



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 342 873**

② Número de solicitud: 201000127

⑤ Int. Cl.:

**C07C 49/788** (2006.01) **C07C 49/813** (2006.01)

**C07C 33/46** (2006.01) **C07B 57/00** (2006.01)

**C07B 53/00** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **01.02.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**15.07.2010**

⑦ Solicitante/s: **Universitat Autònoma de Barcelona  
Edifici A - Campus Universitari, s/n  
08913 Bellaterra, Barcelona, ES**

⑦ Inventor/es: **Virgili Moya, Alberto y  
March Centelles, Pedro de**

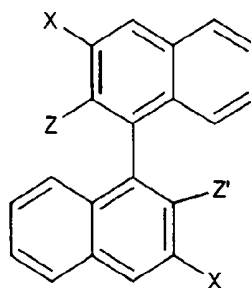
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Compuestos aromáticos enantioméricamente enriquecidos.**

⑤ Resumen:

Compuestos aromáticos enantioméricamente enriquecidos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos aromáticos enantioméricamente enriquecidos de fórmula general (I) en donde: X es un átomo de hidrógeno, fenilo, o-metoxifenilo, C≡C-Ph, CN, OCH<sub>3</sub>, 2-tienil, 2-furil, 3-piridil, un átomo de yodo, un átomo de bromo, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y Z y Z' son RCO y/o RCHOH, en donde R es *terc*-butilo, adamantilo, alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado totalmente halogenado, un grupo aromático, un grupo aromático parcial o totalmente halogenado, un grupo aromático con uno o varios grupos nitro, o un grupo aromático con uno o varios grupos ciano. Dichos compuestos poseen hasta tres elementos de quiralidad. También se refiere a un procedimiento para obtenerlos y a su empleo como agentes de solvatación quiral y auxiliares quirales.



(I)

ES 2 342 873 A1

## DESCRIPCIÓN

Compuestos aromáticos enantioméricamente enriquecidos.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos aromáticos enantioméricamente enriquecidos y a su empleo como agentes de solvatación quiral y como auxiliares quirales.

10 **Estado de la técnica anterior**

La utilización de agentes de solvatación quiral (CSA, del inglés *Chiral Solvating Agent*) es una práctica habitual en el campo de la resonancia magnética nuclear (RMN). La utilización de dichos agentes permite la cuantificación de ex-

15

cesos enantioméricos en mezclas de enantiómeros, mezclas racémicas o en mezclas enriquecidas enantioméricamente.

La determinación cuantitativa de excesos enantioméricos se lleva a cabo utilizando individualmente o en combinación las técnicas de resonancia magnética nuclear de protones, de carbono 13, de fósforo 31 y otros núcleos.

20

Así, cuando se realizan experimentos de inducción quiral en resonancia magnética nuclear es necesario añadir un CSA que transforma dos enantiómeros en dos asociaciones diastereoisoméricas.

25

La adición del CSA se hace en cantidades variables, pero siempre importantes, siendo en la mayoría de ocasiones la relación CSA/analito mayor que 1/1. En muchas ocasiones esta concentración del CSA puede llegar a ser el doble o el triple de la mezcla de enantiómeros a analizar.

En el estado de la técnica se han descrito diferentes CSA con estructura aromática, como por ejemplo los que se mencionan a continuación.

30

En el artículo de Pirkle *et al.*, J. Org. Chem., 1977, 42(8), 1370-1374 se describe la utilización de 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol como CSA para la determinación de la pureza enantiomérica de lactonas.

En el artículo de Gil *et al.*, J. Org. Chem., 1999, 64(19), 7274-72767 se describe el primer CSA que no presenta señales en un espectro de RMN de protón, se trata del perdeuterio-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol.

35

En el artículo de Harada *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11(6), 1249-1253, se describe el empleo del ácido 2-metoxi-2-(1-naftalen)propiónico como auxiliar quiral para la resolución enantiomérica de alcoholes y la determinación de su configuración absoluta por RMN de protón.

40

En el artículo de Pomares *et al.*, J. Org. Chem., 2002, 67(3), 753-758, se describe la preparación de los enantiómeros del  $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracenedimetanol y sus derivados perdeuterados, que resultan ser unos CSA altamente efectivos.

45

En el artículo de Sánchez-Aris *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14(20), 3129-3135, se describe la síntesis de los enantiómeros del  $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol, que se emplean también como CSA.

En el artículo de de Pérez-Trujillo *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15(10), 1615-1621, se describe la preparación de los enantiómeros del 9-antrilpentafluorofenilmetanol, que se emplean como CSA.

50

En el artículo de de Pérez-Trujillo *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 2005, 16(18), 3084-3093, se describe la preparación de los enantiómeros del  $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-1,8-antracenedimetanol, que se emplean como CSA.

55

En el artículo de Uccello-Barretta *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 2005, 16(22), 3746-3751, se describe el empleo de compuestos cíclicos tetraamídicos como CSA apropiados para la separación enantiomérica de compuestos con electrones de tipo  $\pi$ .

En el artículo de Ho Hyun *et al.*, Bull. Korean Chem. Soc., 2007, 28(8), 1419-1421, se describe el empleo de derivados del (1S,2S)-1,2-diaminociclohexano como CSA para resolver mezclas enantioméricas de N-(3,5-dinitrobenzoi)- $\alpha$ -aminoácidos.

60

En el artículo de Fengnian *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 2008, 18(13), 1576-1586, se describe el empleo de compuestos macrocíclicos como CSA que resultan apropiados para la determinación del exceso enantiomérico de un amplio rango de ácidos carboxílicos quirales en la posición  $\alpha$ .

65

Existen en el mercado distintos tipos de CSA que el experto en la materia selecciona dependiendo de la estructura química que posee el compuesto de la mezcla enantiomérica a determinar.

Otra aplicación de los auxiliares quirales se encuentra en el campo de la síntesis asimétrica. Dichos compuestos pueden actuar en las síntesis orgánicas selectivas como auxiliares o catalizadores quirales en transformaciones

enantioselectivas. La utilización de auxiliares o catalizadores quirales en determinadas síntesis orgánicas permite la obtención de productos de reacción con cierta entio o diastereoselectividad, característica que puede ser muy útil para determinadas aplicaciones.

5 Los auxiliares quirales se incorporan temporalmente durante una síntesis orgánica para obtener la formación selectiva de uno de los enantiómeros en una reacción asimétrica. La presencia temporal de un centro quiral en una molécula induce la formación asimétrica de un segundo centro quiral mediante el impedimento estérico por ejemplo.

10 Los compuestos que actúan como auxiliares quirales y/o catalizadores quirales en síntesis orgánicas son de especial importancia porque permiten la obtención de mezclas con exceso enantiomérico de uno de los dos enantiómeros.

Los auxiliares quirales fueron introducidos por E. J. Corey en 1978 con el 8-fenilmentol quiral y por B. M. Trost en 1980 con el ácido mandélico quiral.

15 En el estado de la técnica se encuentran descritos diferentes auxiliares quirales que se emplean en síntesis enantioselectivas como los ejemplos que se exponen a continuación.

En el artículo de Poli *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26(26), 3095-3098, se describe el empleo de D-pantonolactona como auxiliar quiral en reacciones de Diels-Alder catalizadas por ácidos de Lewis.

20 En el artículo de Myers *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 9361-9362, se describe el empleo de pseudoefedrina como auxiliar quiral en la alquilación asimétrica de carboxamidas.

