



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 061**

51 Int. Cl.:  
**C07C 227/06** (2006.01)  
**C07C 227/32** (2006.01)  
**C07C 229/08** (2006.01)  
**C07D 333/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04773427 .2**  
96 Fecha de presentación : **17.09.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1685092**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Aminación reductiva asimétrica de derivados de cetoácidos para producir derivados de aminoácidos.**

30 Prioridad: **18.09.2003 JP 2003-326939**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.04.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.04.2010**

73 Titular/es: **Takasago International Corporation**  
**37-1, Kamata 5-chome**  
**Ohta-ku, Tokyo 144-8721, JP**

72 Inventor/es: **Matsumura, Kazuhiko y**  
**Saito, Takao**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 337 061 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

Aminación reductiva asimétrica de derivados de cetoácidos para producir derivados de aminoácidos.

5 **Campo técnico**

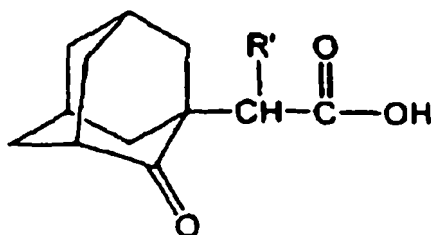
La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un derivado de  $\beta$ -aminoácidos ópticamente activo como intermediario para medicamentos, agroquímicos, etc.

10 **Técnica antecedente**

Hasta la fecha, se conocen los siguientes métodos como métodos para sintetizar derivados de  $\beta$ -aminoácidos ópticamente activos: (1) un método para sintetizar un racemato de aminoácidos deseados, seguido de resolución óptica que utiliza un agente de resolución ópticamente activo o una enzima; (2) un método de la hidrogenación asimétrica catalítica de  $\beta$ -acilamino- $\alpha,\beta$ -ésteres no saturados; o (3) un método sintético por medio de enaminas preparado a partir de  $\beta$ -cetoésteres y aminas ópticamente activas.

Entre ellos, la Bibliografía de patentes No. 1 desvela, como un método que utiliza un  $\beta$ -cetoéster y una amina ópticamente activa, que un  $\beta$ -cetoéster reacciona con una fenotielamina ópticamente activa para dar una enamina, seguido de reacción en presencia de un catalizador de paladio e hidrógeno, mediante la cual se sintetizan los derivados de  $\beta$ -aminoácidos ópticamente activos. Sin embargo, en el método desvelado en la Bibliografía de patentes No. 1 la fenotielamina ópticamente activa que es un agente costoso se requiere en una cantidad mayor a la cantidad estequiométrica de  $\beta$ -cetoéster, y el grupo fenetilo ópticamente activo que es un grupo protector debe estar desprotegido, causando problemas de altos costos y poca eficiencia operativa.

La Bibliografía de patentes No. 2 desvela un procedimiento para aminor un grupo carbonilo, que está presente en una estructura de adamantano. Por ejemplo, el compuesto descrito en la columna 6, línea 25 de la Bibliografía de patentes No. 2 está representado por la siguiente fórmula estructural:



En estos compuestos, el grupo carbonilo a aminor está presente en el átomo de carbono en la posición  $\gamma$  del grupo carboxi. Por lo tanto, la reacción de aminación reductiva de acuerdo con la Bibliografía de patentes No. 2 se lleva a cabo en el átomo de carbono en la posición  $\gamma$ .

La Bibliografía de patentes No. 3 desvela un procedimiento para producir derivados de  $\beta$ -aminoácidos. Sin embargo, es claro a partir de la descripción del ejemplo I en las columnas 4 a 7 de este documento que el procedimiento descrito comprende dos etapas para obtener derivados de  $\beta$ -aminoácidos.

La Bibliografía de patentes No. 4 desvela una aminación reductiva de ciclohexanona con dimetilamina (Ejemplo 1, columna 2, línea 52 a columna 3, línea 21). La amina utilizada en la Bibliografía de patentes No. 4 es dimetilamina, es decir, una amina secundaria. Más aun, es claro a partir de la fórmula estructural de la amina (columna 3, líneas 54-63) que la amina utilizada tiene un grupo protector. El catalizador utilizado en la Bibliografía de patentes No. 4 es Pd/C, que es un catalizador heterogéneo.

Además, la Bibliografía no referida a patentes No. 1 desvela que después de la formación de enamina por la reacción entre  $\beta$ -cetoéster y fenetilamina ópticamente activa, dicha enamina se reduce en presencia del borohidruro de sodio y un ácido, proporcionando derivados de  $\beta$ -aminoácidos ópticamente activos. Sin embargo, en el método desvelado en la Bibliografía no referida a patentes No. 1, se requiere una amina ópticamente activa que es un reactivo costoso, en una cantidad mayor a la cantidad estequiométrica de la cetona, de forma similar al método de la Bibliografía de patentes No. 1, lo cual resulta en inconvenientes tales como costos altos y poca eficiencia operativa debido a la reacción por medio de enaminas utilizadas como intermediarias.

Además, la Bibliografía no referida a patentes No. 2 desvela una síntesis de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos ópticamente activos mediante reacción de un  $\alpha$ -cetoácido con bencilamina en presencia de un catalizador e hidrógeno. La Bibliografía no referida a patentes No. 3 desvela un método sintético para derivados de  $\alpha$ -aminoácidos mediante reacción de un  $\alpha$ -cetoácido con formato de amonio en presencia de un catalizador. Además, la Bibliografía no referida a patentes No. 4 desvela un método para sintetizar N-bencil- $\alpha$ -fenilalmina, que es un derivado de aminoácidos,

mediante reacción de un ácido fenilpirúvico como un  $\alpha$ -cetoácido con bencilamina en presencia de un catalizador e hidrógeno. Sin embargo, no se menciona nada con respecto a métodos sintéticos para derivados de  $\beta$ -aminoácidos en estas Bibliografías de Patentes Nos. 2 a 4.

[Bibliografía de patentes No. 1] WO 00/56716

[Bibliografía de patentes No. 2] US-A-3.644.356

[Bibliografía de patentes No. 3] US-A-4.585.887

[Bibliografía de patentes No. 4] US-A-4.521.624

[Bibliografía no referida a patentes No. 1] (Tetrahedron: Assymmetry), 1997, vol. 8. p. 1445 a 1451.

[Bibliografía no referida a patentes No. 2] J. Org. Chem. 2003, vol. 68, p. 4067 a 4070.

[Bibliografía no referida a patentes No. 3] J. Org. Chem. 2002, vol. 67, p. 8685 a 8687.

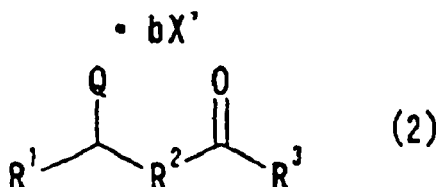
[Bibliografía no referida a patentes No. 4] Chem. Commun. 2000, p. 1867 a 1868.

### Divulgación de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir derivados de  $\beta$ -aminoácidos ópticamente activos a través de etapas más breves a partir de materiales de partida más fácilmente disponibles en buen rendimiento con alta pureza óptica.

Los presentes inventores han estudiado exhaustivamente para resolver los problemas anteriormente mencionados y han encontrado que cuando un derivado de cetoácidos de partida, tal como un derivado de  $\beta$ -cetoácidos, se hace reaccionar con amoníaco o una amina o una sal de la misma como un material de partida en presencia de un catalizador quiral e hidrógeno, se pueden producir derivados de aminoácidos tales como los derivados de  $\beta$ -aminoácidos ópticamente activos deseados en etapas más breves con buen rendimiento y alta pureza óptica. La presente invención se ha logrado sobre la base de estos hallazgos.

Existe un procedimiento para producir un derivado de aminoácidos de la fórmula (2):



en la cual

$\text{R}^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

$\text{R}^2$  es un separador;

$\text{R}^3$  es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralkilo opcionalmente sustituido, hidroxilo,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  ( $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido,  $-\text{SO}_2\text{A}^1$  ( $\text{A}^1$  es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo amino sustituido),  $-\text{COOR}^c$  ( $\text{R}^c$  es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido) o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; o

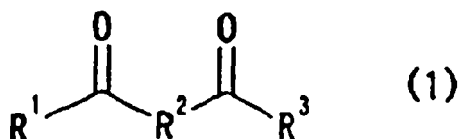
$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^3$ , tomados juntos, pueden formar un anillo;

Q es un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de amoníaco o una amina;

$\text{X}'$  es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis; y

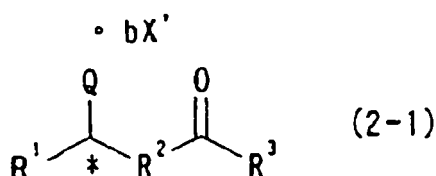
b es 0 ó 1,

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un cetoácido de la fórmula (1):



en la cual  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^3$  tienen cada uno el mismo significado que se definió anteriormente, con amoníaco o una amina o una sal de la misma en presencia de un catalizador quirral y un gas de hidrógeno en presencia o ausencia de un ácido y/o alcohol que contiene flúor.

El derivado de aminoácidos de la fórmula (2) puede ser un derivado de aminoácidos ópticamente activo de la fórmula (2-1):



en la cual

$\text{R}^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

$\text{R}^2$  es un separador:

$\text{R}^3$  es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  ( $\text{R}^d$  y  $\text{R}^b$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido,  $-\text{SO}_2\text{A}^2$  ( $\text{A}^1$  es grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo amino sustituido),  $-\text{COOR}^c$  ( $\text{R}^c$  es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido) o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

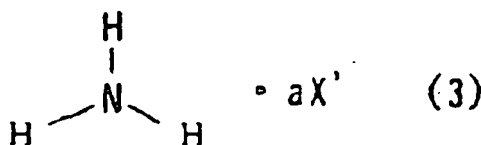
$\text{X}'$  es un ácido, el cual se selecciona del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis,

$b$  es 0 ó 1; o

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^3$ , tomados juntos, pueden formar un anillo;

$\text{Q}$  es un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de amoníaco o una amina; y

$*$  es un átomo de carbono quirral. En el procedimiento anterior, el amoníaco, la amina o una sal de la misma puede ser una amina o una sal de la misma, representada por la fórmula (3):

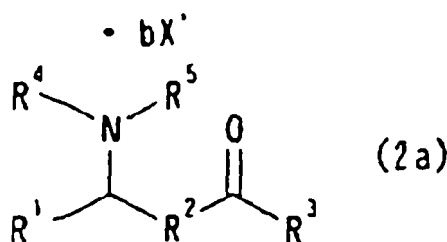


en la cual

$\text{X}'$  es un ácido, el cual se selecciona del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis; y

$a$  es 0 ó 1.

El derivado de aminoácidos o una sal del mismo puede ser un derivado de aminoácidos o una sal del mismo, representado por la fórmula (2a):



en la cual

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es un separador;

R<sup>3</sup> es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, SO<sub>2</sub>A<sup>1</sup> (A<sup>1</sup> es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo amino sustituido), -COOR<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido) o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido);

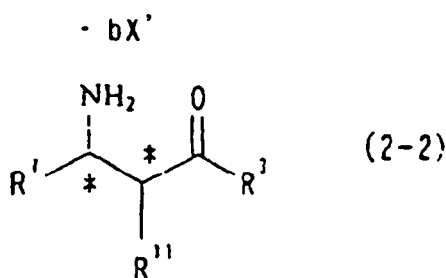
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido o un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido;

X' es un ácido, el cual se selecciona del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis

b es 0 ó 1; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados juntos, pueden formar un anillo.

