases líquidas y la fase acuosa presenta un valor de pH referido a 25°C de 8 o más.

7. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque de la solución de reacción se aíslan los productos, por ejemplo, mediante conversión en el halogenhidrato, cristalización o precipitación del halogenhidrato y liberación del compuesto de fórmula (I) del halogenhidrato con base.

8. Procedimiento para la preparación de soluciones que contienen compuestos de fórmula (I)



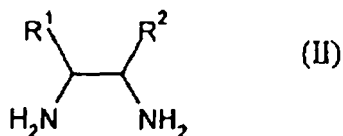
en la que

R^1 y R^2 representan fenilo y

R^3 representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo o naftilo, que puede estar sustituido además con ninguno, uno, dos, tres, cuatro o cinco restos, que se seleccionan del grupo de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, flúor y cloro,

que comprende las siguientes etapas

a) reacción de compuestos de fórmula (II)



en la que

R^1 y R^2 poseen el significado citado en la fórmula (I)

- en presencia de agua y
- en presencia de disolventes orgánicos, en donde la relación en volumen de agua a disolventes orgánicos es de 20:1 a 1:20, y
- en presencia de bases del grupo de hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos
- a una temperatura en el intervalo de -20°C a 50°C con halogenuros de sulfonilo de fórmula (III),



en la que

X representa flúor, cloro, bromo o yodo y

ES 2 331 911 T3

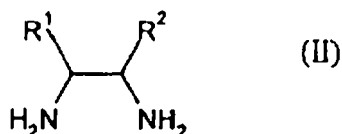
R^3 posee el significado citado en la fórmula (I),

en donde la relación molar de compuestos (II) a (III) es de 0,8 a 1,3 equivalentes, y

b) separación al menos parcial de agua.

9. Procedimiento para la preparación de catalizadores, que comprende las siguientes etapas:

a) reacción de compuestos de fórmula (II)



en la que

R^1 y R^2 representan fenilo,

- en presencia de agua y

- en presencia de disolventes orgánicos,

en donde la relación en volumen de agua a disolventes orgánicos es de 20:1 a 1:20, y

- en presencia de bases del grupo de hidróxidos y carbonatos alcalinos y alcalinotérreos,

- a una temperatura en el intervalo de -20 a 50°C

con halogenuros de sulfonilo de fórmula (III)



en la que

X representa flúor, cloro, bromo o yodo y

R^3 representa alquilo C_1 - C_4 , fluoroalquilo C_1 - C_4 , fenilo o naftilo, que puede estar sustituido adicionalmente con ninguno, uno, dos, tres, cuatro o cinco restos, que se seleccionan del grupo de alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , fluoroalquilo C_1 - C_4 , flúor y cloro,

en donde la relación molar de compuestos (II) a (III) es de 0,8 a 1,3 equivalentes,

b) separación al menos parcial de agua y

c) reacción de la solución obtenida según la etapa b) sin más aislamiento intermedio con compuestos de fórmula (IV)



en la que

M representa rutenio, rodio o iridio,

R^4 representa un compuesto aromático con 6 a 12 átomos de carbono en el anillo, que puede estar sustituido además con hasta 6 restos que se seleccionan respectivamente independientemente unos de otros del grupo de alquilo C_1 - C_8 , bencilo y fenilo, o ciclopentadienilo o indenilo sustituidos con hasta cinco restos y

Z representa cloro, bromo o yodo y

n en el caso de que M represente rutenio es dos

n en el caso que M represente rodio o iridio es uno.

ES 2 331 911 T3

10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque Z representa cloro.

11. Procedimiento para la preparación de catalizadores según la reivindicación 9, **caracterizado** porque se usan aquellos compuestos de fórmula (IV) en los que M representa rutenio y n es igual a dos.

12. Procedimiento de hidrogenación que comprende la preparación del catalizador según la reivindicación 9 y el uso del catalizador así preparado en la hidrogenación.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65