25 En la solicitud de patente internacional WO-A-96/19438 se describe el empleo de una nitrona convenientemente sustituida con D- o L-mannosa como auxiliar quiral para preparar hidroxureas quirales.

En el artículo de Chiappe *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8(14), 2311-2317, se describe el empleo de naftalen-3,4,6-tri-*O*-metil- $\beta$ -D-glucopiranosido como auxiliar quiral en una reacción de 1,4-adición asimétrica.

30 En el artículo de Sudo *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1997, 62(16), 55080-5513, se describe la utilización cis-2-amino-3,3-dimethyl-1-indanol, una vez convertido en una oxazolona enantioméricamente pura funcionalizada con fósforo, para reacciones de aminación alílica enantioselectiva catalizadas por paladio.

35 En la solicitud de patente internacional WO-A-02/070492 se describe el empleo de sulfiminas quirales como auxiliares quirales para obtener diarilmetilpiperazinas.

En el artículo de Ito *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46(36), 6083-6086, se describe el empleo de 1,1'-bi-2-naftol-3,3'-dicarboxamida como auxiliar quiral en la transferencia enantioselectiva de un grupo fenilo de etilfenilzinc a aldehidos aromáticos o alifáticos.

40 En la solicitud de patente española ES-A-2160464 se describen derivados perdeuterados de antraceno como CSA y auxiliar quiral en síntesis orgánicas estereoselectivas.

45 En la solicitud de patente española ES-A-2187269 se describen derivados enantiopuros del 9,10-bis(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)antraceno como CSA en resonancia magnética nuclear y como auxiliar quiral en síntesis orgánicas.

Dada la diversidad de reacciones y de grupos funcionales que se emplean en síntesis orgánica subsiste, pues, la necesidad de poder disponer de nuevos auxiliares quirales alternativos con una mayor capacidad diferenciadora.

## 50 Objeto de la invención

El objeto de la invención es un compuesto aromático definido por la fórmula general (I).

Forma parte también del objeto de la invención, un procedimiento para la preparación de dicho compuesto.

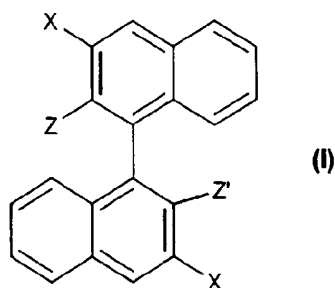
55 También forma parte del objeto de la invención la utilización de dicho compuesto como agente de solvatación quiral y como auxiliar quiral en síntesis.

## Figura

60 En la Figura 1 se representan los espectros de resonancia magnética nuclear de protón registrados a temperatura ambiente en el seno de cloroformo deuterado como disolvente, correspondientes a la evolución de la parte del espectro correspondiente al grupo metilo de la naftiletilamina después de haber añadido hasta un total de 1,5 equivalentes de (aS,1R,1'R)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) como agente de solvatación quiral. El espectro A corresponde a la naftiletilamina sola, el espectro B contiene 0,20 equivalentes de agente de solvatación quiral, el espectro C contiene 0,40 equivalentes, el espectro D contiene 0,60 equivalentes, el espectro E contiene 0,80 equivalentes, y el espectro F contiene 1,50 equivalentes.

## Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un compuesto aromático que responde a la fórmula general (I):



en donde:

- 20
- X es un átomo de hidrógeno, fenilo, o-metoxifenilo,  $C\equiv C-Ph$ , CN,  $OCH_3$ , 2-tienil, 2-furil, 3-piridil, un átomo de yodo, un átomo de bromo,  $Si(CH_3)_3$ , y
  - Z y Z' son RCO y/o RCHOH, en donde R es *terc*-butilo, adamantilo, alquilo inferior  $C_1C_8$  lineal o ramificado totalmente halogenado, un grupo aromático, un grupo aromático parcial o totalmente halogenado, un grupo aromático con uno o varios grupos nitro, o un grupo aromático con uno o varios grupos ciano.
- 25

Preferiblemente X es un átomo de hidrógeno o un átomo de yodo; y más preferiblemente X es un átomo de hidrógeno.

Los grupos Z y Z' pueden ser RCO o RCHOH, siendo ambos iguales o distintos, dando lugar a los compuestos de fórmula general (Ia), (Ib) y (Ic) mostrados en el Esquema I. Preferiblemente ambos grupos Z y Z' son RCHOH.

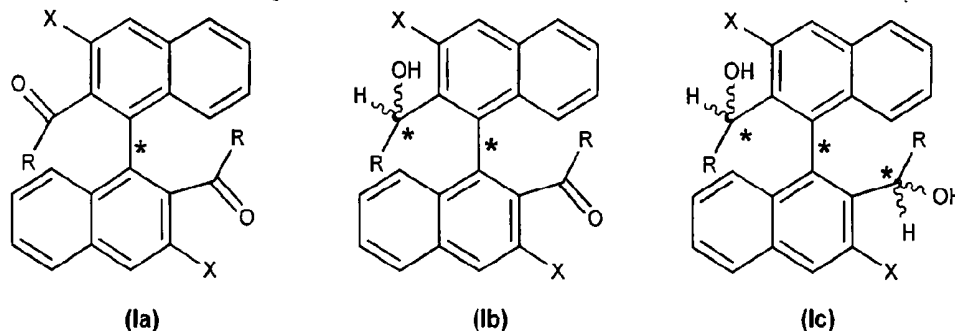
Preferiblemente R es alquilo inferior  $C_1C_8$  lineal o ramificado totalmente halogenado, o un grupo aromático, parcial o totalmente halogenado; más preferiblemente R es alquilo inferior  $C_1C_8$  lineal o ramificado totalmente fluorado, y aún más preferiblemente R es el grupo trifluorometilo.

Resulta especialmente preferido el compuesto en donde X es hidrógeno, Z y Z' son RCHOH y R es el grupo trifluorometilo.

Los autores de esta invención han desarrollado los compuestos mencionados, que presentan una mayor capacidad diferenciadora como auxiliar quiral ya que contienen hasta tres elementos estereogénicos o de quiralidad en su estructura: dos centros y un eje estereogénicos.

Dichos elementos de quiralidad se señalan con un asterisco (\*) en el Esquema I, en donde se representan los compuestos de fórmula general (Ia), (Ib) y (Ic) que se diferencian en los grupos Z y Z' de la fórmula general (I):

Esquema I



65 Como se puede observar en el Esquema I, el compuesto de fórmula general (Ia) tiene un eje como elemento de quiralidad. El compuesto de fórmula general (Ib) tiene un eje y un centro quirales, y el compuesto de fórmula general (Ic) tiene un eje y dos centros quirales.

## ES 2 342 873 A1

Los compuestos de la invención están enriquecidos enantioméricamente en las configuraciones absolutas *R* o *S*. Esto significa que uno de los enantiómeros está en exceso con respecto al otro.