De acuerdo con la presente invención, se describe un procedimiento para producir un derivado de β-aminoácidos ópticamente activo de la fórmula (2-2):



en la cual

R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido, -NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup> (R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, -SO<sub>2</sub>A<sup>1</sup> (A<sup>1</sup> es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo amino sustituido) o -COOR<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido));

R<sup>11</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquiloxi o hidroxilo opcionalmente sustituido; o

## ES 2 337 061 T3

$R^1$  y  $R^{11}$ ,  $R^{11}$  y  $R^3$ , o  $R^3$  y  $R^1$ , tomados juntos, pueden formar un anillo:

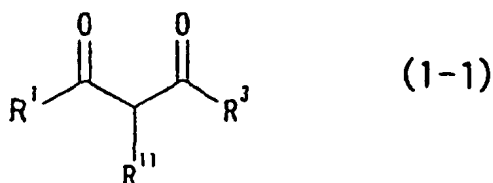
los sustituyentes en los grupos sustituidos son grupos hidrocarburo: grupos hidrocarburo sustituidos, grupos heterocíclicos, grupos heterocíclicos sustituidos, grupos alcoxi, grupos alcoxi sustituidos, grupos ariloxi, grupos ariloxi sustituidos, grupos aralquiloxi, grupos aralquiloxi sustituidos, grupos acilo, grupos acilo sustituidos, grupos alcóxicarbonilo, grupos arilóxicarbonilo, grupos aralquiloxicarbonilo, grupos aciloxi, grupos alquiltio, grupos aralquiltio, grupos ariltio, átomos de halógeno, grupos hidrocarburo halogenados, grupos alquilenodioxo, grupos amino, grupos amino sustituidos, grupo ciano, grupo nitro, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfo, o grupos sililo sustituidos;

$X'$  es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis;

b es 0 ó 1; y

\* es un átomo de carbono quiral, con la condición de que cuando  $R^{11}$  se une a un átomo de hidrógeno, el átomo de carbono al cual  $R^{11}$  está unido no sea un átomo de carbono quiral,

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un derivado de  $\beta$ -cetoácidos de la fórmula (1-1):



en la cual  $R^1$ ,  $R^{11}$  y  $R^2$  tienen cada uno el mismo significado que se definió anteriormente, con amoníaco o una sal del mismo en presencia de un catalizador quiral y gas de hidrógeno,

en la cual el catalizador quiral es un complejo de metal de transición quiral de la fórmula (7) u (8):  $M_m L_n X_p Y_q$  (7)  $[M_m L_n X_p Y_q] Z_s$  (8) en la cual M es un metal de transición de los Grupos 8 a 10; L es un ligando quiral; X es un átomo de halógeno, un grupo carboxilato, alilo, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno; Y es un ligando; Z es un anión o un catión; m, n, p, q y s son cada uno un número enteros de 0 a 5, el amoníaco o una sal del mismo está representado por la fórmula (3):



en la cual

$X'$  tiene el mismo significado que se definió anteriormente; y a es 0 ó 1.

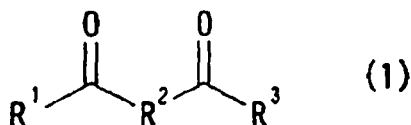
El catalizador quiral puede ser un complejo de metal de transición. Preferentemente, el complejo de metal de transición quiral es un complejo de metal de los Grupos 8 a 10.

El complejo de metal de transición puede tener un ligando quiral. Preferentemente, el ligando quiral es un ligando de fosfina quiral.

El catalizador quiral puede ser una mezcla de un ligando quiral y un compuesto de metal de transición.

El presente procedimiento tiene excelentes ventajas ya que los derivados de aminoácidos tales como derivados de  $\beta$ -aminoácidos se pueden producir con efectividad a partir de materiales de partida fácilmente disponibles (cetoácidos y amoníaco o aminas o sales de los mismos) en etapas más breves, y se pueden producir derivados de  $\beta$ -aminoácidos ópticamente activos en buen rendimiento con alta pureza óptica. Más aun, el procedimiento de la presente invención exhibe un efecto notable en cuanto a que no solamente se pueden producir directamente sin etapa de desprotección derivados de aminoácidos ópticamente activos que tienen un grupo amino no sustituido, sino que también se pueden producir derivados de aminoácidos ópticamente activos incluso mediante el uso de aminas que tienen un sustituyente tal como arilo y alquilo, los cuales tienen un grupo hidrocarburo halogenado deseado, etc.

En la mejor forma de llevar a cabo la invención, un derivado de cetoácidos puede tener la fórmula:



en la cual R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> tienen cada uno el mismo significado que se definió anteriormente.

Cada grupo en la fórmula anterior se ilustrará a continuación.

El grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido representado por R<sup>1</sup> incluye un grupo hidrocarburo no sustituido y un grupo hidrocarburo sustituido. Ejemplos del grupo hidrocarburo incluyen, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y aralquilo.

El grupo alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico, tal como un grupo alquilo de 1 a 15 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos específicos de dichos grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentil, 2-pentilo, terc-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, terc-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilpentan-3-ilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El grupo alquenilo puede ser recto o ramificado e incluye un grupo alquenilo con átomos de carbono de, por ejemplo, 2 a 15, preferentemente 2 a 10, más preferentemente 2 a 6, tal como etenilo, propenilo, 1-butenilo, pentenilo, hexenilo, etc.

El grupo alquinilo puede ser recto o ramificado, e incluye un grupo alquinilo con átomos de carbono de, por ejemplo, 2 a 15, preferentemente 2 a 10, más preferentemente 2 a 6, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo, 3-butenilo, pentinilo, hexinilo, etc.

El grupo arilo incluye, por ejemplo, un grupo arilo con átomos de carbono de 6 a 14, y ejemplos específicos de dicho grupo arilo son fenilo, naftilo, antorilo, bifenilo, etc.

El grupo aralquilo incluye, por ejemplo, un grupo en el cual al menos un átomo de hidrógeno en dicho grupo alquilo está sustituido por dicho grupo arilo, y dicho grupo aralquilo es preferentemente un grupo aralquilo con átomos de carbono de 7 a 15, que incluye bencilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 3-naftilpropilo, etc.

El grupo hidrocarburo sustituido (grupo hidrocarburo que tiene un sustituyente) es un grupo hidrocarburo en el cual al menos un átomo de hidrógeno del grupo hidrocarburo anteriormente mencionado está sustituido por un sustituyente que se mencionará a continuación.

El grupo heterocíclico opcionalmente sustituido incluye un grupo heterocíclico no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido, y ejemplos de dichos grupos heterocíclicos son un grupo heterocíclico alifático y un grupo heterocíclico aromático.

El grupo heterocíclico alifático es, por ejemplo, un grupo heterocíclico alifático de 5 a 8 miembros, o más preferentemente, 5 a 6 miembros, monocíclico, o policíclico o de anillo fusionado que está compuesto por 2 a 14 átomos de carbonos, y contiene como heteroátomos al menos un heteroátomo, más preferentemente 1 a 3 heteroátomos, tal como átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre, etc. Ejemplos específicos de dicho grupo heterocíclico alifático incluyen, por ejemplo, 2-oxo-pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, etc.

El grupo heterocíclico aromático es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros, más preferentemente, 5 a 6 miembros monocíclico, policíclico o de anillo fusionado que está compuesto por 2 a 15 átomos de carbono, y como heteroátomos, al menos un heteroátomo, y más preferentemente 1 a 3 heteroátomos tales como átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre, etc. Ejemplos específicos de dicho grupo heterocíclico aromático incluyen, por ejemplo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, ftalaxilo, quinazolilo, naftiridilo, cinnolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, etc.

El grupo heterocíclico sustituido (grupo heterocíclico que tiene un sustituyente) incluye un grupo heterocíclico en el cual al menos un átomo de hidrógeno en dichos grupos heterocíclicos está sustituido por un sustituyente que se describirá más adelante.

El grupo alcoxi opcionalmente sustituido representado por R<sup>3</sup> incluye un grupo alcoxi y un grupo alcoxi sustituido. Como el grupo alcoxi se ejemplifican grupos alcoxi rectos, ramificados o cíclicos, por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de dicho grupo alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 2-propoxi, n-

butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropilooxi, n-hexiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 5-metilpentiloxi, ciclohexiloxi, etc. Como el grupo alcoxi sustituido se mencionan aquellos en los cuales un átomo de hidrógeno en dicho grupo alcoxi está sustituido por un sustituyente que se describirá más adelante.

El grupo ariloxi opcionalmente sustituido incluye un grupo ariloxi y un grupo ariloxi sustituido. Como dicho grupo ariloxi se mencionan, por ejemplo, aquellos de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos específicos de dicho grupo ariloxi incluyen feniloxi, naftiloxi, antriloxi, etc. El grupo ariloxi sustituido puede ser aquellos en los cuales al menos un átomo de hidrógeno en dicho grupo ariloxi está sustituido por un sustituyente que se describirá más adelante.

El grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido es un grupo aralquiloxi y un grupo aralquiloxi sustituido. Como dicho grupo aralquiloxi se mencionan aquellos de, por ejemplo, 7 a 15 átomos de carbono. Ejemplos específicos de dicho grupo aralquiloxi incluyen benciloxi, 2-feniletoksi, 1-fenilpropoxi, 2-fenilpropoxi, 3-fenilpropoxi, 1-fenilbutoxi, 2-fenilbutoxi, 3-fenilbutoxi, 4-fenilbutoxi, 1-fenilpentiloxi, 2-fenilpentiloxi, 3-fenilpentiloxi, 4-fenilpentiloxi, 5-fenilpentiloxi, 1-fenilhexiloxi, 2-fenilhexiloxi, 3-fenilhexiloxi, 4-fenilhexiloxi, 5-fenilhexiloxi, 6-fenilhexiloxi, etc. El grupo aralquiloxi sustituido puede ser aquellos en los cuales un átomo de hidrógeno en dicho grupo aralquiloxi está sustituido por un sustituyente que se describirá más adelante.

El grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido representado por  $R^a$  y  $R^b$  en  $-NR^aR^b$  es el mismo que el grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido anteriormente mencionado. Cuando al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, ejemplos de  $-NR^aR^b$  son metilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, bencilamino, etc.

El grupo acilo opcionalmente sustituido incluye un grupo acilo y un grupo acilo sustituido, y dicho grupo acilo puede ser lineal, ramificado o cíclico. Por ejemplo, se mencionan grupos acilo de 1 a 18 átomos de carbono derivados de ácidos carboxílicos tales como ácidos carboxílicos alifáticos y ácidos carboxílicos aromáticos. Ejemplos específicos de dichos grupos acilo son formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, pentanoilo, hexanoilo, lauroilo, estearoilo, benzoilo, etc.

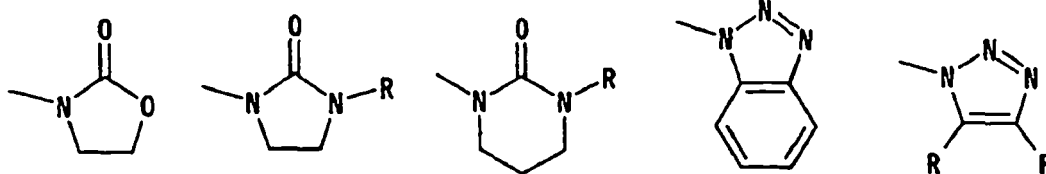
Cuando al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es un acilo opcionalmente sustituido, ejemplos de  $-NR^aR^b$  son N-acetilamino, N-benzoilamino, etc.

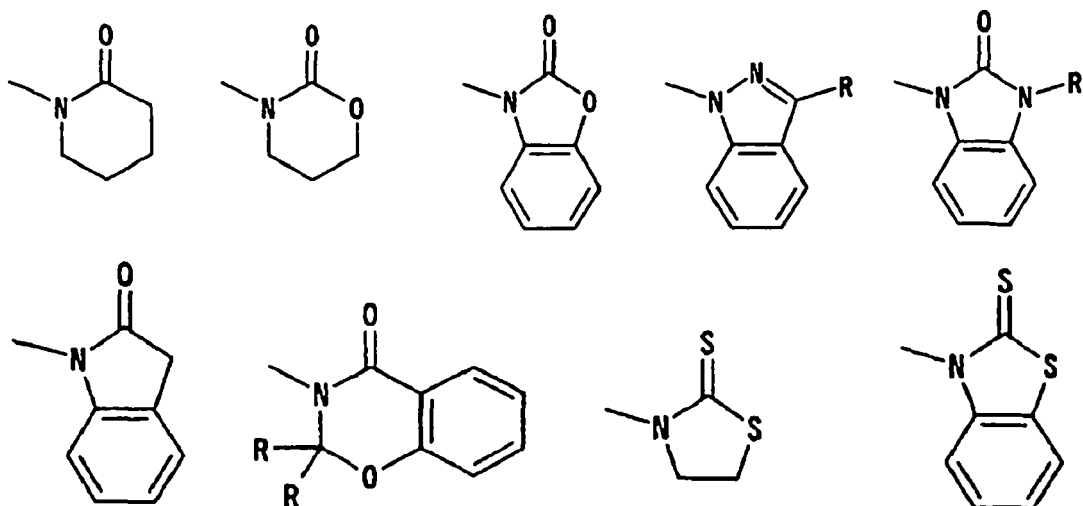
Los grupos hidrocarburo opcionalmente sustituidos representados por  $A^1$  de  $-SO_2A^1$  son los mismos que el grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido. El grupo amino sustituido se describirá a continuación, y grupos amino sustituidos preferidos son aquellos en los cuales dos átomos de hidrógeno del grupo amino están sustituidos por el grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido anteriormente mencionado.

