

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614078-5 A2**

(22) Data de Depósito: 17/05/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 227/32
C07C 229/30
C07C 229/32
C07C 229/36

(54) Título: **MÉTODO PARA ALQUINILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE ALFA-IMINO-ÉSTERES**

(30) Prioridade Unionista: 19/05/2005 US 60/682,647

(73) Titular(es): The Hong Kong Polytechnic University

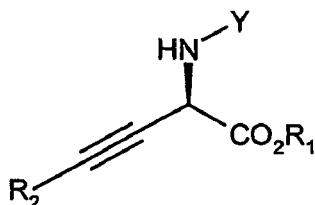
(72) Inventor(es): Albert Sun-Chi Chan, Jian-Xin Ji, Jing Wu

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006019141 de 17/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/125030 de 23/11/2006

(57) Resumo: MÉTODO PARA ALQUINILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE ALFA-IMINO-ÉSTERES. A presente invenção refere-se a um método para a preparação de α -mino-ésteres alquinilados assimétricos da fórmula (III) y em que R_1 e R_2 são independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila opelonalmente substituída, e Y é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio.



(III)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA ALQUINILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE ALFA-IMINO-ÉSTERES".

Campo Técnico da Invenção

A presente invenção refere-se a um método para adicionar um alquino terminal a um α -imino-éster.

Antecedentes da Invenção

Os α -aminoácidos enantioméricos, particularmente os aminoácidos não-proteinogênicos, são de interesse excepcional e rapidamente crescente como instrumentos importantes na engenharia de proteínas e na descoberta de fármacos baseados em peptídeos. Pesquisas intensas têm sido focadas sobre a preparação de α -aminoácidos não-naturais enriquecidos de forma enantiomérica. Várias abordagens, como por exemplo, rotas de biorresolução bem como hidrogenação assimétrica catalisada com ródio de enamidas demonstraram ser muito promissoras. Entretanto, ainda existe uma necessidade de se obter um método eficiente tecnicamente factível para a síntese conveniente de diferentes tipos de derivados de aminoácidos não-naturais.

Uma estratégia interessante para realizar essas sínteses é a adição nucleofílica seletiva em termos enantioméricos a α -imino-ésteres. Isto pode ser útil porque um novo centro quiral e uma nova ligação carbono-carbono podem ser estabelecidos em uma única operação e uma cadeia lateral adequadamente arquitetada pode ser também introduzida. Trabalhos anteriores neste campo técnico se focaram principalmente sobre a alquilação assimétrica catalítica de α -imino-ésteres. Os nucleófilos que foram usados incluem enol-silano, compostos alil-metálicos, TMS-nitronato, cetonas e nitro-alcanos.

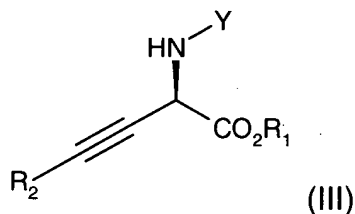
Recentemente, foi relatada a alquinilação de α -imino-ésteres adicionando diretamente alquinos terminais a um α -imino-éster, na presença de sais de Ag(I), sob condições de reação brandas. Vide Ji *et al.*, "Efficient Synthesis of β,γ -alkynyl- α -amino acid derivatives by Ag(I) catalyzed alkynylation of α -imino esters", 346 *ADV. SYNTH. CATAL.* 42-44 (2004). Entretanto, esta reação catalisada com Ag(I), relatada, não é seletiva em termos enantiomé-

ricos, mesmo quando um ligante quiral é empregado, com por exemplo, aminofosfanos, difosfanos e *pybox*.

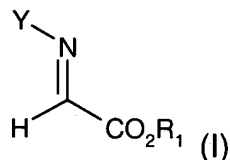
Assim sendo, existe uma necessidade de se obter um processo para executar a alquinição terminal assimétrica de α -imino-ésteres que podem ser usados para sintetizar α -aminoácidos não-naturais opticamente ativos. A presente invenção atende a esta necessidade.

Sumário da Invenção

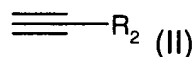
A presente invenção refere-se a um método para preparar α -imino-ésteres alquinilados assimétricos da fórmula



em que R_1 e R_2 são independentemente alquila opcionalmente substituída, cicloalquila, arila ou heteroarila, e Y é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio; método este que compreende reagir um α -imino-éster da fórmula



em que R_1 e Y têm os significados definidos para a fórmula III, com um alquino terminal da fórmula

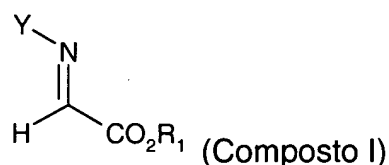


em que R_2 tem o significado definido para a fórmula III.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção refere-se a um método para a alquinição asssimétrica catalítica de α -imino-ésteres.