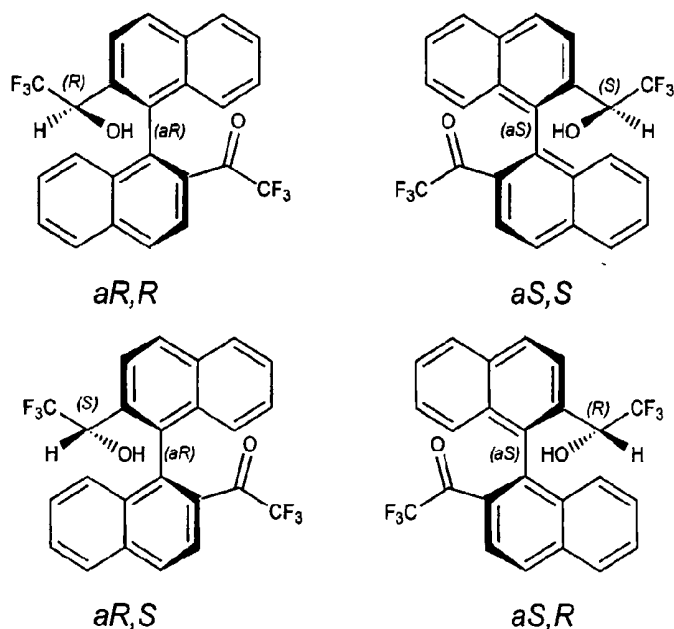
Dichos compuestos tienen aplicación como agentes de solvatación quiral en RMN con la característica que dichos compuestos aumentan la capacidad diferenciadora entre enantiómeros y además tienen aplicación como auxiliares quirales y/o catalizadores quirales en transformaciones enantioselectivas.

En el caso del compuesto de fórmula general (Ib) en donde X es un átomo de hidrógeno, y R es el grupo trifluorometilo, los isómeros derivan de la diferente configuración de los dos elementos quirales que contiene la molécula: un centro quiral y un eje quiral resultando en las configuraciones:

- *aR,R* enantiómero de *aS,S* y
- *aR,S* enantiómero de *aS,R*.

Las estructuras de dichos isómeros se muestran en el Esquema II:

Esquema II



En el caso del compuesto de fórmula general (Ic) en donde X es un átomo de hidrógeno, y R es el grupo trifluorometilo, los isómeros derivan de la diferente configuración de los tres elementos quirales que contiene la molécula: dos centros quirales y un eje quiral.

Las distintas combinaciones de los tres elementos quirales originan los siguientes isómeros considerando las configuraciones absolutas de cada uno de los elementos de quiralidad [eje quiral *aR* o *aS*, centro quiral 1 (*R* o *S*) y centro quiral 2 (*R* o *S*)]:

- *aR,R,R* enantiómero de *aS,S,S*
- *aR,S,S* enantiómero de *aS,R,R*
- *aR,R,S* enantiómero de *aS,S,R* y superponibles a *aR,S,R* y *aS,R,S* respectivamente.

# ES 2 342 873 A1

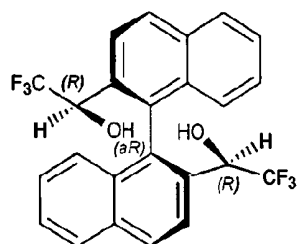
Las estructuras de dichos isómeros se muestran en el Esquema III:

Esquema III

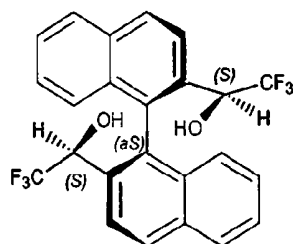
5

10

15

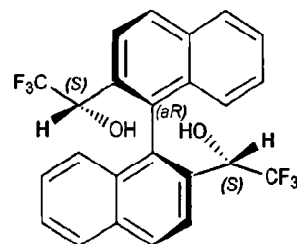


*aR,R,R*

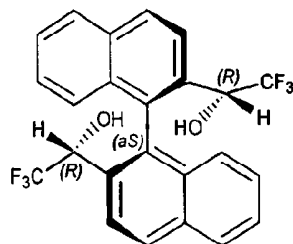


*aS,S,S*

20



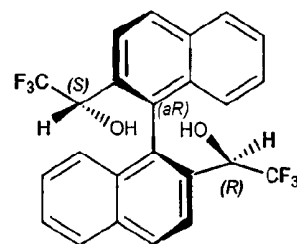
*aR,S,S*



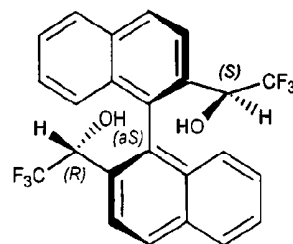
*aS,R,R*

25

30



*aR,R,S*



*aS,S,R*

35

40

### Procedimiento para preparar los compuestos

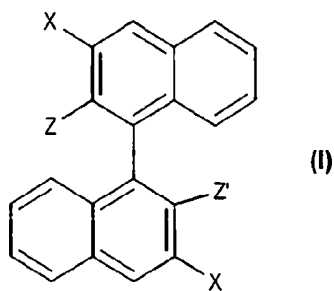
45

También forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación del compuesto de la invención.

El procedimiento para preparar el compuesto de la invención de fórmula general (I):

50

55



60

65 en donde:

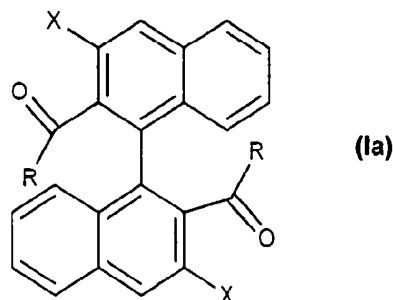
- X es un átomo de hidrógeno, fenilo, o-metoxifenilo, C≡C-Ph, CN, OCH<sub>3</sub>, 2-tienil, 2-furil, 3-piridil, un átomo de yodo, un átomo de bromo, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y

## ES 2 342 873 A1

- Z y Z' son RCO y/o RCHOH, en donde R es *tert*-butilo, adamantilo, alquilo inferior C<sub>1</sub>C<sub>8</sub> lineal o ramificado totalmente halogenado, un grupo aromático, un grupo aromático parcial o totalmente halogenado, un grupo aromático con uno o varios grupos nitro, o un grupo aromático con uno o varios grupos ciano,

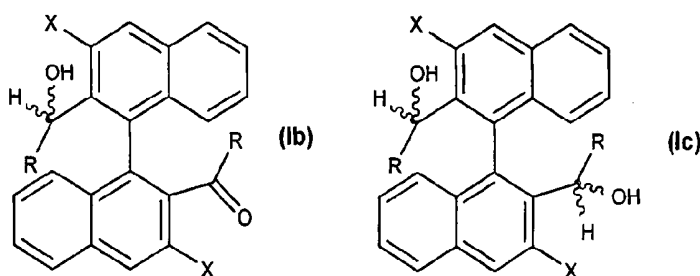
comprende las siguientes etapas:

a) reducir mediante una reducción enantioselectiva el compuesto racémico de fórmula general (Ia)



en donde R y X tienen los significados descritos anteriormente,

y separar los diastereoisómeros, para obtener el compuesto de fórmula general (Ib) y (Ic):



en donde X y R tienen los significados descritos anteriormente, y

b) eventualmente oxidar el compuesto (Ib) o (Ic) obtenido en la etapa a) para obtener el compuesto (Ia) enriquecido enantioméricamente.

El producto de partida que se emplea en el procedimiento de la invención, compuesto de fórmula general (Ia), puede estar en forma racémica o enriquecido enantioméricamente.

La reducción de dicho compuesto de fórmula general (Ia) se efectúa mediante una reacción de reducción enantioselectiva.

Una reducción enantioselectiva es aquella en la que un sustrato es reducido selectivamente a uno de los dos enantiómeros de forma mayoritaria. En este caso una cetona, compuesto de fórmula (Ia), es reducida enantioselectivamente al correspondiente alcohol, compuesto (Ib) o (Ic), en donde predomina uno de los dos enantiómeros.