Ejemplos de  $-SO_2A^1$  son  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2C_6H_5$ ,  $-SO_2C_6H_4CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(CH_3)_2$ , etc. Ejemplos específicos de  $-NR^aR^b$  en el caso donde al menos uno de  $R_a$  y  $R_b$  es  $-SO_2A^1$  son  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-NHSO_2C_6H_5$ ,  $-NHSO_2C_6H_4CH_3$ ,  $-NHSO_2CF_3$ ,  $-NHSO_2N(CH_3)_2$ , etc.

Los grupos hidrocarburo opcionalmente sustituidos representados por  $R^c$  de  $-COOR^c$  son los mismos que los ejemplos anteriormente mencionados de  $-COOR^c$  son metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, 2-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, lauriloxicarbonilo, esteariloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, etc. Ejemplos específicos de  $-NR^aR^b$ , es decir,  $-NHCOOR^c$  en el caso donde al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es  $-COOR^c$  son carbamato de metilo, carbamato de etilo, etc.

El grupo heterocíclico opcionalmente sustituido representado por  $R^3$  incluye un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo tal como átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre entre átomos que contienen anillos, y dicho anillo heterocíclico puede ser un anillo monocíclico, policíclico o fusionado que contiene opcionalmente un sustituyente que se describirá más adelante, preferentemente un anillo representado por la fórmula que se proporciona a continuación:





En las fórmulas anteriores, R es el mismo o diferente hidrógeno o un sustituyente que se describirá más adelante, y el grupo heterocíclico anteriormente mencionado puede tener, además de R, un sustituyente que se describirá más adelante.

Como los sustituyentes en diversos grupos sustituidos tales como grupos hidrocarburo sustituidos, grupos heterocíclico sustituidos, grupos acilo sustituidos, grupos alcoxi sustituidos, grupos ariloxi sustituidos, grupos aralquiloxi sustituidos, etc. se mencionan grupos hidrocarburo, grupos hidrocarburo sustituidos, grupo heterocíclicos, grupos heterocíclicos sustituidos, grupos alcoxi, grupos alcoxi sustituidos, grupos ariloxi, grupos ariloxi sustituidos, grupos aralquiloxi, grupos aralquiloxi sustituidos, grupos acilo, grupos acilo sustituidos, grupos alcoxycarbonilo, grupos ariloxycarbonilo, grupos aralquiloxy carbonilo, grupos aciloxi, grupos alquiltio, grupos aralquiltio, grupos ariltio, átomos de halógeno, grupos hidrocarburo halogenados, grupos alquilenodioxí, grupos amino, grupos amino sustituidos, grupo ciano, grupo nitro, grupo hidroxí, grupo carboxilo, grupo sulfo, grupos sililo sustituidos, etc.

Los grupos hidrocarburo, grupos hidrocarburo sustituidos, grupo heterocíclicos y grupos heterocíclico sustituidos son los mismos que el grupo de R<sup>1</sup> anteriormente mencionado. Los grupos alcoxi, grupos alcoxi sustituidos, grupo ariloxi, grupos ariloxi sustituidos, grupos aralquiloxi, grupos aralquiloxi sustituidos, grupos acilo y grupos acilo sustituidos son cada uno iguales que cada grupo de R<sup>3</sup> anteriormente mencionado.

El grupo alcoxycarbonilo incluye grupos alcoxycarbonilo lineales, ramificados, o cíclicos de, por ejemplo, 2 a 19 átomos de carbono. Ejemplos específicos del grupo alcoxycarbonilo son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, 2-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, 2-etilhexiloxycarbonilo, lauriloxycarbonilo, stearyl oxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, etc.

El grupo ariloxycarbonilo incluye, por ejemplo, grupos ariloxycarbonilo de 7 a 20 átomos de carbono, tal como feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo, etc.

El grupo aralquiloxy carbonilo incluye, por ejemplo, grupos aralquiloxy carbonilo de 8 a 15 átomos de carbono, y ejemplos específicos de dichos grupos aralquiloxy carbonilo son benciloxycarbonilo, feniletioxycarbonilo, 9-fluorenilo-metiloxycarbonilo, etc.

El grupo aciloxi incluye, por ejemplo, grupos aciloxi de 2 a 18 átomos de carbono, derivados de ácidos carboxílicos tales como ácidos carboxílicos alifáticos, ácidos carboxílicos aromáticos, etc. Ejemplos específicos de dichos grupos aciloxi son acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, lauroiloxi, estearoiloxi, benzoiloxi, etc.

El grupo alquiltio puede ser lineal, ramificado o cíclico e, incluye grupos alquiltio de 1 a 6 átomo de carbonos. Ejemplos específicos de dichos grupos alquiltio son metiltio, etiltio, n-propiltio, 2-propiltio, n-butiltio, 2-butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, ciclohexiltio, etc.

El grupo ariltio incluye, por ejemplo, grupos ariltio de 6 a 14 átomos de carbonos, tal como feniltio, naftiltio, etc.

El grupo aralquiltio incluye, por ejemplo, grupos aralquiltio de 7 a 15 átomos de carbono, y ejemplos específicos de dichos grupos aralquiltio son benciltio, 2-fenetiltio, etc.

El átomo de halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los grupos hidrocarburo halogenados son aquellos formados mediante halogenación (por ejemplo, fluorinación, clorinación, bromuración, yoduración) de al menos un átomo de hidrógeno de los grupos hidrocarburo anteriormente

mencionados. Ejemplos específicos de un grupo hidrocarburo halogenado tal son haluros de alquilo tal como haluro de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, incluido clorometilo, bromometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, fluoropentilo, fluorohexilo, fluoroheptilo, fluorooctilo, fluorononilo, fluorodecilo, difluorometilo, difluoroetilo, fluorociclohexilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, pentafluoroetilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo, perfluoro-n-propilo, perfluoroisopropilo, perfluoro-n-butilo, perfluoroisobutilo, perfluoro-terc-butilo, perfluoro-sec-butilo, perfluoropentilo, perfluoroisopentilo, perfluoro-terc-pentilo, perfluoro-n-hexilo, perfluoroisohexilo, perfluoroheptilo, perfluorooctilo, perfluorononilo, perfluorodecilo, 2-perfluoroctiloetilo, perfluorociclopropilo, perfluorociclopentilo, perfluorociclohexilo, etc.

Los grupos alquilenodioxo como un sustituyente son aquellos formados mediante sustitución de dos átomos de hidrógeno adyacentes en el anillo aromático del grupo arilo o grupo aralquilo anteriormente mencionado, por un grupo alquilenodioxo. Ejemplos específicos de dicho grupo alquilenodioxo son metilenodioxo, etilenodioxo, trimetilenodioxo, propilenodioxo, etc.

Los grupos amino sustituidos incluyen un grupo amino en el cual uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino está(n) sustituido(s) por un sustituyente tal como un grupo protector. Se puede utilizar cualquier grupo protector en la medida en que se pueda utilizar como un grupo protector de amino, y se ejemplifican los que se describen como un grupo protector de amino en PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION (JOHN WILEY & SONS, INC. (1999)). Ejemplos específicos de dicho grupo protector de amino son alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, etc.

Los grupos alquilo, arilo, y aralquilo del grupo protector de amino anteriormente mencionado son los mismos que cada grupo de los grupos hidrocarburo de R<sup>1</sup> anteriormente mencionados, y los grupos acilo son los mismos que aquellos de R<sup>3</sup> anteriormente mencionados. Los grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, y aralquiloxicarbonilo son los mismos con cada grupo de los sustituyentes anteriormente mencionados. Los grupos amino sustituidos por un grupo alquilo, es decir, grupos amino alquilo-sustituidos por incluyen grupos mono- y di-alquilamino tales como N-metilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-diisopropilamino, N-ciclohexilamino, etc. Los grupos amino sustituidos por un grupo arilo, es decir, grupos amino arilo-sustituidos incluyen grupos mono y di-arilamino tales como N-fenilamino, N,N-difenilamino, N-naftilamino, N-naftilo-N-fenilamino, etc. Los grupos amino sustituidos por un grupo aralquilo, es decir, grupos amino aralquilo-sustituidos incluyen, por ejemplo, grupos mono- y di-aralquilamino tales como N-bencilamino, N,N-dibencilamino, etc. Los grupos amino sustituidos por un grupo acilo, es decir, un grupo acilamino incluye, por ejemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, pivaloilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, benzoilamino, etc. Los grupos amino sustituidos por un grupo alcoxicarbonilo, es decir, grupos alcoxicarbonilamino incluyen, por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, n-butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, pentiloxicarbonilamino, hexiloxicarbonilamino, etc.

Los grupos amino sustituidos por grupo ariloxicarbonilo, es decir, un grupo ariloxicarbonilamino incluye, por ejemplo, un grupo amino en el cual un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por dicho grupo ariloxicarbonilo, y ejemplos específicos son fenoxicarbonilamino, naftiloxicarbonilamino, etc.

Los grupos amino sustituidos por un grupo aralquiloxicarbonilo, es decir, un grupo aralquiloxicarboniloamino incluye, por ejemplo, bencilooxicarbonilamino, etc.

Los grupos sililo sustituidos son, por ejemplo, un grupo sililo tri-sustituido en el cual tres átomos de hidrógeno del grupo sililo son sustituidos por un sustituyente hidrocarburo tal como alquilo, arilo, aralquilo, etc. que se describe anteriormente para R<sup>1</sup>. Ejemplos específicos de dichos grupos sililo trisustituido son trimetilsiloilo, terc-butildimetilsiloilo, terc-butildifenilsiloilo, trifenilsiloilo, etc.

Como un separador representado por R<sup>2</sup>, se ejemplifican un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido, un grupo aromático divalente opcionalmente sustituido, un grupo oxialquilenilo divalente opcionalmente sustituido, etc.

Como un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido, se ejemplifican un grupo alquilenilo, un grupo alquilenilo sustituido, etc. El grupo alquilenilo puede ser un grupo alquilenilo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos específicos de dicho grupo alquilenilo son metileno, etileno, propileno, trimetileno, butilenos, 2-metilpropileno, pentileno, 2,2-dimetilpropileno, 2-etilpropileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno, ciclohexileno, etc.

El grupo alquilenilo opcionalmente sustituido incluye un grupo alquilenilo y un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido lineal, ramificado, o cíclico de 2 a 10 átomos de carbono. Ejemplos específicos de dichos grupos alquilenilo son vinileno, propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, etc.

El grupo aromático divalente opcionalmente sustituido incluye un grupo aromático divalente y un grupo aromático divalente sustituido. El grupo aromático divalente incluye, por ejemplo, un grupo aromático de 6 a 12 átomos de carbono, específicamente tal como fenileno, bifenildiilo, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, etc.

El grupo oxialquilenilo opcionalmente sustituido incluye un grupo oxialquilenilo y un grupo oxialquilenilo sustituido. Como el grupo oxialquilenilo, se ejemplifica un grupo alquilenilo que contiene un átomo de oxígeno en una posición

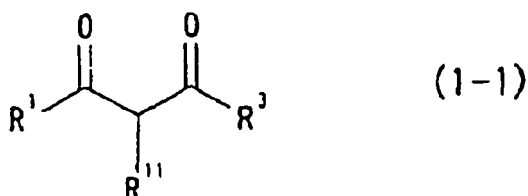
arbitraria en el grupo alquileo anteriormente mencionado. Por ejemplo, se ejemplifica  $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n2}-$  en el cual  $n1$  a  $n3$  son cada uno independientemente un número natural, preferentemente 1 a 6, más preferentemente 1 a 3, y el grupo alquileo en el paréntesis puede ser lineal o ramificado.

5 Como los grupos alquileo sustituidos, grupos alquilenos sustituidos, grupos aromático divalente sustituidos y grupos oxialquileo sustituidos, se ejemplifica cada grupo en el cual al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alquileo, grupo alquilenos, grupo aromático divalente y grupo oxialquileo está sustituido con el sustituyente anteriormente mencionado.

10 Como estos separadores, es preferible utilizar un grupo que tenga al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo capaz de hacer reaccionar amoníaco o una amina o una sal de la misma, y más preferentemente utilizar un grupo alquileo opcionalmente sustituido que tiene al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo capaz de hacer reaccionar amoníaco o una amina o una sal de la misma.