Como aqui utilizado, o termo " α -imino-éster" refere-se a um composto que tem a fórmula (I)



em que

R_1 é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída; e

Y é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio.

5 Como aqui utilizado, o termo "alquila opcionalmente substituída" refere-se a grupos hidrocarboneto com cadeia linear ou ramificada, não-substituídos ou substituídos, tendo 1 a 20 átomos de carbono, por exemplo, 1 a 7 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquila não-substituídos incluem, porém sem limitações, metila, etila, propila, isopropila (ipr), n-butila, 10 t-butila, isobutila, pentila, neopentila, hexila, iso-hexila, heptila, octila, e similares. Os grupos alquila substituídos incluem, porém sem limitações, grupos alquila substituídos com um ou mais entre os seguintes grupos: hidroxila, alquil-amino, dialquil-amino, cicloalquila, alquenila ou alcóxi.

 Como aqui utilizado, o termo "alquila inferior" refere-se aos grupos 15 alquila opcionalmente substituídos, como descrito acima, tendo 1 a 6 átomos de carbono.

 Como aqui utilizado, o termo "alquenila" refere-se a qualquer um dos grupos alquila acima, tendo pelo menos dois átomos de carbono, e contendo ainda uma ligação dupla carbono a carbono no ponto de anexação. 20 São úteis os grupos que têm 2 a 4 átomos de carbono.

 Como aqui utilizado, os termos "halogênio", "halogeneto" ou "halo" referem-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

 Como aqui utilizado, o termo "alcóxi" refere-se a alquil-O-.

 Como aqui utilizado, o termo "cicloalquila" refere-se a grupos hidrocarbonetos alifáticos monocíclicos opcionalmente substituídos, tendo 3 a 25 6 átomos de carbono, que podem ser substituídos com um ou mais substituintes, tais como alquila ou alcóxi.

 Os exemplos de grupos hidrocarboneto cíclicos incluem, porém sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, ciclohexila, e similares.

Como aqui utilizado, o termo "arila" refere-se a grupos hidrocarboneto aromáticos monocíclicos ou bicíclicos, tendo 6 a 12 átomos de carbono na parte do anel, tais como fenila, bifenila, naftila e tetraidronaftila, cada um dos quais podendo ser opcionalmente substituído com um a quatro substituintes, tais como alquila, cicloalquila ou alcóxi, opcionalmente substituídos.

Como aqui utilizado, o termo "arila monocíclica" refere-se a fenila opcionalmente substituída, como descrito para arila.

Como aqui utilizado, o termo "heteroarila" refere-se a um heterociclo aromático, por exemplo, arila monocíclica ou bicíclica, tais como pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, furila, tienila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzofurila, e similares; opcionalmente substituídos com, por exemplo, alquila inferior o alcóxi inferior.

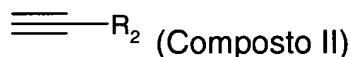
Como aqui utilizado, o termo "grupo protetor de nitrogênio" refere-se a substituintes que podem ser introduzidos para proteger o nitrogênio contra reações indesejadas com os componentes da reação, sob as condições usadas para conduzir uma transformação química específica da presente invenção. A necessidade e a escolha de proteger grupos contra uma reação específica são conhecidas nessas técnicas e dependem da estrutura e da estabilidade da molécula da qual o substituinte faz parte e das condições da reação.

Os grupos protetores bem conhecidos, que atendem a essas condições, e sua introdução e remoção estão descritas, por exemplo, em McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); e Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., NY (1999).

Os exemplos de grupos apropriados protetores de nitrogênio para Y incluem, porém sem limitações: p-metóxi-fenila ("PMP"), benzila, metila, e trifenil-metila. São particularmente úteis PMP e benzila.

Como aqui utilizado, o termo "alquino terminal" refere-se a um

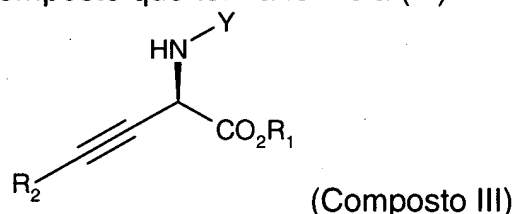
composto que tem a fórmula (II)



em que

R₂ é is alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída.

5 Como aqui utilizado, o termo "α-imino-éster alquinilado assimétrico" refere-se a um composto que tem a fórmula (III):



em que Y, R₁ e R₂ são como definidos acima.