En el contexto de la invención la reducción enantioselectiva se lleva a cabo preferiblemente empleando los catalizadores descritos en el libro M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, New York, 2001 [ISBN: 0-471-58589-0], páginas 1200 a 1201; más preferiblemente se emplean las oxazaborolidinas (CBS) de Corey, descritas en Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5551-5553, o los catalizadores de Noyori, descritos en Noyori *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40, 40-73.

Entre los catalizadores de Noyori se puede mencionar el (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-tosil-1,2-difeniletano-1,2-diamino[η<sup>6</sup>-1-isopropil-4-metilbenceno]rutenio(II), descrito en Kirkham *et al.*, *Tetrahedron*, 2005, 61, 7219-7232. En el caso concreto de la invención, el compuesto racémico de fórmula (Ia) se puede reducir mediante dicho catalizador en presencia de un alcohol y se obtienen los compuestos de fórmula (Ib) y (Ic) en donde los centros quirales tienen la configuración *S*. En el caso de emplear el enantiómero del catalizador, el compuesto que responde a la denominación (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-tosil-1,2-difeniletano-1,2-diamino[η<sup>6</sup>-1-isopropil-4-metilbenceno]rutenio(II), se obtienen los compuestos de fórmula (Ib) y (Ic) en donde los centros quirales tienen la configuración *R*.

## ES 2 342 873 A1

En la etapa a) se pueden obtener los compuestos de fórmula general (Ic) si la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 15°C y 60°C, preferiblemente entre 18°C y 50°C, y más preferiblemente entre 20°C y 40°C, y durante un período de tiempo comprendido entre 8 y 24 horas, preferiblemente entre 10 y 16 horas.

5 Para obtener los compuestos de fórmula general (Ib) la reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura comprendida entre -18°C y 10°C, preferiblemente entre -10°C y 3°C, más preferiblemente entre 0°C y 2°C, y durante un período comprendido entre 3 y 6 horas, preferiblemente entre 4 y 5 horas.

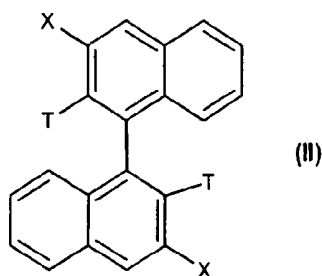
10 Los compuestos obtenidos en la etapa a) son diastereoisómeros y se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por el experto en la materia como, por ejemplo, columnas cromatográficas preparativas.

En el procedimiento de la invención, para obtener la dicetona de fórmula (Ia) enriquecida enantioméricamente se oxida el compuesto de fórmula (Ib) o (Ic) obtenido en la etapa a) por métodos convencionales, como por ejemplo los descritos en el libro de J. March *et al. March's Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley and Sons, New York, 2001 y  
15 en R. Bishop, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 9, p.692 (1998).

Dado que los compuestos de fórmula (Ib) y (Ic) se obtienen con elevados excesos enantioméricos, esto representa un acceso a los compuestos de fórmula (Ia) también enriquecidos enantioméricamente.

20 El procedimiento de la invención comprende además las siguientes etapas para preparar el compuesto de fórmula general (Ia):

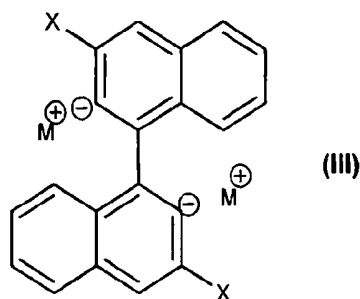
c) efectuar un intercambio halógeno-metal con un compuesto organometálico y el compuesto de fórmula general (II)



en donde:

- X tiene el significado descrito anteriormente, y
- T es átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de cloro, y más preferiblemente un átomo de bromo,

45 para obtener el compuesto de fórmula general (III):



en donde:

- X tiene el significado descrito anteriormente, y
- M es un catión alcalino seleccionado entre sodio, litio o potasio, preferiblemente litio, y



## ES 2 342 873 A1

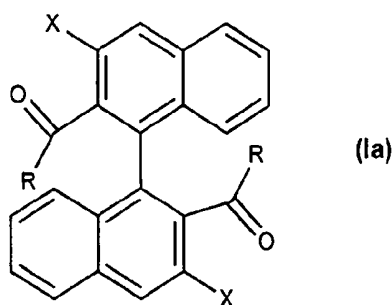
d) acilar el compuesto de fórmula general (III) obtenido en la etapa c) con un compuesto de fórmula general (IV):



en donde:

- R tiene el significado descrito anteriormente, e
- Y es un grupo activante del grupo acilo, preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o un grupo aciloxi,

para obtener el compuesto de fórmula general (Ia):



en donde X y R tienen los significados descritos anteriormente.

De acuerdo con este procedimiento el compuesto de fórmula (Ia) se obtiene en forma racémica debido a que el compuesto de fórmula general (III) no tiene impedimento para girar alrededor del eje que une los dos anillos de naftaleno.

En la etapa c) se pueden emplear compuestos organometálicos capaces de efectuar el intercambio halógeno-metal del compuesto de fórmula (II), como por ejemplo derivados litiados como el *n*-butil litio; o derivados magnesianos.

El disolvente apropiado para la etapa c) es un disolvente que sea inerte frente a dichos compuestos organometálicos, como por ejemplo, un disolvente éter, como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, o dioxano.

En la etapa de acilación d), el grupo Y del compuesto RCO-Y es un grupo activante del grupo acilo, tal como se describe, por ejemplo, en el capítulo 11 del libro H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2ª Edición, W. A. Benjamín, Menlo Park, California, 1972 [ISBN: 0-8053-4501-9].

El grupo Y puede ser por ejemplo: un átomo de halógeno, alcoxi, aciloxi, imidazol, o tienilpiridina, preferiblemente el grupo Y se selecciona entre halógeno, alcoxi y aciloxi, más preferiblemente entre cloruro, alcoxi y aciloxi.

En el caso de que Y sea un átomo de halógeno el compuesto RCO-Y es un halogenuro de ácido; cuando Y es alcoxi, el compuesto RCO-Y es un éster, y cuando Y es aciloxi, el compuesto RCO-Y es un anhídrido.

El disolvente apropiado para la etapa c) es un disolvente que sea inerte frente a compuestos organometálicos, como por ejemplo, un disolvente éter, como tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, o dioxano.

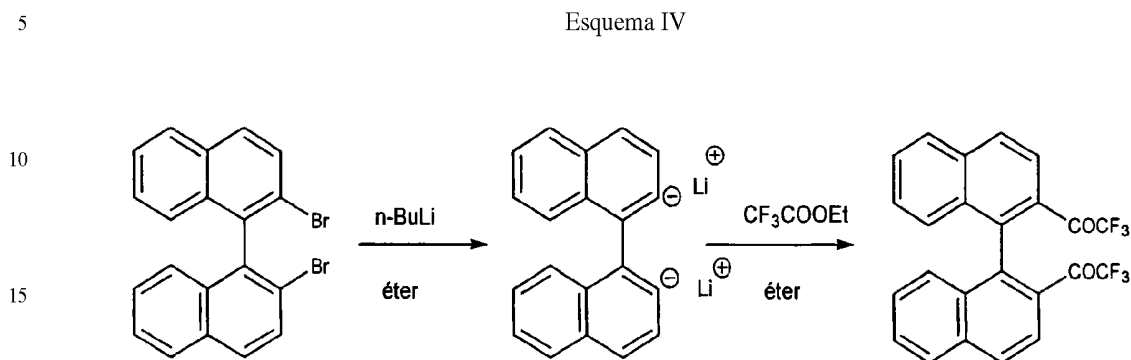
El procedimiento de la invención presenta la ventaja de que se obtienen los compuestos con hasta tres elementos de quiralidad con excesos enantioméricos sustancialmente elevados a partir de productos de partida de fácil acceso.