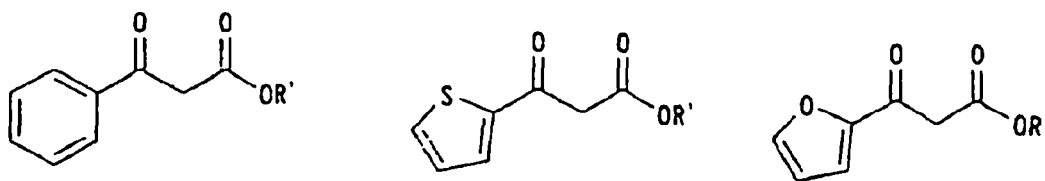
15 Cuando  $R^1$  y  $R^2$ ;  $R^2$  y  $R^3$ ; o  $R^1$  y  $R^3$  se toman juntos para formar un anillo, el anillo puede ser monocíclico, policíclico o fusionado de, por ejemplo 4- a 8 miembros. Dicho anillo puede contener -O-, -NH-, etc. en el átomo de cadena de carbono que constituye el anillo. Ejemplos específicos del anillo cuando se forma un anillo incluyen ciclopentanonas, ciclohexanonas, lactonas de un anillo de, por ejemplo, 5 a 7 miembros, lactamas de un anillo de, por ejemplo, 5 a 7 miembros, etc.

El cetoácido utilizado en la presente invención, es un derivado de  $\beta$ -cetoácidos de la fórmula (1-1):



35 en la cual  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^{11}$  tienen cada uno el mismo significado que se definió anteriormente. A pesar de que  $R^{11}$  es hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o hidroxilo, estos grupos tales como "un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", "un grupo alcoxi opcionalmente sustituido", "un grupo ariloxi opcionalmente sustituido" y "un grupo aralquilo opcionalmente sustituido" son iguales que cada grupo como se mencionó para el  $R^3$  anterior.

40 Los ejemplos específicos de los derivados de cetoácido de la fórmula (1) son, por ejemplo, los compuestos que se proporcionan a continuación.



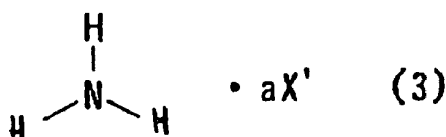
$R' : \text{Me, Et etc.}$

$R' : \text{Me, Et, } i\text{Pr, } -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \text{ etc.}$

65

En la fórmula (2), Q es un grupo monovalente formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de amoníaco o una amina.

El amoníaco utilizado en la presente invención se puede representar, por ejemplo, mediante la fórmula (3):

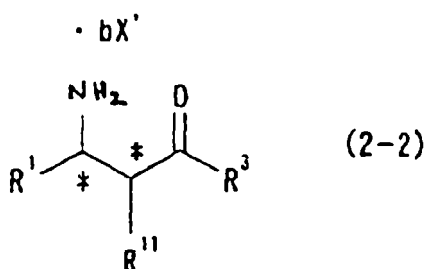


en la cual X' tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

El grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido y el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido son cada uno iguales que cada grupo mencionado para el R<sup>1</sup> anterior. Además, el grupo alcoxi opcionalmente sustituido, el grupo ariloxi opcionalmente sustituido y el grupo aralkiloxi opcionalmente sustituido son cada uno iguales que cada grupo de R<sup>3</sup> anteriormente mencionado.

El amoníaco anteriormente mencionado puede ser libre o su sal. Como esa sal (a es 1 en la fórmula anterior (3)), se ejemplifican sales con un ácido. El ácido capaz de formar dicha sal incluye un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis. El ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tetrafluorobórico, ácido perclórico, ácido periódico, etc. El ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido valérico, ácido hexanoico, ácido cítrico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido malónico, ácido ftálico, ácido tartárico, ácido málico, ácido glicólico, etc.), ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, etc.), y ácidos de Lewis tal como alquiloaluminios halogenados (por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, etc.), dialquiloaluminios halogenados (por ejemplo, cloruro de dietilaluminio, bromuro de dietilaluminio, cloruro de diisopropilaluminio, etc.), trialcóxialuminios (por ejemplo, trietoxialuminio, triisopropoxialuminio), haluros de titanio (por ejemplo, tetracloruro de titanio, etc.), titanios de tetraalcoxi (por ejemplo, titanio de tetraisopropoxi, etc.), boros halogenados (por ejemplo, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, complejo de trifluoruro de boro-éter de dietilo, etc.) y haluros de zinc (por ejemplo, cloruro de zinc, bromuro de zinc, etc.).

Con el uso del derivado de β-cetoácidos anterior de la fórmula (1-1), se obtiene efectivamente un derivado de β-aminoácidos ópticamente activo de la fórmula (2-2):



en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>11</sup>, X', b y \* tienen cada uno el mismo significado que se mencionó anteriormente, con la condición de que cuando R<sup>11</sup> es un átomo de hidrógeno, entonces el átomo de carbono al cual R<sup>11</sup> está unido no sea un átomo de carbono quiral.

Al llevar a cabo el procedimiento de la presente invención en presencia de un catalizador quiral bajo gas de hidrógeno, se obtiene un derivado de aminoácidos ópticamente activo entre derivados de aminoácidos de la fórmula (2), con efectividad y en un buen rendimiento enantiomérico.

Como el catalizador quiral, preferentemente se utiliza un complejo de metal de transición. Entre estos complejos de los metales de transición, se prefieren los complejos de los metales de los Grupos 8 a 10 en la tabla periódica.

Ejemplos de dicho complejo de metal de transición incluyen, por ejemplo, compuestos de la fórmula (7) u (8):



## ES 2 337 061 T3

en las cuales M es un metal de transición de los Grupos 8 a 10 en la tabla periódica, L es un ligando quirál, X es un átomo de halógeno, un grupo carboxilato, un grupo alilo, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, Y es un ligando, Z es un anión o un catión, y m, n, p, q, y s son un número enteros de 0 a 5.

- 5 Los metales de transición de los Grupos 8 a 10 en la tabla periódica representados por M en las fórmulas (7) y (8) son cada uno iguales o diferentes e incluyen rutenio (Ru), rodio (Rh), iridio (Ir), paladio (Pd), níquel (Ni), etc.

El ligando quirál representado por L puede ser el mismo o diferente ligando monodentado o bidentado. El ligando quirál preferible incluye un ligando de fosfina ópticamente activo y se prefiere más un ligando de fosfina bidentado ópticamente activo.

Ejemplos específicos de dicho ligando quirál incluyen

ciclohexilanisilmetilfosfina (CAMP),

1,2-bis(anisilfenilfosfino)etano (DIPAMP),

1,2-bis(alquilmetilfosfino)etano (BisP\*),

2,3-bis(difenilfosfino)butano (CHIRAPHOS),

1,2-bis(difenilfosfino)propano (PROPHOS),

2,3-bis(difenilfosfino)-5-norborneno (NORPHOS),

2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (DIOP),

1-ciclohexilo-1,2-bis(difenilfosfino)etano (CYCPHOS),

1-sustituido-3,4-bis(difenilfosfino)pirrolidina (DEGPHOS),

2,4-bis(difenilfosfino)pentano (SKEWPHOS),

1,2-bis(fosfolano sustituido)benceno (DuPHOS),

1,2-bis(fosfolano sustituido)etano (BPE),

1-(fosfolano sustituido)-2-(difenilfosfino)benceno (UCAP-PH),

1-(bis(3,5-dimetilfenilo)fosfino)-2-(fosfolano sustituido)benceno (UCAP-DM),

1-(fosfolano sustituido)-2-(bis(3,5-di(t-butilo)-4-metoxifenilo)fosfino)benceno (UCAP-DTBM),

1-(fosfolano sustituido)-2-(di-naftalen-1-ilo-fosfino)benceno (UCAP-(1-Nap)),

1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenilo]etilamina (BPPFA),

alcohol 1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenilo]etílico (BPPFOH),

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-diciclopentano (BICP),

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP),

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-(5,5',6,6',7,7',8,8'-octa-hidrobinaftilo) (H<sub>8</sub>-BINAP),

2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (TOL-BINAP),

2,2'-bis(di (3,5-dimetilfenilo)fosfino)-1,1'-binaftilo (DM-BINAP),

2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo (BICHEP),

((5,6),(5',6'))-bis(metilenodioxo)bifenilo-2,2'-diilo(bisdifenilfosfina) (SEGPPOS),

((5,6),(5',6'))-bis(metilenodioxo)bifenilo-2,2'-diilo(bis(3,5-dimetilfenilo)fosfina) (DM-SEGPPOS),

((5,6),(5',6'))-bis(metilenodioxo)bifenilo-2,2'-diilo(bis(3,5-di(terc-butilo)-4-metoxifenil)fosfina) (DTBM-SEGPPOS), etc.

## ES 2 337 061 T3

Los ligandos representados por Y son cada uno, iguales o diferentes, ligandos neutrales tales como compuestos aromáticos y compuestos olefínicos, aminas y similares. Ejemplos del compuesto aromático incluyen benceno, p-cimeno, 1,3,5-trimetilbenceno (mesitileno), hexametilbenceno, etc.; ejemplos del compuesto olefínico incluyen etileno, 1,5-ciclooctadieno, ciclopentadieno, norbornadieno, etc.; y ejemplos del otro ligando neutral incluyen N.N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, benzonitrilo, acetona, cloroformo, etc.

Ejemplos de las aminas incluyen diaminas tales como 1,2-difeniletildiamina (DPEN), 1,2-ciclohexiletildiamina, 1,2-diaminociclohexano, etilendiamina, 1,1-bis(4-metoxifenilo)-2-isopropiloetilendiamina (DAIPEN), y similares, aminas alifáticas tal como trietilamina y similares, y aminas aromáticas tal como piridina y similares.

El átomo de halógeno representado por X incluye átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

En la fórmula (8), Z representa un anión o un catión. Ejemplos de anión Z incluyen  $\text{BF}_4$ ,  $\text{ClO}_4$ , OTf,  $\text{PF}_6$ ,  $\text{SbF}_6$ ,  $\text{BPh}_4$ , Cl, Br, I,  $\text{I}_3$ , sulfonato, etc., en los cuales Tf significa el grupo triflato ( $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ).

El catión puede estar representado, por ejemplo, por la siguiente fórmula:  $[(\text{R})_2\text{NH}_2]^+$  en la cual un par de R son cada uno, iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

En la fórmula anterior, los grupos hidrocarburo opcionalmente sustituidos representados por R son los mismos que el grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido anteriormente mencionado. El grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido representado por R puede ser preferentemente un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo bencilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos específicos del catión de la fórmula anterior incluyen, por ejemplo,  $[\text{Me}_2\text{NH}_2]^+$ ,  $[\text{Et}_2\text{NH}_2]^+$  y  $[\text{P}_2\text{N}_2\text{H}_2]^+$ , etc.

La siguiente explicación es la explicación detallada acerca de realizaciones de los complejos de metal de transición anteriormente mencionados.

(1) Fórmula (7),



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

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

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

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

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

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

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

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

(2) Fórmula (8),



1) Cuando M es Ir o Rh, X es 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, Z es  $\text{BF}_4$ ,  $\text{ClO}_4$ , OTf,  $\text{PF}_6$ ,  $\text{SbF}_6$  o  $\text{BPh}_4$ ,  $m=n=p=s=1$  y  $q=0$ , o  $m=s=1$ ,  $n=2$  y  $p=q=0$ .

2) Cuando M es Ru, (i) X es Cl, Br o I, Y es un ligando neutral tal como un compuesto aromático y un compuesto olefínico y Z es Cl, Br, I, I<sub>3</sub> o sulfonato, y cuando L es un ligando monodentado, entonces m=p=s=q=1 y n=2; y cuando L es un ligando bidentado, entonces m=n=p=s=q=1.

(ii) Z es BF<sub>4</sub>, ClO<sub>4</sub>, OTf, PF<sub>6</sub>, SbF<sub>6</sub> o BPh<sub>4</sub>, y cuando L es un ligando monodentado, entonces m=1, n=2, p=q=0 y s=2; y cuando L es un ligando bidentado, entonces m=n=1, p=q=0 y s=2.

3) Cuando M es Pd o Ni, (i) Z es BF<sub>4</sub>, ClO<sub>4</sub>, OTf, PF<sub>6</sub>, SbF<sub>6</sub> o BPh<sub>4</sub> y cuando L es un ligando monodentado, entonces m=1, n=2, p=q=0, s=2; y cuando L es un ligando bidentado, entonces m=n=1, p=q=0 y s=2.

Estos complejos de metal de transición se pueden producir mediante métodos convencionales.