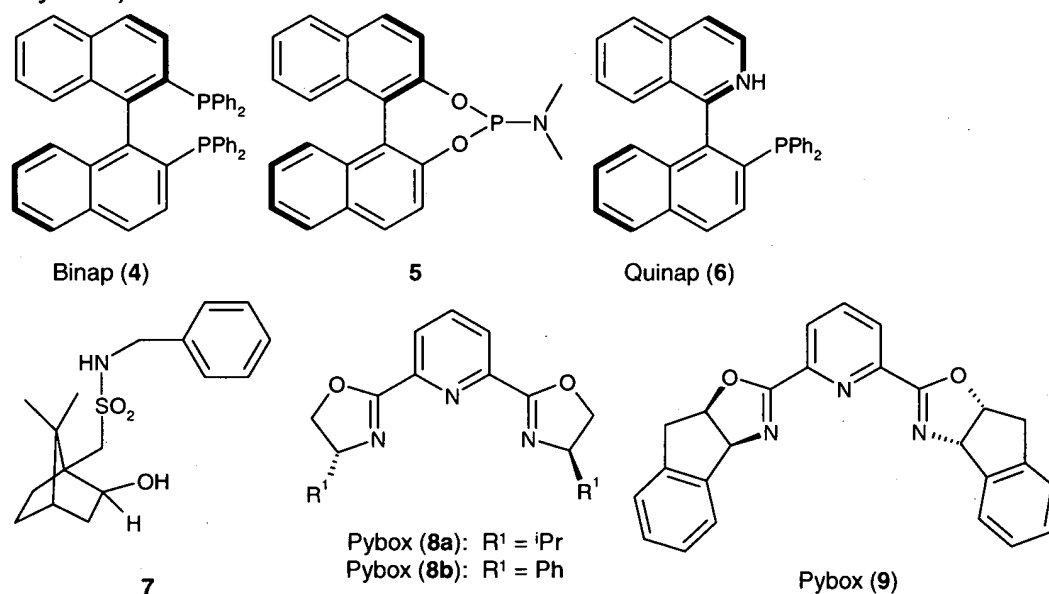
Os catalisadores úteis na presente invenção compreendem ligantes quirais ligados a uma fonte de metal de transição, por exemplo, um metal de transição, um sal de metal de transição ou um complexo de metal de transição. Tais catalisadores podem ser gerados *in situ* ou isolados antes do uso.

Os metais de transição apropriados para o sistema catalítico incluem, porém sem limitações, cobre (Cu), irídio (Ir), níquel (Ni), paládio (Pd), platina (Pt), ródio (Rh) e rutênio (Ru), e sais e complexos deles. É particularmente útil, por exemplo, o cobre e seus complexos. Outros exemplos de tais fontes de metais de transição podem ser encontrados, por exemplo, em Seyden-Penne, "Chiral Auxiliaries e Ligands in Asymmetric Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., NY (1995), que é aqui incorporado como referência.

Os exemplos de complexos de metais de transição incluem, porém sem limitações IrCl·2COD, Zn(OTf)₂, ZnCl₂, Sc(OTf)₃, CuO₂, CuOAc, CuCl, CuI, CuBF₄, CuBr, CuPF₅·4MeCN, CuOTf·0.5C₆H₆, and Cu(OTf)₂. Entretanto, são particularmente úteis como fontes de metais de transição CuPF₅·4MeCN e CuOTf·0.5C₆H₆.

Os exemplos de ligantes quirais incluem, porém sem limitações,

os seguintes ligantes quirais designados como 4, 5, 6, 7, 8a, 8b e 9, e seus enantiômeros, e misturas enantioméricas deles. Entretanto, são particularmente úteis os ligantes quirais: 5, 7, 8a e 9, e seus enantiômeros, e misturas anantioméricas deles. O ligante quiral 4 é 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftila (ou "Binap"). O ligante quiral 6 é 1-(2-difenil-fosfino-1-naftil)-isoquinolina (ou "Quinap"). O ligante quiral 9 é bis-(oxazolidino)-piridina (ou "Pybox").



Os exemplos de bases amínicas incluem, porém sem limitações, PMP-H₂, Et₃N, *i*Pr₂NH, Pr₂EtN, Cy₂NMe. Entretanto, PMP-H₂ é particularmente útil.

Cada uma das reações de alquilação do Composto I (discutidas abaixo) é conduzida de acordo com o seguinte procedimento geral:

Todas reações são conduzidas sob uma atmosfera de nitrogênio. Todos produtos químicos e solventes, por exemplo, solventes orgânicos, são usados conforme recebidos, sem purificação adicional, a menos que diferentemente assinalado. CH₂Cl₂, um solvente orgânico, é destilado a partir de CaH₂. O Composto I é sintetizado de acordo com métodos conhecidos pelos versados essas técnicas. Vide, por exemplo, Andrew Taggi *et al.*, "A-imino esters: versatile substrates for the catalytic, asymmetric synthesis of α- and β-amino acids and β-lactams", *Acc. Chem. Res.* 36:10 -19 (2003).