En el caso de que se desee aumentar el exceso enantiomérico, se pueden emplear métodos conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo una cromatografía de columna con un soporte quiral.

En el procedimiento para preparar el compuesto de la invención de fórmula general (Ic) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo se puede partir por ejemplo del 2,2'-dibromo-1,1'-bisnaftaleno, compuesto comercialmente asequible (por ejemplo a través de la compañía Aldrich).

## ES 2 342 873 A1

En el Esquema IV se representa el proceso que conduce al compuesto de fórmula (Ia) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo:



El compuesto dicetonico obtenido (compuesto de fórmula general (Ia) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo) se puede preparar generalmente con un rendimiento elevado.

Tras la formación del dianión con *n*-butil litio, en la reacción de acilación se puede emplear también anhídrido trifluoacético en lugar del trifluoroacetato de etilo.

Los alcoholes correspondientes (compuestos de fórmula general (Ib) y (Ic) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo) enriquecidos con configuración absoluta *S* en los centros quirales se pueden obtener mediante la denominada reducción de Noyori, utilizando un catalizador quiral de rutenio(II), como por ejemplo el (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-tosil-1,2-difeniletano-1,2-diamino[ $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno]rutenio(II).

Si la reacción de reducción se efectúa a una temperatura comprendida entre -18°C y 10°C, y durante un período comprendido entre 3 y 6 horas, se obtiene el compuesto de fórmula (Ib) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo, en el que se ha reducido solamente uno de los grupos carbonilo. Así se obtienen los compuestos diastereoisoméricos del Esquema II: *aR,S* y *aS,S*.

Si la reacción de reducción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15°C y 60°C y durante un período de tiempo comprendido entre 8 y 24 horas se obtiene el compuesto de fórmula (Ic) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo, en el que se han reducido los dos grupos carbonilo. Así se obtienen los compuestos diastereoisoméricos del Esquema III: *aR,S,S*, *aR,R,S* y *aS,S,S*.

Al emplear el enantiómero (1*S*,2*S*) del catalizador se obtienen los enantiómeros correspondientes de los compuestos de fórmula (Ib) y (Ic). Para el compuesto con un único grupo alcohol, se obtienen los compuestos diastereoisoméricos del Esquema II: *aS,R* y *aR,R*. En el caso del compuesto con dos grupos alcohol, se obtienen los compuestos diastereoisoméricos del Esquema III: *aS,R,R*, *aS,R,S* y *aR,R,R*.

Los isómeros obtenidos se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por el experto en la materia como, por ejemplo, columnas cromatográficas preparativas.

### Utilización de los compuestos

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de los compuestos de la invención como agentes de solvatación quiral y como auxiliares quirales en síntesis.

Los compuestos de la invención son útiles como CSA para la cuantificación de excesos enantioméricos de mezclas de enantiómeros, mezclas racémicas o de mezclas enriquecidas enantioméricamente.

La determinación cuantitativa de excesos enantioméricos se lleva a cabo utilizando individualmente o en combinación las técnicas de resonancia magnética nuclear de protones, de carbono 13, de fósforo 31 y otros núcleos.

Así, cuando se realizan experimentos de inducción quiral en resonancia magnética nuclear es necesario añadir un CSA que transforma dos enantiómeros en dos asociaciones diastereoisoméricas.

La adición del CSA se hace en cantidades variables, pero siempre importantes, siendo en la mayoría de ocasiones la relación analito/agente de solvatación quiral mayor que 1/1. En muchas ocasiones esta concentración del CSA puede llegar a ser el doble o el triple de la mezcla de enantiómeros a analizar.

Como se muestra en los Ejemplos, los compuestos de la invención son muy eficaces como CSA, y sorprendentemente, una pequeña proporción de los mismos aumenta la capacidad diferenciadora entre las señales de RMN de protón de compuestos enantioméricos.

5 Como auxiliares quirales se pueden emplear, por ejemplo, en procesos y reacciones enantioselectivos, mediante la formación de derivados diastereoisoméricos para la resolución de mezclas racémicas por métodos físico-químicos, y para formar compuestos de coordinación con distintos metales.

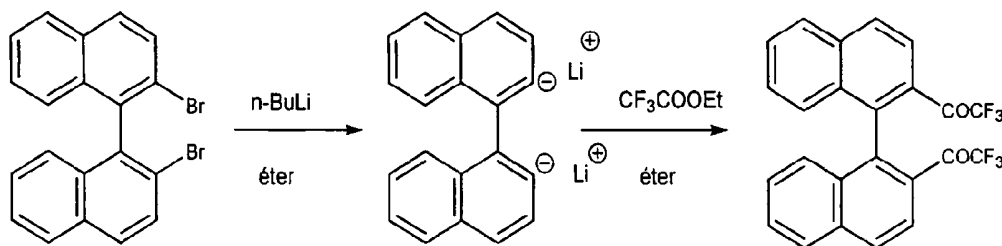
10 Una aplicación de los compuestos de la invención de fórmula (Ic) puede ser por ejemplo a su utilización como catalizadores en reacciones de cicloadición de Diels Alder enantioselectivas catalizadas con complejos de titanio de dichos alcoholes, análogas a las descritas en el caso de los dioles TADDOL (Tartaric and Malic Acids in Synthesis, J. Gawroński y K. Gawrońska J. Wiley & Sons, New York, 1999) y BINOL (J. M. Brunel, Chem Rev. 2007, 107, PR1).

15 Los ejemplos que siguen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero no para limitarla.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

20 *Síntesis de 1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diinbis(2,2,2-trifluoroetanona), compuesto de fórmula (Ia) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es trifluorometilo*



En un balón de 1 L de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocaron 10 g (24 mmol) de (R,S)-2,2'-dibromo-1,1'-bisnaftaleno y 400 ml de THF anhidro.

40 Seguidamente, se bajó la temperatura de la disolución a  $-30^{\circ}\text{C}$  mediante un baño de acetona y nitrógeno líquido.

Una vez alcanzada esta temperatura se adicionaron, durante 30 minutos, 45 ml de *n*-BuLi 1,6M (72 mmol) observando como la disolución inicialmente transparente, se volvía amarilla al inicio de la adición del *n*-BuLi para, finalmente, adquirir un color verde oscuro característico del dianión generado. Se dejó evolucionar la reacción durante 5 minutos y se descendió la temperatura del baño a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Alcanzada la temperatura deseada, se inició la adición de 43 ml de trifluoroacetato de etilo (360 mmol) recién destilado. Esta adición, igual que en el caso anterior, se realizó durante media hora y posteriormente se dejó evolucionar la reacción durante diez minutos más para asegurar la máxima conversión.

50 Pasado este tiempo, se retiró el balón del baño de baja temperatura y se paró la reacción mediante la adición de 400 ml de agua.