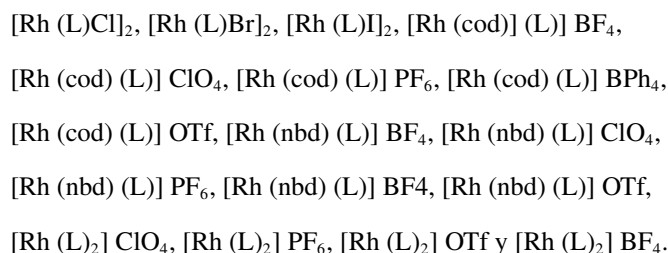
En las fórmulas de los complejos de metal de transición que se proporcionan a continuación, los significados de los símbolos utilizados son los siguientes,

L: un ligando quiral; cod: 1,5-ciclooctadieno; nbd: norbornadieno; Tf: un grupo triflato (SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); Ph: grupo fenilo; y Ac: grupo acetilo. Como ejemplos específicos de dichos complejos de metal de transición, solamente se muestran los complejos de metal de transición en los cuales se utilizan ligandos bidentados como el ligando quiral con el fin de evitar complicaciones.

#### *Complejo de Rodio*

El complejo de rodio se puede producir de acuerdo con el método descrito en "JIKKEN KAGAKU KOZA, 4ta Ed., Volumen 18, Organic Metal Complexes, pp. 339-344, publicado por Maruzen, en 1991". Más específicamente, el complejo de rodio se puede producir haciendo reaccionar ácido tetrafluorobórico bis(cicloocta-1,5-dieno)rodio(I) con un ligando quiral.

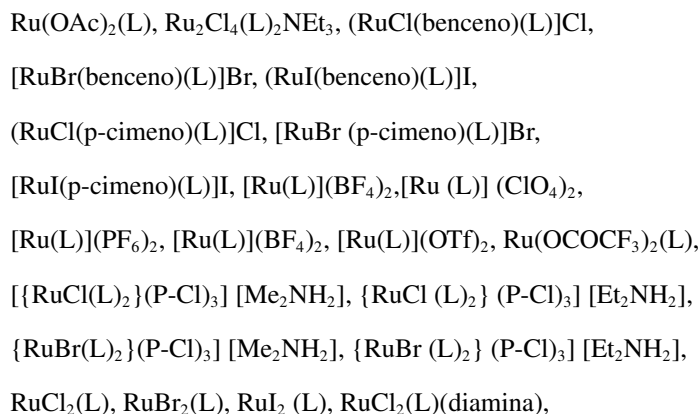
Ejemplos específicos del complejo de rodio incluyen, por ejemplo, los que se proporcionan a continuación:



#### *Complejo de rutenio*

El complejo de rutenio se puede obtener de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, y S. Akutagawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 922) y en otras bibliografías. Más específicamente, el complejo de rutenio se puede producir mediante calentamiento [Ru(cod)Cl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> y un ligando quiral bajo reflujo en tolueno como disolvente en presencia de trietilamina.

El complejo de rutenio también se puede producir de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (K. Mashima, K. Kusano, T. Ohta, R. Noyori, H. Takaya, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 1208). Más específicamente, el complejo de rutenio se puede obtener mediante calentamiento de [Ru(p-cimeno)I<sub>2</sub>]<sub>2</sub> y el ligando quiral en cloruro de metileno y etanol con agitación. Ejemplos específicos de dicho complejo de rutenio incluyen, por ejemplo, los que se proporcionan a continuación:



RuBr<sub>2</sub>(L) (diamina), RuI<sub>2</sub> (L)(diamina),

[{RuI(L)}<sub>2</sub>(μ-I)<sub>3</sub>] [Me<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>], [{RuI(L)}<sub>2</sub> (μ-I)<sub>3</sub>] [Et<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>],

5 RuCl<sub>2</sub>(L)(piridina), RuBr<sub>2</sub>(L)(piridina) y RuI<sub>2</sub>(L)(piridina).

#### Complejos de iridio

10 El complejo de iridio se puede obtener de acuerdo con el método que se describe en la bibliografía (K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213) y otras bibliografías. Más específicamente, el complejo de iridio se puede obtener haciendo reaccionar un ligando quirral con [Ir(cod)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> en tetrahidrofurano con agitación.

15 Ejemplos específicos de los complejos de iridio incluyen, por ejemplo, los que se proporcionan a continuación:

[Ir(L)Cl]<sub>2</sub>, [Ir(L)Br]<sub>2</sub>, [Ir(L)I]<sub>2</sub>, [Ir(cod)(L)] BF<sub>4</sub>,

[Ir(cod)(L)]ClO<sub>4</sub>, [Ir(cod)(L)]PF<sub>6</sub>, [Ir(cod)(L)]BPh<sub>4</sub>,

20 [Ir(cod)(L)]OTf, [Ir(nbd)(L)]BF<sub>4</sub>, [Ir(nbd)(L)]ClO<sub>4</sub>,

[Ir(nbd)(L)] PF<sub>6</sub>, [Ir(nbd)(L)]BPh<sub>4</sub>, [Ir(nbd)(L)]OTf.

#### 25 Complejos de paladio

El complejo de paladio se puede obtener de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Y. Uozumi y T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 9887) y en otras. Más específicamente, se pueden obtener haciendo reaccionar un

30 ligando quirral con cloruro de π-alilpaladio.

Ejemplos específicos del complejo de paladio incluyen, por ejemplo, los siguientes: PdCl<sub>2</sub>(L), (π-alilo)Pd(L), [Pd(L)]BF<sub>4</sub>, [Pd(L)]ClO<sub>4</sub>, [Pd(L)]PF<sub>6</sub>, [Pd(L)] BF<sub>4</sub> y [Pd(L)]OTf.

#### 35 Complejos de níquel

El complejo de níquel se puede obtener de acuerdo con el método descrito en “JIKKEN KAGAKU KOZA, 4ta Ed., Volumen 18, Organic Metal Complexes, p. 376, publicado por Maruzen, en 1991” y en otras bibliografías. El

40 complejo de níquel también se puede obtener, de acuerdo con el método en la bibliografía (Y. Uozumi y T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9887), disolviendo un ligando quirral y cloruro de níquel en una mezcla de 2-propanol y metanol y calentando la solución resultante con agitación.

Ejemplos específicos del complejo de níquel incluyen, por ejemplo, los siguientes: NiCl<sub>2</sub>(L), NiBr<sub>2</sub>(L) y NiI<sub>2</sub>(L).

45 Además, estos complejos de metal de transición se pueden obtener haciendo reaccionar el ligando quirral con un compuesto de metal de transición.

El compuesto de metal de transición puede estar representado por la siguiente fórmula:



en la cual M, X, L, m, n y p tienen cada uno el mismo significado que se definió anteriormente.

55 Como la fórmula anterior, se ejemplifican ejemplos concretos de Ru, Rh e Ir. Ejemplos específicos de la fórmula anterior incluye, por ejemplo, [RuCl<sub>2</sub>(benceno)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(benceno)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(benceno)]<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(hexametilbenceno)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(hexametilbenceno)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(hexametilbenceno)]<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(mesitileno)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(mesitileno)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(mesitileno)]<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(cod)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(cod)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(cod)]<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(nbd)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(nbd)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(nbd)]<sub>2</sub>, RuCl<sub>3</sub> hidrato, RuBr<sub>3</sub> hidrato, RuI<sub>3</sub> hidrato, [RhCl<sub>2</sub>(ciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RhBr<sub>2</sub>(ciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RhI<sub>2</sub>(ciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RhCl<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RhBr<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RhI<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [RhCl(cod)]<sub>2</sub>, [RhBr(cod)]<sub>2</sub>, [RhI(cod)]<sub>2</sub>, [RhCl(nbd)]<sub>2</sub>, [RhBr(nbd)]<sub>2</sub>, [RhI(nbd)]<sub>2</sub>, RhCl<sub>3</sub> hidrato, RhBr<sub>3</sub> hidrato, RhI<sub>3</sub> hidrato, [IrCl<sub>2</sub>(ciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [IrBr<sub>2</sub>(ciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [IrI<sub>2</sub>(ciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [IrCl<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [IrBr<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [IrI<sub>2</sub>(pentametilciclopentadieno)]<sub>2</sub>, [IrCl(cod)]<sub>2</sub>, [IrBr(cod)]<sub>2</sub>, [IrI(cod)]<sub>2</sub>, [IrCl(nbd)]<sub>2</sub>, [IrBr(nbd)]<sub>2</sub>, [IrI(nbd)]<sub>2</sub>, IrCl<sub>3</sub> hidrato, IrBr<sub>3</sub> hidrato, IrI<sub>3</sub> hidrato.

## ES 2 337 061 T3

Como los complejos de metal de transición, se pueden utilizar tanto productos disponibles comercialmente como aquellos sintetizados internamente. En caso de utilizar el complejo como el catalizador, se puede utilizar el complejo después de aumentar su pureza o se puede utilizar el compuesto sin purificación (*in situ*).

- 5 Entre los complejos de metal de transición que se pueden utilizar en la presente invención, se prefiere utilizar aquellos que tienen ligandos quirales y, además, más preferentemente se utilizan aquellos que tienen ligandos de fosfina quirales como los ligandos quirales anteriormente mencionados.

- 10 En la producción de la presente invención, la cantidad utilizada del catalizador quiral depende de los derivados de cetoácido de la fórmula anterior (1), el recipiente de reacción utilizado, el modo de reacción y el costo de producción, generalmente es apropiado seleccionar del rango de 1/10 a 1/100.000 en mol o preferentemente del rango de 1/50 a 1/10.000 en mol contra el derivado de cetoácido utilizado.

- 15 La reacción entre el derivado de cetoácido de la fórmula anterior (1) y amoníaco o una sal del mismo en una corriente de hidrógeno de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo preferentemente en presencia o ausencia de un ácido y/o un alcohol que contiene flúor. Aquí, cuando se utiliza el amoníaco libre, la reacción se realiza en presencia de un ácido y/o alcohol que contiene flúor en caso de que sea necesario. Además, cuando se utiliza una sal de amoníaco, la reacción no necesariamente se lleva a cabo en presencia de un ácido y/o un alcohol que contiene flúor, sin embargo, la reacción se puede realizar en presencia de un ácido y/o alcohol que contiene flúor dependiendo de la  
20 necesidad. El ácido utilizado adecuadamente en el método de la presente invención incluye un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de Lewis, etc.

- Ejemplos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tetrafluorobórico, ácido perclórico, ácido periódico, etc. Los ácidos orgánicos apropiados incluyen, por ejemplo, un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido valérico, ácido hexanoico, ácido cítrico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido malónico, ácido ftálico, ácido tartárico, ácido málico, ácido glicólico, etc.), y un ácido sulfónico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, etc.). Como ácidos de Lewis apropiados, se mencionan aluminios halogenados (por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, etc.), dialquilaluminios halogenados (por ejemplo, cloruro de dietilaluminio, bromuro de dietilaluminio, cloruro de diisopropilaluminio, etc.), trialcóxialuminios (por ejemplo, trietoxialuminio, triisopropoxialuminio, tri-t-butoxi-aluminio), haluros de titanio (por ejemplo, tetracloruro de titanio, etc.), titanios de tetraalcóxi (por ejemplo, titanio de tetraisopropoxi, etc.), boros halogenados (por ejemplo, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, complejo de trifluoruro de boro-éter de dietilo, etc.), y  
35 haluros de zinc (por ejemplo, cloruro de zinc, bromuro de zinc, etc.). Cada uno de estos ácidos se puede utilizar solo o en combinación con dos o más clases de ellos.

- La cantidad del ácido utilizada generalmente se selecciona apropiadamente del rango de 0,1 a 10 equivalentes, preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, para el derivado de aminoácidos.  
40

- El alcohol alifático que contiene flúor incluye, por ejemplo, un alcohol alifático que contiene flúor saturado o no saturado de 2 a 10 átomos de carbono. Ejemplos específicos de alcohol alifático que contiene flúor incluyen, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetanol, 2,2-difluoroetanol, 3,3,3-trifluoropropanol, 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol, 2,2,3,3-tetrafluoropropanol, hexafluoroisopropanol, 2-metilo-3,3,3-trifluoroetanol, 3,3,4,4,4-pentafluorobutanol, 4,4,5,5,5-pentafluoropentanol, 5,5,6,6,6-pentafluorohexanol, 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexanol, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, etc. Cada uno de estos alcoholes que contienen alcohol se pueden utilizar solos o adecuadamente en combinación de dos o más de estos disolventes. Entre estos alcoholes que contienen flúor se prefieren 2,2,2-trifluoroetanol, 2,2-difluoroetanol, 3,3,3-trifluoropropanol, 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol, 2,2,3,3-tetrafluoropropanol, hexafluoroisopropanol 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol y similares.  
50

La cantidad del alcohol que contiene flúor a ser utilizada es 0,1 a 50 equivalentes, preferentemente 0,5 a 10 equivalentes, para el derivado de cetoácido.