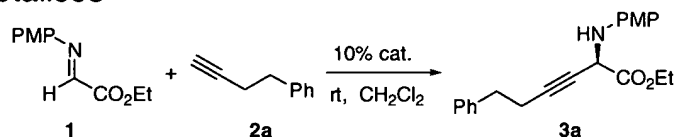
Pybox (o ligante quiral 9) (9,7 mg, 0,025 mmol) e CuOTf·0.5C₆H₆

(6,5 mg, 0,025 mmol) são adicionados a um frasco de 10 mL seco com fundo redondo, contendo uma barra de agitação magnética. CH₂Cl₂ (1,0 mL) é adicionado, e a mistura é agitada à temperatura ambiente por uma hora. Outros solventes orgânicos, que podem ser usados na presente invenção, são etóxi-etano, tetraidrofurano e dioxano. A solução é resfriada até uma temperatura de cerca de -10°C. A temperatura da reação pode ficar na faixa entre cerca de -40°C e cerca de 30 C; por exemplo, entre cerca de -20°C e 0°C. O α -imino-éster (Composto I) (52,3 mg, 0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (400 μ L), o alquino terminal (Composto II) (0,25 mmol) e PMP-NH₂ (uma base amínica)(3,2 mg, 0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (100 μ L) são adicionados seqüencialmente sob agitação intensa. A solução resultante é agitada a -10°C, e a reação foi monitorada por TLC. Depois de completada a reação, a mistura é filtrada através de um tampão de sílica-gel de 1 cm x 1 cm, que é lavado subsequentelemente com EtOAc (10 mL). A solução é vertida para dentro de um funil separador e bem misturada com EtOAc (25 mL) e H₂O (5 mL). A camada aquosa é descartada, e a camada orgânica é lavada com salmoura saturada (5 mL). A camada orgânica resultante é secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada, e depois concentrada sob vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna instantânea (hexano-EtOAc 9:1 como eluentes) produz os produtos de alquinilação desejados como um óleo amarelo-claro.

Para análise, os espectros de ¹H RMN e ¹³C RMN são registrados em CDCl₃ em um espectrômetro Varian AS 500 (500 e 125 MHz, respectivamente) à temperatura ambiente. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm e os valores de *J* são fornecidos em Hz. As HRMS são conduzidas pelo método ESI em uma plataforma Fisons VG ou um espectrômetro Finnigan Modelo MAT-95. As análises por HPLC são realizadas usando um cromatógrafo Waters Modelo 600 com um detector Waters 486 UV. As rotações ópticas são medidas em um polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 em uma célula de 10 cm. A cromatografia em coluna instantânea foi realizada sobre sílica-gel (0,063-0,037 mm (230-400 mesh)).

Exemplo 1: Identificação de metais de transição apropriados para o catalisador

Tabela 1. Adição de 4-fenil-1-butino ao α -imino-éster catalisada por diferentes sais metálicos



Exp.	Catalisador	Rendimento* (%)
1	IrCl·2COD, Zn(OTf) ₂ , ZnCl ₂ , Sc(OTf) ₃ , CuO ₂ , CuOAc	0
2	CuCl, CuBr	<10
3	CuPF ₆ ·4MeCN	72
4	CuOTf·0.5C ₆ H ₆	70
5	Cu(OTf) ₂	35

5 Condição: 1 (0,5 mmol) e 2a (1,0 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL).

*Rendimentos isolados.

Inúmeros metais de transição, tais como Zn(II), Cu(I)/(II), Ir(I) e Sc(III), listados na Tabela 1 acima, são investigados. A adição de 4-fenil-1-butino 2a ao α -imino-éster 1 não é observada quando IrCl·2COD, Zn(OTf)₂, ZnCl₂ ou Sc(OTf)₃ são usados como um precursor de catalisador (exp. 1 da Tabela 1). O produto desejado 3a é obtido com bons rendimentos quando os precursores de catalisador CuPF₆·4MeCN (exp. 3) e CuOTf·0.5C₆H₆ (exp. 4) são usados. Alguns outros complexos de cobre, incluindo, por exemplo, Cu(OTf)₂ (exp. 5), CuCl, CuBr (exp. 2), CuO₂ e CuOAc (exp. 1) apresentam

15 atividade catalítica mais baixa ou relativamente não-detectável.