Acto seguido, se transfirió el contenido del balón a un embudo de decantación de 1 L para proceder a la extracción de la fase orgánica. Para asegurar la mejor separación de fases posible, y teniendo en cuenta el grado de solubilidad del THF en la fase acuosa, ésta se lavó tres veces con 100 ml de éter dietílico. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor.

60 El crudo se purificó mediante una columna preparativa (flash) de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano y cloruro de metileno (8:2) obteniéndose 1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona), compuesto de fórmula (Ia) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo, racémica (9,3 g) con un rendimiento global del 86%.

El producto obtenido se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón, y presentaba los siguientes desplazamientos químicos y acoplamientos:

65 ( $^1\text{H}$  NMR, 500 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  = 8,37 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 8,22-8,14 (m, 4H), 7,73 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H).

## Ejemplo 2

Síntesis de los isómeros de 1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), compuesto de fórmula (Ic) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo

5

10

15



20 En un balón de 150 ml de capacidad provisto de agitación magnética a temperatura ambiente se colocaron 9,3 g de 1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) (20,8 mmol) obtenidos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, 194 mg de (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-tosil-1,2-difeniletano-1,2-diamino[η<sup>6</sup>-1-isopropil-4-metilbenceno]rutenio(II) (0,31 mmol), 20 mg de KOH (0,36 mmol) y 60 ml de 2-propanol, y se dejó evolucionar la reacción durante toda una noche.

25

Pasado este tiempo se paró la reacción por evaporación del 2-propanol en el rotavapor.

El crudo se purificó mediante una columna preparativa (flash) de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano y cloruro de metileno (8:3).

30

Los isómeros de 1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) obtenidos y analizados por GC y HPLC resultaron ser: 27% de *aR,S,S* (>99% ee), 16% de *aR,R,S* (40% ee), 22% de *aS,S,S* (95% ee) y 25% de una mezcla de *aR,R,S* y *aS,S,S* en una proporción aproximada de 3 a 4.

35

Los valores del exceso enantiomérico se determinaron por cromatografía quiral de alta resolución (ChiralCell-OD o Welch-O2), y también por <sup>1</sup>H RMN empleando el compuesto α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracenedimetanol como CSA. Dicho compuesto se encuentra descrito en el artículo de Pomares *et al.*, ya mencionado.

40 Operando del mismo modo, pero con el catalizador de configuración *S,S* del rutenio se obtuvieron los correspondientes enantiómeros de los compuestos obtenidos en este ejemplo con resultados análogos.

Los productos obtenidos se identificaron por resonancia magnética nuclear de protón y presentaban los siguientes desplazamientos químicos y acoplamientos:

45 (*aR*,1*S*,1'*S*)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), compuesto de fórmula general (Ic), en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo:

50 (<sup>1</sup>H RMN, 600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,80 (banda ancha, 2H), 2,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).

55 (*aR*,1*R*,1'*S*)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), compuesto de fórmula general (Ic), en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo:

60 (<sup>1</sup>H RMN, 600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,77 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,68 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,64 (banda ancha, 1H), 2,48 (banda ancha, 1H).

(*aS*,1*S*,1'*S*)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), compuesto de fórmula general (Ic), en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo:

65 (<sup>1</sup>H RMN, 600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,62 (banda ancha, 2H), 3,31 (banda ancha, 2H).

## Ejemplo 3

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(2'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, compuesto de fórmula (Ib) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo

5

10

15



El compuesto se preparó empleando un procedimiento sustancialmente análogo al del Ejemplo 2, pero limitando el tiempo de reacción a 4 horas y trabajando a 0°C para conseguir una reducción del 50% de la dicetona y obtener los compuestos de reducción de un único grupo carbonilo. Los correspondientes cetos, compuestos de fórmula (Ib) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo, se obtuvieron con excesos enantioméricos superiores al 90% después de separarlos mediante una columna cromatográfica empleando como eluyente una mezcla de hexano/cloruro de metileno en una proporción volumétrica 8/2.

Dichos cetos se caracterizaron por resonancia magnética nuclear de protón:

2,2,2-trifluoro-1-[(S)-2'-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-1,1'-binaftalen-2-il]etanona, compuesto de fórmula (Ib), en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo:

30

(<sup>1</sup>H RMN, 400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ = 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (m, 3H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,76 (q, J = 6,2 Hz, 1H).

2,2,2-trifluoro-1-[(R)-2'-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-1,1'-binaftalen-2-il]etanona, compuesto de fórmula de fórmula (Ib), en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo:

35

(<sup>1</sup>H RMN, 400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ = 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20 (m, 3H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 5,7 Hz, 1H).

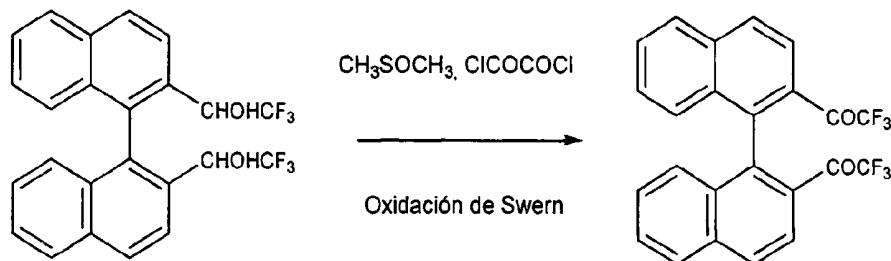
40

## Ejemplo 4

Síntesis de (aR)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona), compuesto de fórmula (Ia) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo

50

55



60

En un balón de tres bocas protegido de la humedad y con agitación magnética, se añadió 1 ml de cloruro de oxalilo (ClCOCOCl) y 20 ml de diclorometano. La solución se enfrió a -78°C mientras se agita.

Se añadió gota a gota, durante 30 min, una solución de dimetilsulfóxido seco (2 ml) en diclorometano (5 ml) sin que la temperatura excediera de -60°C. Tras diez minutos de agitación se adicionó rápidamente una solución de (aR,1S,1'S)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) (0,003 moles, 1,35 g) disuelto en 2 ml de dimetilsulfóxido.

65

## ES 2 342 873 A1

Después de 30 min de agitación se añadieron gota a gota 10 ml de trietilamina. Tras 15 min, se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de agua. Se extrajo tres veces con diclorometano y la fase orgánica se lavó tres veces con solución al 1% de HCl. Tras lavar y neutralizar con agua y carbonato sódico, el extracto se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente.

5 Se obtuvieron 1,20 g (0,0027 mol, 89%) de (*aR*)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol).

### Ejemplo 5

10 *Utilización de (aR,1S,1'S)1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), compuesto de fórmula (Ic) en donde X es un átomo de hidrógeno y R es el grupo trifluorometilo, como agente de solvatación quiral (CSA)*

15 En un tubo de RMN se disolvieron 3 mg (17,5  $\mu$ mol) de 1-naftiletilamina racémica en 0,5 ml de cloroformo deuterado ( $Cl_3CD$ ) y se registró el espectro de RMN a temperatura ambiente. Se añadieron 0,20 equivalentes de (*aR,1S,1'S*)-1,1'-(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) obtenido en el Ejemplo 2, como CSA y tras un período de estabilización se registró de nuevo el espectro de RMN. Esta secuencia se repitió distintas veces hasta la adición total final de 1,5 equivalentes.

20 La Figura 1 representa la evolución de la parte del espectro correspondiente al grupo metilo de la amina, observándose la separación de los dos dobletes correspondientes a cada uno de los enantiómeros de la mezcla racémica a medida que se aumenta la cantidad de agente de solvatación quiral.