- La cantidad utilizada en combinación del ácido con el derivado de cetoácido que contiene flúor generalmente se selecciona adecuadamente del rango de 0,1 a 20 equivalentes, preferentemente 0,5 a 10 equivalentes, para el derivado de cetoácido.  
55

- La proporción de mezcla del ácido y alcohol que contiene flúor es generalmente 10: 1 a 1: 10, preferentemente 5:1 a 1:5.  
60

- Este procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo en un disolvente, en caso de que sea necesario. Dicho disolvente se puede emplear, dependiendo del tipo de derivado de cetoácido de la fórmula (1), amoníaco o una sal del mismo, y el ácido y el alcohol que contiene flúor opcionalmente utilizados. Cuando dicho ácido y alcohol que contiene flúor puede servir como disolvente, no es necesario utilizar otros disolventes.  
65

Es preferible utilizar un disolvente capaz de disolver el cetoácido de la fórmula (1) y el catalizador de hidrogenación quiral.

Los disolventes incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, etc.) éteres (por ejemplo, éter de dietilo, éter de diisopropilo, metil terc-butil éter, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, terc-butanol, alcohol bencílico, etc.), polialcoholes (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, 1,2-propanodiol, glicerina, etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), acetonitrilo, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo, etc. Estos disolventes se pueden utilizar solos o adecuadamente en combinación con dos o más tipos de disolventes. Entre estos disolventes se prefieren metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, terc-butanol y alcohol bencílico y similares.

La cantidad del disolvente utilizada se puede determinar en virtud de la solubilidad y costo económico del derivado de cetoácidos que es un sustrato de reacción. Por ejemplo, cuando se utiliza un alcohol como disolvente, es posible llevar a cabo la reacción a una concentración de no más de 1% en ausencia de un disolvente o casi en ausencia de un disolvente. Generalmente, la concentración del cetoácido se selecciona adecuadamente del rango de 1 a 200% en masa, preferentemente 10 a 100% en masa.

La presión de hidrógeno en el procedimiento de la presente invención es suficiente en una condición de atmósfera de hidrógeno de 0,1 MPa, sin embargo, generalmente se selecciona del rango de 0,01 a 20 MPa, preferentemente 0,1 a 10 MPa en virtud del costo económico. Además, es posible mantener una alta actividad aun a una presión de no más de 1 MPa en virtud del costo económico.

En el procedimiento de la presente invención, el derivado de cetoácidos de partida, amoníaco o una sal de mismo e hidrógeno se pueden proporcionar simultáneamente en el sistema de reacción, o se puede proporcionar gas de hidrógeno después de la alimentación del derivado de cetoácido, amoníaco, o una sal del mismo.

El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo en presencia de un agente deshidratante. Ejemplos de dichos agentes deshidratantes son óxidos sólidos (por ejemplo, gel de sílice, alúmina, alúmina de sílice, etc.), agentes deshidratantes inorgánicos (por ejemplo, ácido sulfúrico conc., pentóxido fosforoso, cloruro de zinc anhidro, etc.), anhídros ácidos (por ejemplo, anhidro acético, etc.), carbonildiimidazol, cloruro de p-toluenosulfonilo, zeolitas (por ejemplo, tamices moleculares 3A, 4A, etc.), sales inorgánicas (anhidras) (por ejemplo, cloruro de calcio anhidro, sulfato de calcio anhidro, cloruro de magnesio anhidro, sulfato de magnesio anhidro, carbonato de potasio anhidro, sulfuro de potasio anhidro, sulfito de potasio anhidro, sulfato de sodio anhidro, sulfito de sodio anhidro, sulfato de cobre anhidro, etc.), heteropoliácidos (se puede agregar más de una molécula de agua a un heteropoliácido, o se puede depositar un heteropoliácido en un portador) (por ejemplo,  $H_3PW_{12}O_{40}$ ,  $H_3PW_{11}MoO_{40}$ ,  $H_3PW_{10}Mo_2O_{40}$ ,  $H_3PW_9Mo_3O_{40}$ ,  $H_3PW_8Mo_4O_{40}$ ,  $H_3PVW_{11}O_{40}$ ,  $H_3PV_2W_{10}O_{40}$ ,  $H_3PV_3W_9O_{40}$ ,  $H_3PV_4W_8O_{40}$ ,  $H_4SiW_{12}O_{40}$ ,  $H_4SiW_{11}MoO_{40}$ ,  $H_4SiW_{10}Mo_2O_{40}$ ,  $H_4SiW_9Mo_3O_{40}$ ,  $H_4SiW_8Mo_4O_{40}$ ,  $H_4SiVW_{11}O_{40}$ ,  $H_4SiV_2W_{10}O_{40}$ ,  $H_4SiV_3W_9O_{40}$ ,  $H_4SiV_4W_8O_{40}$ , etc.), resinas de intercambio de cationes (por ejemplo, tipo ácido sulfónico de estireno, tipo ácido sulfónico de fenol, tipo ácido alquilsulfónico fluorado, etc.) y similares.

Ejemplos específicos de la resina de intercambio de cationes incluye Amberlyst 15 (marca registrada), Amberlyst 16 (marca registrada), Amberlyst 36 (marca registrada), Amberlite XE-284 (marca registrada) (todos estos Amberlysts son productos de Rohm & Haas), Nafion (marca registrada) (Producto de E. I. DuPont), etc. Una resina de intercambio de iones se puede depositar sobre un portador. El portador incluye sílice, etc.

La cantidad de agente de deshidratación generalmente se selecciona adecuadamente del rango de 0,1 a 5,0 equivalentes o preferentemente del rango de 0,5 a 2,0 equivalentes a la del derivado de cetoácidos de la fórmula (1).

Generalmente, la temperatura de reacción se selecciona adecuadamente del rango de 15 a 120°C, preferentemente 20 a 100°C en virtud del costo económico. Además, es posible llevar a cabo la reacción incluso a una temperatura baja de -30 a 0°C o a una temperatura alta de 100 a 250°C.

Generalmente, el tiempo de reacción se selecciona adecuadamente del rango de un minuto a varios días, preferentemente 10 minutos a 48 horas, más preferentemente 10 minutos a 24 horas, aunque varía con las condiciones de reacción tales como los tipos y cantidades de los catalizadores de hidrogenación utilizados, los tipos y concentraciones del derivado de cetoácido de la fórmula (1), amina o una sal del mismo, la temperatura de reacción, y la presión de hidrógeno.

El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo por un método de lotes o un método continuo.

En caso de que el derivado de aminoácidos de la fórmula (2) obtenido de esa forma sea un derivado de aminoácidos libre, se puede convertir en una sal de dicho derivado de aminoácidos en caso de que sea necesario, es decir, una sal de derivado de aminoácidos con un ácido y/o alcohol que contiene flúor. Dicho ácido y/o alcohol que contiene flúor es o son los mismos que se describieron anteriormente. Además en el caso de que el derivado de aminoácidos de la fórmula (2) sea una sal de derivado de aminoácido, dicha sal se puede convertir, en caso de que sea necesario, en otra sal por intercambio del ácido y/o el alcohol que contiene flúor capaz de formar una sal.

**Ejemplos**

La presente invención se ilustra en mayor detalle utilizando como referencia los siguientes Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada de ningún modo por estos ejemplos.

Los mecanismos utilizados en los siguientes Ejemplos para medir constantes físicas utilizadas en los siguientes ejemplos son los siguientes:

*Resonancia magnética nuclear*

(1) DRX500 (BRUKER JAPAN CO. LTD.)  $^1\text{H}$ -NMR (500,13 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (125,76 MHz).

(2) Gemini 2000 (Varian)  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz)

Cromatografía de gases (GLC): Hewlett Packard 5890-II

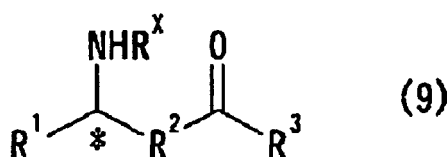
Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC): Shimadzu Seisakusho LC10AT & SPD10A

Espectro de masas (MASA): Hitachi M-80B

*Medida de exceso enantiomérico*

El exceso enantiomérico de una amina que tiene un grupo amino no sustituido se determina, por ejemplo, de la siguiente forma:

La amina resultante se acila con anhídrido acético, por ejemplo, o cloruro de 4-nitrobenzoilo en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar un compuesto acetilado de la fórmula (9):



en la cual  $\text{R}^x$  es un grupo protector tal como acilo, etc.;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $*$  tienen cada uno el mismo significado que se definió anteriormente. El exceso enantiomérico del compuesto acetilado anterior se determina mediante cromatografía de gas (GLC) utilizando una columna capilar quiral tal como CP-Chirasil DEX-CB (disponible en CHROMPACK CO.) o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando una columna quiral tal como CHIRALCEL OD-H (disponible en DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.).

**Ejemplo 1***Síntesis de p-toluenosulfonato de (3R)-3-aminobutanoato de metilo*

Se colocaron  $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{R})\text{-dm-binap})$  (164,3 mg, 0,1722 mmol), acetoacetato de metilo (10,00 g, 86,12 mmol), acetato de amonio (6,64 g, 86,12 mmol) y metanol (50 mL) en un autoclave de acero inoxidable bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó hasta  $80^\circ\text{C}$  bajo una presión de 3 MPa durante 15 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación para dar acetato de (3R)-3-aminobutanoato de metilo como un material bruto (16,29 g). El producto bruto se trató con amoníaco 7N/metanol y se analizó mediante análisis GLC utilizando una columna capilar TC-5HT (disponible en GL SCIENCES CO.), que indicó que el rendimiento del 3-aminobutanoato de metilo fue 86,4%, el del 3-hidroxibutanoato de metilo secundario fue 0,7%, el del 3-aminocrotonato de metilo secundario fue 1,4% y el del 3-(2-metoxycarbonilo-1-metilo-etilamino)-2-butenato de metilo secundario fue 6,2%. El exceso enantiomérico de (3R)-3-aminobutanoato de metilo en el producto bruto resultó ser 81,9% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OD-H después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoiloamino)butanoato de metilo.

El material bruto resultante (16,29 g) se disolvió en acetato de metilo (25 mL), y a la solución se le agregó gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (16,38 g; 86,12 mmol) en acetato de metilo (100 mL) a temperatura ambiente en un período de 30 minutos. La mezcla se agitó hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió hasta  $-10^\circ\text{C}$  para precipitar el sólido. El sólido se recolectó por filtración para dar p-toluenosulfonato de (3R)-

## ES 2 337 061 T3

3-aminobutanoato de metilo (18,25 g, cristal blanco) en 73,2% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto obtenido se determinó en 91,7% ee después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoiloamino)butanoato de metilo de forma similar al producto bruto.

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 1,20 (d, J = 6, 6Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (dd, J = 7,4, 16,8 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 6,3, 16,8 Hz, 1H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (brs, 3H).