Exemplo 2 – Efeito da inclusão de uma base amínica

Tabela 2. Adição Assimétrica de 4-fenil-1-butino ao α -imino-éster

Reaction scheme: $\text{PMP-N=C(H)CO}_2\text{Et} + \text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{10\% \text{ cat.}} \text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-CH(PMP)CO}_2\text{Et}$

1 2a 3a

Exp.	Catalisador	Aditivo	Rendimento* (%)	Ee (%)
1	CuPF ₆ ·4MeCN/4	–	Traços	n.d.
2	CuPF ₆ ·4MeCN/5	–	92	<5
3	CuPF ₆ ·4MeCN/6	–	Traços	n.d.
4	CuPF ₆ ·4MeCN/7	–	75	<5
5	CuPF ₆ ·4MeCN/8a	–	73	59
6	CuPF ₆ ·4MeCN/8a	A	Traços	n.d.
7	CuPF ₆ ·4MeCN/8a	B	Traços	n.d.
8	CuPF ₆ ·4MeCN/8a	C	86	57
9	CuPF ₆ ·4MeCN/8a	D	90	57
10	CuPF ₆ ·4MeCN/8b	D	93	69
11	CuPF ₆ ·4MeCN/9	D	91	77
12	CuOTf·0.5C ₆ H ₆ /9	D	91	82
13 [†]	CuOTf·0.5C ₆ H ₆ /9	D	90	85
14	Cu(OTf) ₂ /9	D	78	56

Condição: 1 (0,25 mmol) e 2a (0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) a 0°C.

- 5 A: 0,5 eq de Et₃N, B: 0,5 eq de ⁱPr₂NH,
C: 0,5 eq de PMPNH₂, D: 0,1 eq de PMPNH₂.

*Rendimentos isolados. [†] Reação é conduzida a cerca de -10°C.

- A adição de bases amínicas e o uso de outras fontes de cobre e ligantes Pybox estruturalmente diferentes estão explorados na Tabela 2 acima. Sabe-se que as alquinilidas de metais, empregadas em reações de formação de ligações C-C, são geradas na presença de uma base amínica, tal como Et₃N. Surpreendentemente, no sistema de aquinilação da presente invenção, a reação é acentuadamente retardada adicionando 0,5 eq de Et₃N ou ⁱPr₂NH (exp. 6,7). Em contraste, o uso de 0,5 ou 0,1 equivalente de PMP-NH₂ como aditivo aumenta os rendimentos de 3 de 73% para 86% e 90%,

respectivamente, com nenhuma diminuição da seletividade enantiomérica (exp. 5, 8, 9). A subsequente otimização cuidadosa leva a condições que usam $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$ como uma fonte de metal de transição, e mais restritas em termos de conformação, Pybox (9), como um ligante quiral, a cerca de -
 5 10°C, produzindo o produto desejado 3 com 90% de rendimento e 85% de excesso enantiomérico ("ee").

Exemplo 3 – Alquinilação de α -imino-ésteres catalisada por $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$ / pybox (9).

Tabela 3. Alquinilação de α -imino-éster catalisada por $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$ / 9

10

Exp.	Alquino	Produto	Rendimento* (%)	Ee (%)
1		3 ^a	90	85
2		3b	92	83
3		3c	89	91
4		3d	92	79
5		3e	63	77
6		3f	55	48

*Rendimentos isolados.

A alquinilação direta de α -imino-éster 1 usando um espectro de alquinos terminais é realizada, e os resultados representativos estão resu-
 15 dos na Tabela 3 acima. De uma maneira similar à adição de 4-fenil-1-butino (exp. 1), as reações de adição de 3-fenil-propino (exp. 2), 1-octino (exp. 3) e ciclopropil-acetileno (exp. 4), produzem os produtos de alquinilação corres-
 pondentes, com bons rendimentos e excessos enantioméricos. Enquanto que, usando alquinos com um substituinte volumoso perto de ligação tripla, tal como trimetil-silil-acetileno (exp. 6), leva a uma menor velocidade de rea-
 20 ção e seletividade enantiomérica. Perceptivelmente, a presente adição de ciclopropil-acetileno ao imino-éster 1 (exp. 4) representa um acesso novo e direto conveniente a derivados de α -aminoácidos que contêm anéis de ciclo-
 propano confinados em termos enantioméricos.

As listas que se seguem representam as condições das análises

dos produtos na Tabela 3 do Exemplo 3, isto é, 3a-3f.

2-(p-metóxi-fenil-amino)-6-fenil-3-hexinoato de etila.