25 Se puede observar que con 0,2 equivalentes de CSA, ya se empiezan a diferenciar las señales de los dos enantiómeros.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

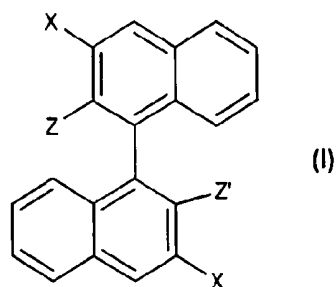
1. Compuesto aromático de fórmula general (I):

5

10

15

20



en donde:

25

- X es un átomo de hidrógeno, fenilo, o-metoxifenilo, C≡C-Ph, CN, OCH<sub>3</sub>, 2-tienil, 2-furil, 3-piridil, un átomo de yodo, un átomo de bromo, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y

30

- Z y Z' son RCO y/o RCHOH, en donde R es *tert*-butilo, adamantilo, alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado totalmente halogenado, un grupo aromático, un grupo aromático parcial o totalmente halogenado, un grupo aromático con uno o varios grupos nitro, o un grupo aromático con uno o varios grupos ciano.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque X es un átomo de hidrógeno o un átomo de yodo.

35

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque R es alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado totalmente halogenado, un grupo aromático, o un grupo aromático parcial o totalmente halogenado.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque Z y Z' son RCHOH.

40

5. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque X es un átomo de hidrógeno, Z y Z' son RCHOH, y R es trifluorometilo.

6. Procedimiento para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

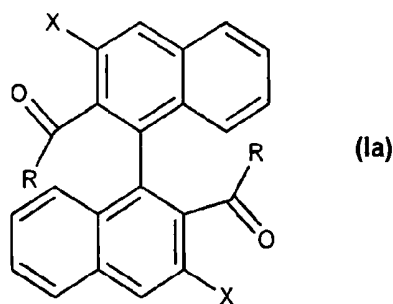
45

a) reducir mediante una reducción enantioselectiva el compuesto de fórmula general (Ia)

50

55

60

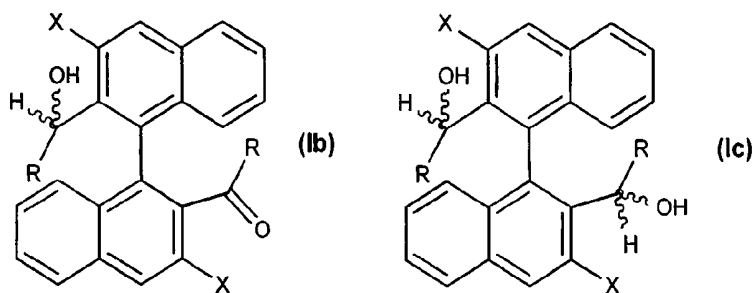


65

en donde R y X tienen los significados descritos anteriormente,

ES 2 342 873 A1

y separar los diastereoisómeros, para obtener el compuesto de fórmula general (Ib) y (Ic):

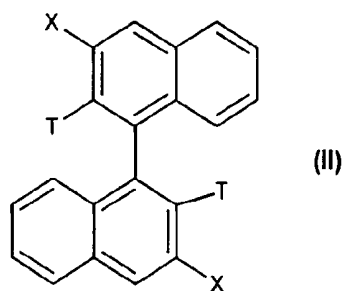


en donde X y R tienen los significados descritos anteriormente, y

- b) eventualmente oxidar el compuesto (Ib) o (Ic) obtenido en la etapa a) para obtener el compuesto (Ia) enriquecido enantioméricamente.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque comprende además las siguientes etapas para obtener el compuesto de fórmula general (Ia):

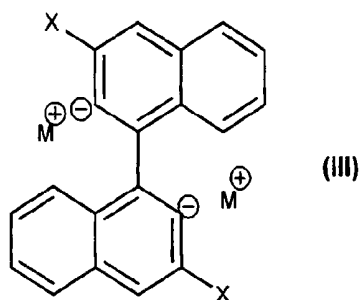
- c) efectuar un intercambio halógeno-metal con un compuesto organometálico y el compuesto de fórmula general (II)



en donde:

- X tiene el significado descrito anteriormente, y
- T es átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de cloro, y más preferiblemente un átomo de bromo,

para obtener el compuesto de fórmula general (III):



en donde:

- X tiene el significado descrito anteriormente, y
- M es un catión alcalino seleccionado entre sodio, litio o potasio, preferiblemente litio, y



## ES 2 342 873 A1

d) acilar el compuesto de fórmula general (III) obtenido en la etapa c) con un compuesto de fórmula general (IV):



5

en donde:

- R tiene el significado descrito anteriormente, e

10

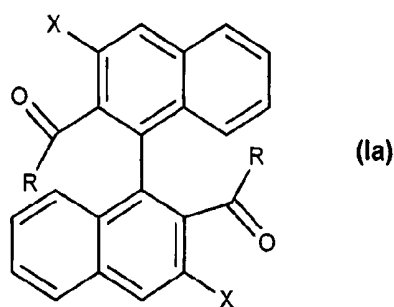
- Y es un grupo activante del grupo acilo, preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o un grupo aciloxi,

para obtener el compuesto de fórmula general (Ia):

15

20

25



en donde X y R tienen los significados descritos anteriormente.

30

8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque T es un átomo de bromo o de cloro.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 7 ó 8, **caracterizado** porque M es litio.

35

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado** porque Y es un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, o un grupo aciloxi.

11. Utilización del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como agente de solvatación quiral.

40

12. Utilización del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como auxiliar quiral.

13. Utilización según la reivindicación 12 como auxiliar quiral en procesos y reacciones enantioselectivos, para la resolución de mezclas racémicas por métodos físico-químicos, y para formar compuestos de coordinación con distintos metales.