Ejemplos 2 a 19

10 Exceptuando los cambios del catalizador, la cantidad de metanol, la temperatura de reacción, la relación molar del metal en el catalizador y la relación molar del aditivo utilizado en el Ejemplo, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 utilizando acetoacetato de metilo como material de partida, como se muestra en la Tabla 1. El  
15 rendimiento del 3-aminobutanoato de metilo se analizó mediante análisis por GLC utilizando una columna capilar TC-5HT después del tratamiento del producto bruto con amoníaco 7N/metanol obtenido del mismo modo que en el Ejemplo 1. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OD-H después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoiloamino)butanoato de metilo de manera similar al Ejemplo 1. Los resultados de la reacción se muestran en la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

| Ejemplo | Catalizador <sup>a</sup> | Sustrato/<br>Catalizador<br>(Relación molar) | Metanol/<br>Sustrato (mL/g) | Temperatura<br>de reacción<br>(°C) | Tiempo de<br>reacción(h) | Aditivo/<br>acetoacetato de<br>metilo<br>(Relación molar)                                                                                   | Rendimiento <sup>b</sup><br>(%) | Exceso<br>enantiomérico <sup>c</sup><br>(% ee) |
|---------|--------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|
| 2       | A                        | 200                                          | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                                                                                       | 76,7                            | 82,3 (R)                                       |
| 3       | A                        | 500                                          | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                                                                                       | 55,3                            | 84,1 (R)                                       |
| 4       | A                        | 500                                          | 5                           | 90                                 | 7                        | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)<br>CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (2,0)                                            | 94,2                            | 83,9 (R)                                       |
| 5       | B                        | 500                                          | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)<br>CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (1,0)                                           | 87,3                            | 87,2 (R)                                       |
| 6       | B                        | 500                                          | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (2,0)                                                                                       | 30,1                            | 83,7 (R)                                       |
| 7       | B                        | 500                                          | 5                           | 80                                 | 15                       | HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                                                                                                      | 7,5                             | 86,5 (R)                                       |
| 8       | B                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                                                                                       | 69,1                            | 47,6 (R)                                       |
| 9       | B                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,2)                                                                                       | 26,7                            | 84,7 (R)                                       |
| 10      | B                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)<br>CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (0,1)                                            | 36,2                            | 88,0 (R)                                       |
| 11      | B                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)<br>CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (1,0)<br>CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (1,0) | 80,7                            | 51,6 (R)                                       |
| 12      | B                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)<br>MgSO <sub>4</sub> (1,0)                                                            | 37,2                            | 91,5 (R)                                       |
| 13      | B                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)<br>CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (1,0)                                           | 44,8                            | 89,6 (R)                                       |
| 14      | C                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                                                                                       | 48,6                            | 35,8 (R)                                       |
| 15      | D                        | 1.000                                        | 5                           | 80                                 | 15                       | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                                                                                       | 11,2                            | 85,4 (R)                                       |
| 16      | E                        | 500                                          | 10                          | 80                                 | 7                        | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                                                                                       | 74,6                            | 91,8 (R)                                       |
| 17      | E                        | 700                                          | 5                           | 90                                 | 8                        | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)<br>H <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H(1,2)                                              | 94,6                            | 92,2 (R)                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |       |    |    |    |                                                                                    |      |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----|----|----|------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|
| 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | E | 1.000 | 10 | 90 | 8  | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (1,0)<br>CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (2,0) | 92,6 | 92,9 (R) |
| 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | F | 500   | 5  | 80 | 15 | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1,0)                              | 77,4 | 66,0 (R) |
| <sup>a</sup> A: Ru(OAc) <sub>2</sub> ((R)-tol-binap), B: Ru(OAc) <sub>2</sub> ((R)-dm-binap),<br>C: Ru <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ((R)-dm-binap) <sub>2</sub> NEt <sub>3</sub> , D: [RuCl(p-cimeno)((R)-dm-binap)]Cl,<br>E: Ru(OAc) <sub>2</sub> ((R)-dm-segphos), F: [RuCl(p-cimeno)((R)-dm-segphos)]Cl.<br><sup>b</sup> Determinado mediante análisis por GLC después del tratamiento con amoníaco 7N /metanol.<br><sup>c</sup> Determinado mediante análisis por HPLC después de la conversión en 3-(4-nitrobenzoilamino)butanoato de metilo |   |       |    |    |    |                                                                                    |      |          |

## Ejemplo 20

*Síntesis de p-toluenosulfonato de (3R)-3-aminobutanoato de metilo*

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (0,527 g, 0,861 mmol), (R)-DM-SEGPHOS (1,276 g, 1,77 mmol) y acetato de amonio (0,664 g, 8,61 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (10 mL) a 120°C durante 5 horas y luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla resultante se agregó a la mezcla de acetoacetato de metilo (100,00 g, 861 mmol), acetato de amonio (66,38 g, 861 mmol) y metanol (500 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 1 L. La mezcla de reacción se agitó bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 10 85°C durante 8 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación para dar (3R)-3-aminobutanoato acetato de metilo como un material bruto (161,20 g).

- El producto bruto se trató con amoníaco 7N/metanol y se analizó por GLC utilizando una columna capilar TC-15 5HT, que indicó que el rendimiento de 3-aminobutanoato de metilo fue 87,2%, el del 3-hidroxibutanoato de metilo secundario fue 0,3%, el del 3-aminocrotonato de metilo secundario fue 0,4% y el del 3-(2-metoxycarbonilo-1-metilo-1-etilamino)-2-butenoato de metilo secundario fue 6,6%. El exceso enantiomérico de (3R)-3-aminobutanoato de metilo en el producto bruto se determinó en 94,4% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OD-H después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoilamino)butanoato de metilo.

- 20 El material bruto resultante (161,20 g) se disolvió en acetato de metilo (250 mL), y a la solución se le agregó gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (137,05 g, 0,721 mol) en acetato de metilo (500 mL) a 50°C en un período de 30 minutos. La mezcla se agitó hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió hasta -10°C para precipitar un sólido. El sólido se recolectó por filtración para dar (3R)-3-aminobutanoato p-toluensulfonato de metilo (185,12 g, cristal blanco) en 74,2% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto 25 obtenido anteriormente se determinó en 97,9% ee después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoilamino)butanoato de metilo de manera similar al producto bruto.

pf: 112-113°C

- 30  $[\alpha]_D^{20} -10,1$  (c = 1,19, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ ; 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,68 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58-3,70 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 2H).

35 Ejemplo 21

*Síntesis de (3R)-3-aminopentanoato de metilo*

- 40 Se colocaron Ru (OAc) $_2$ ((R)-dm-segphos) (1,21 g, 1,28 mmol), 3-oxopentanoato de metilo (50,0 g, 384 mmol), acetato de amonio (29,6 g, 384 mmol) y metanol (500 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 1 L bajo atmósfera de nitrógeno, y después la mezcla se agitó bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 16 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación. Al residuo se le agregó tolueno (500 mL) y después se agregó un 28% de solución de metóxido de sodio en metanol (66,7 g, 346 mmol) a temperatura ambiente. Después 45 de las adiciones, la mezcla se agitó hasta temperatura ambiente durante 1 hora, y después el precipitado se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo después se destiló para dar (3R)-3-aminopentanoato de metilo (32,0 g, aceite incoloro) en 63,5% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto obtenido anteriormente se determinó en 98,4% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OD-H después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoilamino)pentanoato de metilo.

- 50 pe: 40°C/133 Pa

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ ; 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,50 (brs, 2H), 2,26 (dd, J = 9,0, 15,6 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 4,0, 15,6 Hz, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,69 (s, 3H).

55

## Ejemplo 22

*Síntesis de (3S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo*

- 60 Se colocaron Ru (OAc) $_2$ ((R)-dm-binap) (13,4 mg, 0,0140 mmol), benzoilacetato de metilo (500 mg, 2,806 mmol), acetato de amonio (216 mg, 2,806 mmol) y metanol (2,5 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 100 mL bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 15 horas. 65 Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 50/50/5-0/95/5) para dar (3S)-3-amino-3-fenilpropionato de metilo (201 mg) como un aceite incoloro en 40,0% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto se determinó en 96,7% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna SUMICHIRAL OA-

## ES 2 337 061 T3

4100R (disponible en SUMIKA CHEMICAL ANALYSIS SERVICE LTD.) después de la conversión en (3S)-3-(4-nitrobenzoilamino)-3-fenilpropionato de metilo. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 1,73 (s, 2H), 2,67 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H).

### 5 Ejemplo 23

#### *Síntesis de (3S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo*

10 Se colocaron Ru (OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ((R)-dm-binap) (12,4 mg, 0,0130 mmol), benzoilacetato de etilo (500 mg, 2,601 mmol), acetato de amonio (201 mg, 2,601 mmol) y etanol (2,5 mL) en un autoclave de acero inoxidable bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 15 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 50/50/5-0/95/5) para dar (3S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo (149 mg) como un aceite incoloro en 29,6% de rendimiento. El (3S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo se acetiló con anhídrido acético en presencia de trietilamina para convertir en (3S)-3-acetamido-3-fenilpropionato de etilo, y el exceso enantiomérico del producto se determinó en 93,6% ee mediante análisis por GLC utilizando una columna capilar CP-Cirasil DEX-CB. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,04 (brs, 2H), 2,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H) <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 14,1, 44,2, 52,6, 60,5, 126,2, 127,4, 128,6, 144,6, 172,0 EI-MS (m/z): 194 ([M]<sup>+</sup>).

### 25 Ejemplo 24

#### *Síntesis de (3R)-3-(4-trifluorometilfenilamino)pentanoato de metilo*

30 Se colocaron [RuCl(p-cimeno)((R)-segphos)]Cl (17,6 mg, 0,0192 mmol), 3-oxopentanoato de metilo (500 mg, 3,842 mmol), 4-trifluorometilfenilamina (619 mg, 3,842 mmol) y 2-propanol (2,5 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 2,5 mL bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 15 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar (3R)-3-(4-trifluorometilfenilamino)-pentanoato de metilo (109 mg) como un aceite incoloro en 10,3% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto se encontró que era 92,7% ee determinado mediante análisis por HPLC utilizando una columna SUMICHIRAL OA-2500 (disponible en SUMIKA CHEMICAL ANALYSIS SERVICE LTD.). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,58-1,68 (m, 2H), 2,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 1H), 4,13 (brs, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 11,4 Hz, 2H).

### 40 Ejemplo 25

#### *Síntesis de (+)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo*

45 Se colocaron Ru (OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>((S)-segphos) (45,0 mg, 0,543 mmol), 2-(2-tenoil)acetato (1,00 g, 5,428 mmol), acetato de amonio (0,418 g, 5,428 mmol) y metanol (5 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 2,5 mL, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 15 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 50/50/5) para dar (+)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo (270 mg) como un aceite incoloro en 26,8% de rendimiento. El (+)-3-amino-3-tiofen-2-il-propionato de metilo resultante se convirtió en 3-(4-nitrobenzoilamino)-3-tiofen-2-il-propionato de metilo, y el exceso enantiomérico del producto se determinó en 95,7% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna SUMICHIRAL OA-4100 (disponible en SUMIKA CHEMICAL ANALYSIS SERVICE LTD.).

55  $[\alpha]_D^{23}$  10,6° (c = 1,04, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 1,85 (s, 2H), 2,72 (dd, J = 16,0, 9,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 16,0, 4,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,70 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 1H)

60 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 44,3, 48,4, 51,6, 122,8, 123,9, 126,5, 149,1, 171,8

EI-MS (m/z): 185([M]<sup>+</sup>).

65

## Ejemplo 26

*Síntesis de acetato de (-)-3-amino-5-metilhexanoato de metilo*

Se colocaron Ru(OAc)<sub>2</sub>((R)-dm-b:Lnep) (0,201 g, 0,211 mmol), 5-metil-3 oxohexanoato de metilo (10,00 g, 63,2 mmol), acetato de amonio (5,02 g, 63,2 mmol) y metanol (50 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 100 mL bajo atmósfera de nitrógeno, y después la mezcla se agitó bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 24 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación para dar acetato de (-)-3-amino-5-metilhexanoato de metilo como un material bruto (12,70 g). El producto bruto se trató con amoníaco 7N/metanol y se analizó por GLC utilizando una columna capilar TC-5HT, que indicó que el rendimiento de 3-amino-5-metilhexanoato de metilo fue 74,4%. El exceso enantiomérico de (-)-3-amino-5-metilhexanoato de metilo se determinó en 97,7% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna SUMICHIRAL OA-4100R después de la conversión en 3-(4-nitrobenzoilamino)-5-metilhexanoato de metilo.

El material bruto resultante (12,70 g) se recrystalizó a partir de acetato de metilo para dar acetato de (-)-3-amino-5-metilhexanoato de metilo (5,04 g, cristal blanco) en 36,7% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto obtenido anteriormente se determinó en 99,8% ee después de la conversión en 3-(4-nitrobenzoilamino)-5-metilhexanoato de metilo de manera similar al producto bruto.

pf: 67-70°C

$[\alpha]_D^{20}$  -18,0 (c = 1,03, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ; 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 2,60 (dd, J = 7,4, 17,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 5,1, 17,0 Hz, 1H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,72 (s, 3H).

## Ejemplo 27

*Síntesis de (3R)-3-amino-5-metilhexanoato de etilo*

Se colocaron Ru (OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>((R)-dm-binap) (5,5 mg, 0,058 mmol), 5-metil-3-oxo-hexanoato de etilo (500 mg, 2,903 mmol), acetato de amonio (224 mg, 2,903 mmol) y etanol (2,5 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 2,5 mL bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó adicionalmente bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 15 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 50/50/5) para dar (-)-3-amino-5-metilhexanoato de etilo (175 mg) como un aceite incoloro en 35,0% de rendimiento. El (-)-3-amino-5-metilhexanoato de etilo resultante se convirtió en 3-(4-nitrobenzoilamino)-5-metilhexanoato de etilo, y el exceso enantiomérico del producto se determinó en 97,3% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OD-H.