O Composto 3a é obtido com 90% de rendimento usando o procedimento genérico. O valor de ee (85%) é determinado pela análise por HPLC com uma coluna quiral [Chiralcel AD, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1,0 mL/min: t_R (maior) = 11,48 min, t_R (menor) = 16,75 min]. $[\alpha]_D^{20}$ -64,7° (c 0,5, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 3H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,67-6,65 (m, 2H), 4,69 (t, 1H, *J* = 2,3 Hz), 4,27-4,24 (q, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,80-2,77 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,49-2,46 (dt, 2H, *J* = 7,3, 2,0 Hz), 1,31-1,28 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 169,5, 153,7, 140,6, 137,6, 128,7, 128,6, 126,6, 116,5, 114,9, 84,8, 75,4, 62,5, 55,9, 50,5, 34,9, 21,1, 14,3; HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₂₄NO₃ [M+1]⁺: 338,1756, encontrado: 338,1782.

2-(p-metóxi-fenil-amino)-5-fenil-3-pentinoato de etila.

O Composto 3b é obtido com um rendimento de 92% usando o procedimento genérico. O valor de ee (83%) é determinado pela análise por HPLC usando uma coluna quiral [Chiralcel AD, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1,0 mL/min: t_R (maior) = 21,49 min, t_R (menor) = 35,00 min]. $[\alpha]_D^{20}$ -38,1° (c 0,4, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,31-7,24 (m, 5H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 2H), 4,83 (t, 1H, *J* = 2,2 Hz), 4,32-4,28 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, 2.0Hz), 1,27 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 169,5, 153,6, 139,7, 136,3, 128,7, 128,1, 126,9, 116,4, 115,0, 82,9, 72,8, 62,5, 55,8, 50,5, 25,2, 14,3; HRMS (ESI): Calculado para C₂₀H₂₂NO₃ (M⁺+1): 324,1600, encontrado (M⁺+1): 324,1596.

2-(p-metóxi-fenil-amino)-3-decinoato de etila.

O Composto 3c é obtido com um rendimento de 89%, usando o procedimento genérico. O valor de ee (91%) é determinado pela análise por HPLC, usando uma coluna quiral [Chiralcel AD, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1,0 mL/min: t_R (maior) = 9,96 min, t_R (menor) = 12,63 min]. $[\alpha]_D^{20}$ -62,3° (c 0,4, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 6,79-6,77 (m, 2H), 6,70-6,68 (m, 2H), 4,70 (t, 1H, *J* = 2,3 Hz 1H), 4,29-4,24 (q, 2H, 7,3 Hz), 3,75 (s, 3H), 2,19-2,15 (dt, 2H, *J* = 7,0, 2,3 Hz), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 13H), 0,89-

0,86 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,6, 153,7, 139,3, 116,6, 114,9, 86,0, 75,0, 62,4, 55,8, 50,6, 31,5, 28,6, 28,5, 22,8, 18,9, 14,3, 14,2$; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]^+$: 318,2069, encontrado: 318,2091.

5 2-(p-metóxi-fenil-amino)-4-ciclopropil-3-butinoato de etila.

O Composto 3d é obtido com um rendimento de 92%, usando o procedimento genérico. O valor de ee (79%) é determinado pela análise por HPLC, usando uma coluna quiral [Chiralcel AD, hexano:*i*-PrOH 95:15, 1,0 mL/min: t_R (maior) = 11,08 min, t_R (menor) = 19,46 min]. $[\alpha]_D^{20} -47,4^\circ$ (c 0,7, CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,78\text{-}6,74$ (m, 2H), 6,66-6,62 (m, 2H), 4,64 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 4,26-4,21 (q, 2H, $J = 7,0$), 3,17 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,12-1,08 (m, 1H), 0,67-0,64 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,9, 153,7, 140,1, 116,4, 115,2, 88,8, 70,6, 62,6, 56,1, 50,7, 14,5, 8,8, 8,7$; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]^+$: 274,1443; encontrado: 274,1453.

15 2-(p-metóxi-fenil-amino)-5-(trimetil-silil)-3-pentinoato de etila.

O Composto 3e é obtido com um rendimento de 63%, usando o procedimento genérico. O valor de ee (77%) é determinado pela análise por HPLC, usando uma coluna quiral [Chiralcel AD, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0,7 mL/min: t_R (maior) = 18,03 min, t_R (menor) = 27,63 min]. $[\alpha]_D^{20} -36,3^\circ$ (c 0,5, CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,79\text{-}6,72$ (m, 2H), 6,68-6,66 (m, 2H), 4,71 (t, 1H, 2.5Hz), 4,28-4,24 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,74 (s, 3H), 1,46-1,45 (d, 2H, $J = 3,0$ Hz), 1,32-1,29 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,04 (s, 9H); $\delta = 169,8, 153,5, 139,6, 116,3, 114,9, 83,7, 73,9, 62,2, 55,9, 50,5, 14,3, 7,3, -1,9$; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$: 320,1682, encontrado: 320,1711.