45

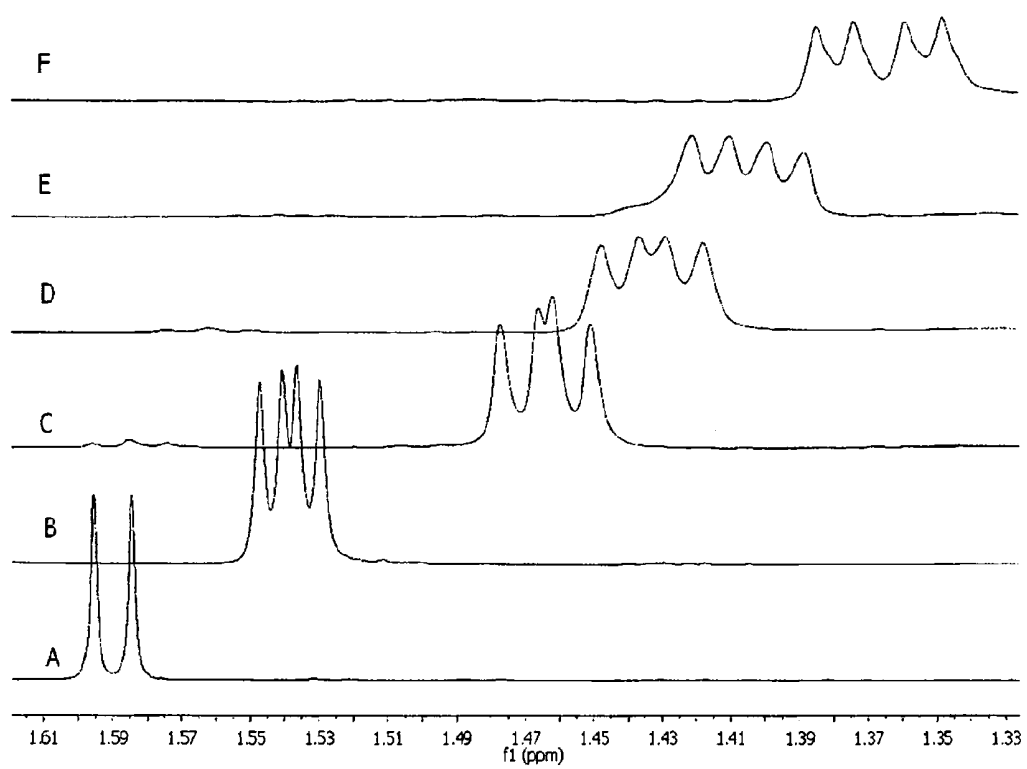
50

55

60

65

Figura 1





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 342 873

② Nº de solicitud: 201000127

② Fecha de presentación de la solicitud: 01.02.2010

③ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑥ Documentos citados  | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A         | T. HOSHI et al., "Practical synthetic protocols of enantiopure 1,1'-binaphthyl-2,2'-dicarboxylic acid and 2,2'-dicyano-1,1'-binaphthyl starting from optically active dibromide precursor", Tetrahedron Lett., 2004, vol. 45, páginas 3485-3487, ver Tabla 1, esquema 2 | 1-10                       |
| A         | M. WIDHALM et al., "A new route to 2,2',3,3'-tetrasubstituted binaphthyls", Tetrahedron Lett., 2009, vol. 50, páginas 2425-2429   | 1-10                       |
| A         | R. NOYORI et al., "Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: Practical chemo- and stereoselective hydrogenation of ketones", Angew. Chem. Int. Ed., 2001, vol. 40, páginas 40-73, ver Esquemas 27 y 50                                | 6                          |
| A         | T. JOZAK et al., "A series of novel N,N-donor ligands with binaphthyl backbones", Eur. J. Org. Chem., 2009, vol. 9, páginas 1445-1452, ver compuesto 12   | 1-5,12,13                  |
| A         | S. MIYANO et al., "Use of axially chiral 2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid as chiral derivatizing agent for discrimination of enantiomeric alcohols and amines by 1H-NMP", Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, vol. 62, nº 12, páginas 3886-3891                    | 1-13                       |
| A         | A. IULIANO et al., "3,5-dinitrobenzoylphenylglycine analogues bearing the 1,1'-binaphthalene moiety- Synthesis, conformational study and application as chiral solvating agents", Eur. J. Org. Chem., 2001, vol. 11, páginas 2177-2184                                  | 1-13                       |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

30.06.2010

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C 49/788** (2006.01)

**C07C 49/813** (2006.01)

**C07C 33/46** (2006.01)

**C07B 57/00** (2006.01)

**C07B 53/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, C07B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC,WPI,REGISTER,CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.06.2010

**Declaración**

|  |                       |           |
|--|-----------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>             | Reivindicaciones 1-13 | <b>SÍ</b> |
|  | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b> | Reivindicaciones 1-13 | <b>SÍ</b> |
|  | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión:**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

**1. Documentos considerados:**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación                         | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01       | Tetrahedron Lett., 2004, vol. 45, pgs. 3485-3487            | 2004              |
| D02       | Tetrahedron Lett., 2009, vol. 50, pgs. 2425-2429            | 2009              |
| D03       | Angew. Chem. Int. Ed., 2001, vol. 40, pgs. 40-73            | 2001              |
| D04       | Eur. J. Org. Chem., 2009, vol. 9, pgs. 1445-1452            | 2009              |
| D05       | Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, vol. 62, nº 12, pgs. 3886-3891 | 1989              |
| D06       | Eur. J. Org. Chem., 2001, vol. 11, pgs. 2177-2184           | 2001              |

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a unos compuestos aromáticos derivados de 1,1'-binaftilo de fórmula I enantioméricamente enriquecidos, con sustituyentes de tipo (trihalo)alquil acilo o hidroxilo en posición 2,2' y distintos sustituyentes (H, arilo, ciano, metoxi, halógeno, heteroarilo, etc.) en posiciones 3,3'. También se divulga un procedimiento de obtención de los mismos y su uso como agentes de solvatación quiral y como auxiliares quirales en síntesis.

El documento D01 divulga la síntesis del ácido 1,1'-binaftil-2,2'-dicarboxílico enantioméricamente puro y su 2,2'-diciano derivado a partir del precursor 2,2'-dibromo ópticamente activo por reacción del mismo con un derivado organolitio n-BuLi o t-BuLi seguido de carboxilación con CO<sub>2</sub> (ver Tabla 1). Se menciona la aplicación de estos compuestos como catalizadores quirales. La diferencia con el objeto de la invención radica en que en D01 se obtiene un derivado binaftilo con grupos carboxilo en 2,2' y no con grupos acilo o hidroxilo (trihalo)alquil sustituidos.

El documento D02 se refiere a un procedimiento de obtención de diversos binaftilos 2,2',3,3'-tetrasustituidos también a partir de precursores 1,1'-binaftil-2,2'-dibromo sustituidos. En concreto, se divulga la síntesis del éster metílico del ácido 1,1'-binaftil-2,2'-dicarboxílico con sustituyentes fenilo en posición 3,3' (ver compuestos 12 y 14, esquema 3). En el documento se indica su aplicación como ligandos para catalizadores quirales. También en este caso, la diferencia con el objeto de la invención está en que son derivados binaftilo con grupos carboxilo en 2,2' y no con grupos acilo o hidroxilo.

El documento D03 divulga la hidrogenación enantioselectiva de cetonas con diversos catalizadores de Ru. Entre otros muchos procesos, se divulga la hidrogenación asimétrica de 2,2,2-trifluoroacetofenona y sus derivados (ver esquema 27) y de 1-acetonaftona (ver esquema 50) para obtener los correspondientes hidroxilados. No se hace mención a cetonas aromáticas de tipo binaftilo.

El documento D04 divulga una serie de ligandos con estructura binaftilo que se emplean en catálisis enantioselectiva. Entre otros compuestos, se divulga el derivado 1,1'-binaftilo-2,2'-acetilo que se correspondería con la fórmula I cuando Z,Z' = CH<sub>3</sub>CO (ver compuesto 12, esquema 3) pero no se hace referencia a binaftil cetonas con un sustituyente CF<sub>3</sub>.

El documento D05 se refiere a la utilización del ácido 2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-carboxílico como agente auxiliar quiral para diferenciación de alcoholes y aminas enantiómeros. También en el documento D06 se divulga la preparación de derivados de 1,1'-binaftilo con un resto de benzoilfenilglicina en posición 2 y un hidroxilo en posición 2' y su aplicación como agentes de solvatación quiral.

Ninguno de los documentos citados en el Informe de Búsqueda, o cualquier combinación relevante de los mismos, divulga compuestos derivados de 1,1'-binaftilo específicamente con sustituyentes de tipo (trihalo)alquil acilo o hidroxilo en posición 2,2', así como un procedimiento de síntesis de los mismos como el que se divulga en la invención, ni el uso de estos compuestos como agentes de solvatación quiral o auxiliares quirales en reacciones enantioselectivas. En consecuencia, la invención es nueva, se considera que implica actividad inventiva y que tiene aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).