$[\alpha]_D^{23}$  -14,0° (c = 1,02, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10-1,38 (m, 2H), 1,58 (brs, 2H), 1,55-1,80 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 8,8, 15,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 4,0, 15,7 Hz, 1H), 3,15-3,31 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H).

## Ejemplo 28

*Síntesis de acetato de (-)-3-amino-4-metilpentanoato de metilo*

Se colocaron Ru (OAc)<sub>2</sub>((R)-dm-binap) (0,221 g, 0,231 mmol), 3-oxo-4-metilpentanoato de metilo (10,00 g, 69,4 mmol), acetato de amonio (5,52 g, 69,4 mmol) y metanol (50 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 100 mL bajo atmósfera de nitrógeno y después la mezcla se agitó bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 67 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación para dar acetato de (-)-3-amino-4-metilpentanoato de metilo como un material bruto (11,42 g). El producto bruto se trató con amoníaco 7N/metanol y se analizó por GLC utilizando una columna capilar TC-5HT, que indicó que el rendimiento de (-)-3-amino-4-metilpentanoato de metilo fue 85,7%. El exceso enantiomérico de (-)-3-amino-4-metilpentanoato de metilo en el producto bruto se determinó en 97,8% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna SUMICHIRAL OA-4100R después de la conversión en 3-(4-nitrobenzoilamino)-4-metilpentanoato de metilo.

El material bruto resultante (11,42 g) se recrystalizó a partir de acetato de metilo para dar acetato de (-)-3-amino-4-metilpentanoato de metilo (2,55 g, cristal blanco) en 17,1% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto obtenido anteriormente se determinó en 99,8% ee después de la conversión en 3-(4-nitrobenzoilamino)-4-metilpentanoato de metilo de una manera similar al producto bruto.

pf: 65-67°C

$[\alpha]_D^{20}$  -28,5 (c = 1,01, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,86-2,02 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 8,4, 17,2 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 4,2, 17,2 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H).

#### Ejemplo 29

##### *Síntesis de (3R)-3-amino-4-fenilbutanoato p-toluenosulfonato de metilo*

Se colocaron  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-dm-binap})$  (0,248 g, 0,260 mmol), 3-oxo-4-fenilbutanoato de metilo (10,00 g, 52,0 mmol), acetato de amonio (4,01 g, 52,0 mmol) y metanol (50 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 200 mL bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 14 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación para dar (3R)-3-amino-4-fenilbutanoato de metilo como un material bruto (13,01 g). El exceso enantiomérico de (3R)-3-amino-4-fenilbutanoato de metilo en el producto bruto se determinó en 94,7% ee mediante análisis por HPLC utilizando columna SUMICHIRAL OA-4100R después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoilamino)-4-fenilbutanoato de metilo.

El material bruto resultante (13,01 g) se disolvió en metanol (15 mL), y se le agregó a la solución gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (9,90 g, 52,0 mmol) en metanol (25 mL) a 50°C en un período de 30 minutos. La mezcla se agitó hasta temperatura ambiente durante 1 hr y se enfrió hasta 0°C para precipitar un sólido. El sólido se recolectó por filtración para dar p-toluenosulfonato de (3R)-3-amino-4-fenilbutanoato de metilo (8,34 g, cristal blanco) en 41,8% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto obtenido anteriormente se determinó en 99,8% ee después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoilamino)-4-fenilbutanoato de metilo de manera similar al producto bruto.

pf: 172-173°C

$[\alpha]_D^{20}$  -6,9 (c = 1,24, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ : 2,36 (s, 3H), 2,58 (dd, J = 7,2, 17,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 5,2, 17,3 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 8,4, 14,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 6,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,74-3,88 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 7H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Además, el líquido madre resultante se evaporó y el residuo después se recrystalizó a partir de acetato de metilo-metanol para dar (3R)-3-amino-4-fenilbutanoato p-toluenosulfonato de metilo (6,10 g, cristal blanco) en 30,6% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto se determinó en 94,7% ee después de la conversión en (3R)-3-(4-nitrobenzoilamino)-4-fenilbutanoato de metilo de una manera similar al producto bruto.

La comparación de la señal de la rotación específica del producto con los datos de la bibliografía ( $[\alpha]_D^{27} + 7,0$  (c = 1,05, MeOH), (S)-enantiómero, EP0136883) estableció su configuración absoluta como 3R.

#### Ejemplo 30

##### *Síntesis de (-)-3-(bencilamino)butanoato de metilo*

Se colocaron  $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{R})\text{-dm-binap})$  (20,5 mg, 0,0215 mmol), acetoacetato de metilo (500 mg, 4,305 mmol), benciloamina (461 mg, 4,305 mmol) y metanol (2,5 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 2,5 mL-bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, y se le agregó ácido acético (259 mg, 4,305 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa a 80°C durante 15 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/trietilamina = 75/25/5) para dar el (-)-3-(bencilamino)butanoato de metilo objetivo (141 mg) como un aceite incoloro en 15,8% de rendimiento. El exceso enantiomérico de (-)-3-(bencilamino)butanoato de metilo resultante se determinó en 44,5% ee mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OD-H.

$[\alpha]_D^{23}$  -4,0° (c = 0,97,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,72 (brs, 1H), 2,38 (dd, J = 6,1, 15,3 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 6,8, 15,3 Hz, 1H), 3,08-3,21 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,19-7,45 (m, 5H).

## Ejemplo 31

*Síntesis de (-)-3-(bencilamino)butanoato de metilo*

El procedimiento de preparación, y después del tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 19 mediante el uso de Ru (OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ((R)-tol-binap) (38,7 mg, 0,0431 mmol), acetoacetato de metilo (1,00 g, 8,612 mmol), bencilamina (0,923 g, 8,612 mmol), metanol (5 mL) y ácido acético (0,517 g, 8,612 mmol) en lugar de Ru (OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ((R)-dm-binap) (20,5 mg, 0,0215 mmol), acetoacetato de metilo (500 mg, 4,305 mmol), bencilamina (461 mg, 4,305 mmol), metanol (2,5 mL) y ácido acético (259 mg, 4,305 mmol) dio (-)-3-(bencilamino)butanoato de metilo (176 mg) como un aceite incoloro en 9,9% de rendimiento. El exceso enantiomérico del producto se determinó en 24,0% ee del mismo modo que en el Ejemplo 29.

$[\alpha]_D^{23}$  -2,1° (c = 1,05, CHCl<sub>3</sub>).

## Ejemplo 32

*Síntesis de acetato de (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de terc-butilo*

Se colocaron Ru(OAC)<sub>2</sub>((S)-dm-segphos) (0,138 g, 0,147 mmol), 2-benciloxi-3-oxo-4-fenilbutanoato de terc-butilo (5,00 g, 14,7 mmol), acetato de amonio (1,13 g, 14,7 mmol), metanol (25 mL) y tetrahidrofurano (25 mL) en un autoclave de acero inoxidable de 200 mL y la mezcla se agitó a 90°C bajo una presión de hidrógeno de 3 MPa durante 13 horas. Después de completar la reacción, se extrajo el disolvente por evaporación para dar acetato 3-amino-2-benciloxi-4-fenilbutanoato de terc-butilo como un material bruto (6,10 g). La relación de diastereoisómero anti y sin (86:14) se determinó mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALPAK AD-RH (disponible en DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD). El exceso enantiomérico del producto se determinó en 98,6% ee (diastereoisómero anti) y 95,1% ee (diastereoisómero sin) mediante análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OD-H después de la conversión en 3-(4-nitrobenzoilamino)-2-benciloxi-4-fenilbutanoato de terc-butilo.

El material bruto resultante (6,10 g) y Pd-C (0,90 g) se disolvió en ácido acético (90 mL). La mezcla después se agitó hasta 60°C bajo una presión de hidrógeno de 2 MPa durante 18 horas. Después de extraer el catalizador mediante filtración, se evaporó el líquido madre resultante. El residuo después se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar acetato de (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de terc-butilo (1,36 g, cristal blanco) como un único diastereoisómero en 29,8% de rendimiento.

pf: 108-110°C

$[\alpha]_D^{20}$  -0,5 (c = 1.05, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ; 1,51 (s, 9H), 2,01 (s, 3H), 2,62-2,83 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 1H), 4,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18-7,37 (m, 5H).

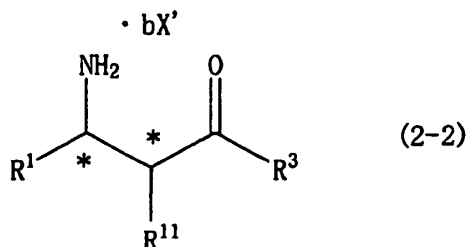
La comparación de los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H NMR para el β-aminoéster libre del producto obtenido anteriormente, 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de terc-butilo, con los datos de la bibliografía (Tetrahedron 1994, vol. 50, No. 13, p. 3975 a 3986) estableció su estereoquímica anti relativa, mientras que la señal de su rotación específica estableció su configuración absoluta como (2S,3S).

**Aplicabilidad industrial**

El procedimiento de acuerdo con la presente invención puede sintetizar efectiva e industrialmente derivados de aminoácidos, particularmente derivados de aminoácidos ópticamente activos, útiles como intermediarios para medicamentos, agroquímicos, etc.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un derivado ópticamente activo de  $\beta$ -aminoácidos de la fórmula (2-2):



en la cual

$\text{R}^1$  es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

$\text{R}^3$  es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo-  
 xi opcionalmente sustituido,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  ( $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo  
 hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido,  $-\text{SO}_2\text{A}^1$  ( $\text{A}^1$  es un grupo hidrocar-  
 buro opcionalmente sustituido, o un grupo amino sustituido) o  $-\text{COOR}^c$  ( $\text{R}^c$  es un grupo hidrocarburo opcionalmente  
 sustituido));

$\text{R}^{11}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente  
 sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido o hidroxilo; o

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^3$ , o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^3$ , tomados juntos, pueden formar un anillo;

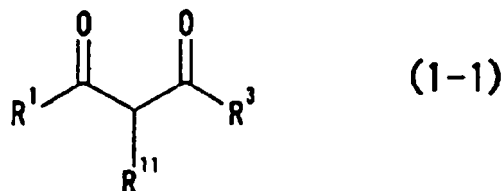
los sustituyentes en los grupos sustituidos son grupos hidrocarburo, grupos hidrocarburo sustituidos, grupos he-  
 terocíclicos, grupos heterocíclicos sustituidos, grupos alcoxi, grupos alcoxi sustituidos, grupos ariloxi, grupos ariloxi  
 sustituidos, grupos aralquiloxi, grupos aralquiloxi sustituidos, grupos acilo, grupos acilo sustituidos, grupos alcoxi-  
 carbonilo, grupos ariloxycarbonilo, grupos aralquiloxyarbonilo, grupos aciloxi, grupos alquiltio, grupos aralquiltio,  
 grupos ariltio, átomos de halógeno, grupos hidrocarburo halogenados, grupos alquilenodioxio, grupos amino, grupos  
 amino sustituidos, grupo ciano, grupo nitro, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfo, o grupos  
 sililo sustituidos;

$\text{X}'$  es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en un ácido inorgánico, un ácido orgánico y un ácido de  
 Lewis;

\* es un átomo de carbono quiral; y

b es 0 ó 1,

con la condición de que cuando  $\text{R}^{11}$  es un átomo de hidrógeno, el átomo de carbono al cual  $\text{R}^{11}$  está unido no sea  
 un carbono quiral, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un cetoácido de la fórmula (1-1):



en la cual  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^{11}$  tienen cada uno el mismo significado que se definió anteriormente, con amoníaco o una sal  
 del mismo en presencia de un catalizador quiral y gas de hidrógeno,

en la cual el catalizador quiral es un complejo de metal de transición quiral de la fórmula (7) u (8):





5 en las cuales M es un metal de transición de los Grupos 8 a 10; L es un ligando quirál; X es un átomo de halógeno, un grupo carboxilato, alilo, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno; Y es un ligando; Z es un anión o un catión; m, n, p, q y s son cada uno un número enteros de 0 a 5,

el amoníaco o una sal del mismo está representado por la fórmula (3):



en la cual

15 X' tiene el mismo significado que se definió anteriormente; y

a es 0 ó 1.

20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el complejo de metal de transición quirál es un complejo de metal del Grupo VIII.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el ligando quirál es un ligando de fosfina quirál.

25 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el cetoácido de la fórmula (1-1) se hace reaccionar con amoníaco o una sal del mismo en presencia de un catalizador quirál y gas de hidrógeno y en presencia de un ácido y/o un alcohol que contiene flúor.

30

35

40

45

50

55

60

65