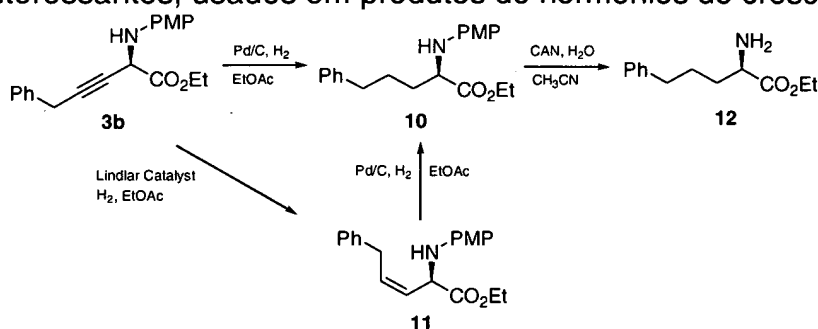
25 2-(p-metóxi-fenil-amino)-4-(trimetil-silil)-3-butinoato de etila.

O Composto 3f é obtido com um rendimento de 55%, usando o procedimento genérico. O valor de ee (48%) é determinado pela análise por HPLC, usando uma coluna quiral [Chiralcel AD, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1,0 mL/min: t_R (maior) = 6,97 min, t_R (menor) = 9,15 min]. $[\alpha]_D^{20} -98,5^\circ$ (c 0,3, CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,65\text{-}6,63$ (m, 2H), 6,55-6,53 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,15-4,11 (q, 2H, $J = 7,0$), 3,60 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ = 169,0, 153,6, 139,5, 116,4, 114,9, 100,1, 90,0, 62,5, 55,8, 51,2, 14,2, -0,1; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$: 306,1525, encontrado: 306,1529.

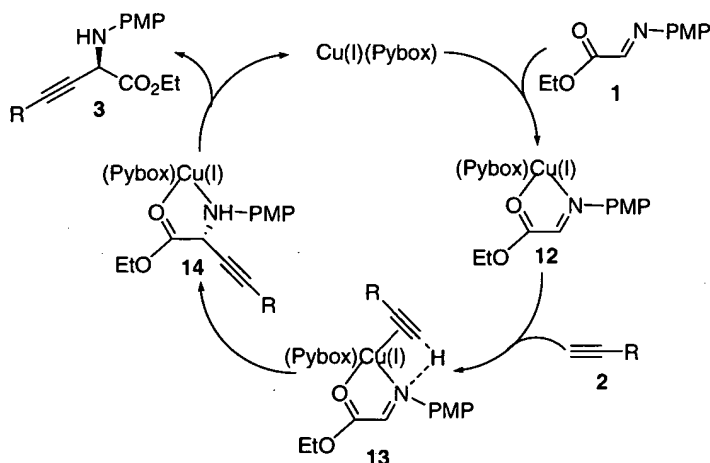
Exemplo 4 – Utilidade de α -imino-ésteres alquinilados assimétricos

- 5 Os produtos dos processos da presente invenção, isto é, os α -imino-ésteres alquinilados assimétricos, podem ser usados para sintetizar derivados de α -aminoácidos opticamente ativos. Um exemplo dista está ilustrado no Esquema 1 abaixo, que é uma modificação do produto 3b do Exemplo 3, para produzir um derivado de bis-homofenil-alanina, ou (R)-12
- 10 no Esquema 1, que é um intermediário importante de peptídeos farmacologicamente interessantes, usados em produtos de hormônios do crescimento.



Esquema 1

- O produto de alquinilação 3b é hidrogenado ao produto 10 com rendimento quantitativo. O tratamento subsequente de 10 com nitrato de cério amoniacal (CAN) produz a molécula-alvo com um rendimento de 76%. A
- 15 configuração absoluta de 3b é determinada como sendo *R* por esta transformação { $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11,7° (c 0,4, CHCl_3) para (*R*)-12; ref. 47, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +14,5° (c 0,4, CHCl_3) para se enantiômero *S*}. Além disso, a semi-redução de 3b na presença de um catalisador Lindlar produz um derivado de (*Z*)-vinil-
- 20 aminoácido 11, a um derivado de β , γ -vinil-aminoácido. A alquinilação assimétrica catalítica do α -imino-éster 1, combinada com semi-redução, produz a primeira introdução catalítica do grupo vinila em derivados de aminoácidos. A hidrogenação de 11 usando Pd/C também forneceu o intermediário 10 com rendimento quantitativo.



Esquema 2. Mecanismo Proposto para a Alquinilação de α -imino-ésteres

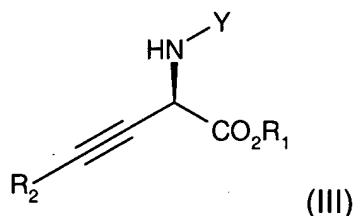
Sem se ater a uma teoria específica, um mecanismo especulado para a alquinilação catalítica de α -imino-ésteres está delineado no Esquema 2. A complexação sucessiva do substrato 1 e do alquino 2 com o centro catalítico produz o intermediário 13 que sofre transferência intramolecular do alquino para produzir o intermediário 14. A dissociação subsequente do produto 3 do 14 regenera concomitantemente o catalisador.

Assim sendo, a presente invenção fornece um método para a adição assimétrica de um alquino terminal a um α -imino-éster que resulta em bom rendimento e bons excessos enantioméricos (ee's).

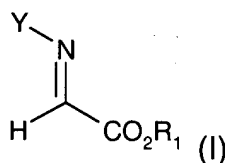
Deve-se entender que, embora a presente invenção tenha sido descrita em conjunto com a sua descrição detalhada, que a descrição precedente pretende ilustrar e não limitar o âmbito da invenção, que é definida pelo âmbito das reivindicações que se seguem. Outros aspectos, vantagens e modificações estão dentro do âmbito das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

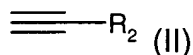
1. Método para a preparação de α -imino-ésteres alquinilados assimétricos da fórmula



em que R_1 e R_2 são independentemente alquila, cicloalquila, arila e heteroarila opcionalmente substituída, e Y é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio, método este que compreende reagir um α -imino-éster da fórmula



em que R_1 e Y têm os significados definidos para a fórmula III, com um alquino terminal da fórmula



em que R_2 tem o significado definido para a fórmula III.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dita reação é na presença de um catalisador.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a dita reação é na presença de uma quantidade catalítica de uma base amínica.

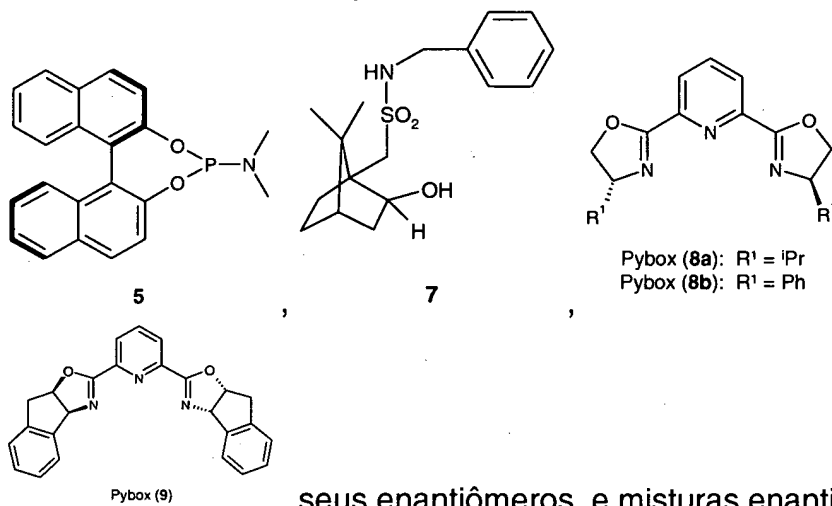
4. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a dita base amínica é PMP- N_2 .

5. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o dito catalisador compreende um metal de transição, um sal de metal de transição, ou um complexo de metal de transição.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, em que o dito complexo de metal de transição é selecionado no grupo que consiste em $CuPF_5 \cdot 4MeCN$ e $CuOTf \cdot 0.5C_6H_6$.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5, em que o dito catalisador compreende um ligante quiral.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que o dito ligante quiral é selecionado no grupo que consiste em

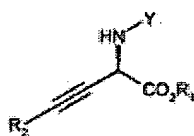


, seus enantiômeros, e misturas enantioméricas deles.

5

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que R₁ é alquila.

PI 0614078-5

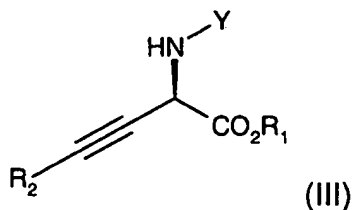


(III)

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA ALQUINILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE ALFA-IMINO-ÉSTERES".

A presente invenção refere-se a um método para a preparação de α -imino-ésteres alquinilados assimétricos da fórmula (III)



em que R_1 e R_2 são independentemente alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída, e Y é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio.