

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 86 281

REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã,
industrial e comercial, com sede em
D-6230 Frankfurt/Main 80, Alemanha

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE ÁCIDOS AMINOCARBOXÍLICOS BICÍCLICOS
E DOS RESPECTIVOS INTERMEDIÁRIOS"

INVENTORES: Derek Barton, Pierre Potier, Yolande
Hervé e Josiane Thierry

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

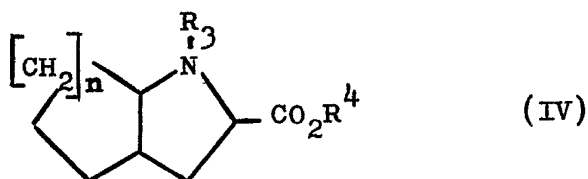
Alemanha, em 4 de Dezembro de 1986, sob o No.P 36 41 451

Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemã, inventores: Prof. Derek Barton, residente nos Estados Unidos da América, Prof. Pierre Potier, Yolande Hervé e Josiane Thierry, residentes na França), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS AMINOCARBOXÍLICOS BICICLICOS E DOS RESPECTIVOS INTERMEDIÁRIOS".

Memória descritiva

Os acilderivados do ácido octahidroindole-2-carboxílico, do ácido octahidrociclopenta [b] pirrolo-2-carboxílico ou do ácido decahidrociclohepta [b] pirrolo-2-carboxílico são conhecidos, por exemplos da EP-A-79022, EP-A-50800, EP-A-84164, EP-A-111873, EP-A-37231, patente US-4350704 ou patente US- 4 587 258. Muitos destes compostos apresentam uma notável actividade biológica. São, por exemplo, poderosos inibidores da enzima conversora da angiotensina ou distinguem-se por um elevado efeito nootrópico.

Os compostos de fórmula IV



em que

R^3 significa hidrogênio ou um grupo acilo e

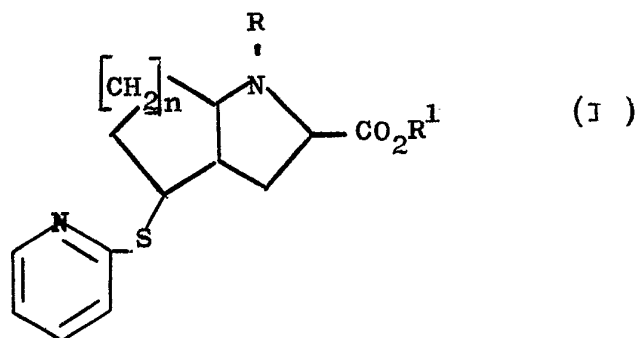
R^4 significa hidrogênio, um grupo éster ou um outro grupo protector de carboxilo,

desempenham um papel chave na síntese dos derivados acilados acima mencionados.

É muitas vezes vantajoso, que o átomo de carbono C-2 na posição 2 do sistema de anéis bicíclico destes compostos, possua uma determinada configuração absoluta, de preferência a configuração S. Por isso, na sua síntese, parte-se de preferência de produtos intermediários de fórmula IV, que já possuem esta configuração desejada em C-2.

Nos processos de preparação de compostos de fórmula IV já conhecidos era imprescindível uma separação do racemato, no caso de se querer obter compostos com uma determinada configuração em C-2.

Descobriu-se então que os derivados de ácidos tioridínicos, em especial os derivados N-hidro-2-tioridina dos ácidos asparagínicos adequadamente substituídos e de configuração desejada, se podem transformar nos compostos opticamente puros de fórmula IV, com a configuração desejada em C-2, por meio de ciclização seguida da remoção de um grupo 2-tio-2H-[1]-piridilo, sem que seja necessário em qualquer dos passos deste novo processo proceder a uma separação racêmica. Os compostos de fórmula I,



• são produtos intermediários importantes deste processo.
•
•



A invenção refere-se por isso a compostos de fórmula I, na qual

$n = 1, 2$ ou 3 ,

R significa acilo- (C_1-C_{12}) e

R^1 significa alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- (C_3-C_7) , arilalquilo- (C_7-C_{11}) ou um outro grupo protector de carboxilo, em que os átomos de hidrogénio nos átomos de carbono testa de ponte 3a e $(5+h)$ a possuem de preferência a configuração cis.

O átomo de carbono na posição 2 do sistema de anéis bicíclico pode possuir quer a configuração R quer a configuração S; preferindo-se a configuração S.

R é de preferência alcanóilo- (C_1-C_6) , aril- (C_6-C_{10}) -alcanóilo- (C_1-C_4) , aroilo- (C_6-C_{10}) , alcóxicarbonilo- (C_1-C_6) ou arilalquilo- (C_7-C_{11}) , mas em especial alcanóilo- (C_1-C_4) , como acetilo ou propionilo, ou benzoilo ou benzoilo substituído.

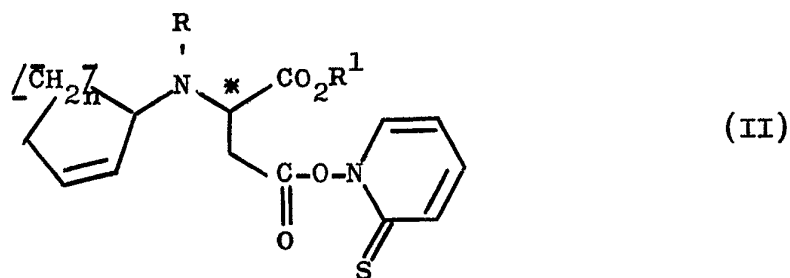
Além disso o grupo R pode ser, caso não esteja ainda contemplado pelas definições anteriores, um grupo amino-protector usual em química de peptídeos, do tipo uretano (vide por exemplo Hubbuch, Kontakte Merck 3/79, 14-22). Grupos protectores do tipo uretano são por exemplo Pyoc, Fmoc, Teboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, $Z(NO_2)$, $Z(Hal_n)$, Dobz, Iboc, Adpoc, Mboc e 1,4-dimetilpiridilóxicarbonilo.

R^1 é de preferência alquilo- (C_1-C_4) , como por exemplo metilo, etilo ou terc-butilo, ou arilalquilo- (C_7-C_{11}) , como por exemplo benzilo.

Além disso, o grupo R^1 pode ser, caso não esteja ainda contemplado pelas definições anteriores, um grupo protector de carboxilo usual na química de peptídeos (vide por exemplo o artigo de Hubbuch anteriormente mencionado), grupos protectores de carboxilo, por exemplo os grupos alquilo ou benzilo já mencionados. São ainda apropriados grupos benzilo modificados, como p-nitrobenzilo, p-metoxibenzilo, p-bromobenzilo, p-clorobenzilo e grupos como 4-picolilo ou benzoilmetilo. Por

alquilo entende-se, no que se referiu atrás e no que se referirá a seguir, grupos alquilo lineares ou ramificados. O mesmo se aplica aos grupos deles derivados como por exemplo alcanóilo ou arilalquilo. Um grupo alquilo de cadeia pequena tem, de preferência, até 6 átomos de carbono. Arilo-(C₆-C₁₀) é por exemplo, fenilo ou naftilo; de preferência fenilo. O mesmo se aplica para os grupos deles derivados, como por exemplo aroilo e arilalquilo.

A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação de compostos de fórmula I, que se caracteriza por se descarboxilar por via radicalar um composto de fórmula II



na qual,

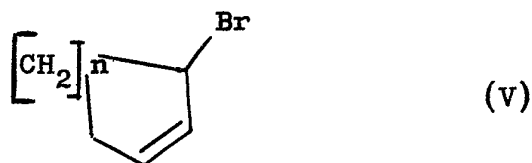
n, R e R¹ se definem como anteriormente.

A descarboxilação radicalar pode efectuar-se por exemplo por aquecimento a 40-190°C, de preferência a 80-130°C, num solvente apropriado ou ainda sem solvente, conforme o caso na presença de um iniciador de radicais. Como solventes referem-se em particular solventes apróticos como benzeno, tolueno ou xileno. Iniciadores apropriados são por exemplo peróxidos orgânicos como peróxido de ter-butilo, azoacetoneitrilo substituído.

Além disso, a descarboxilação radicalar pode efectuar-se por via fotolítica ou radiolítica num solvente aprótico dipolar apropriado, entre -20°C e a temperatura de ebulição da mistura reaccional, de preferência entre 10 e 50°C. Prefere-

-se a descarboxilação fotolítica. Solventes apróticos dipolares apropriados são, por exemplo, éteres como éter dietílico, tetra hidrofurano e dioxano.

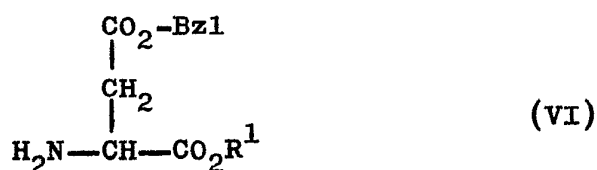
Preparam-se os compostos de fórmula II, a partir de brometos de cicloalcenile de fórmula V,



na qual

é igual a 1,2 ou 3.

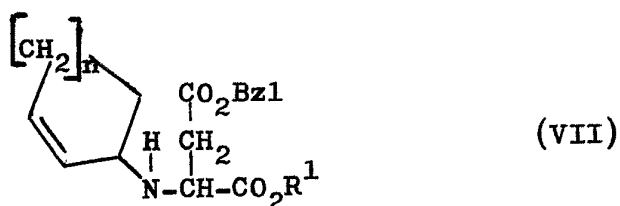
Estes fazem-se reagir com derivados do ácido asparagínico de fórmula VI,



na qual

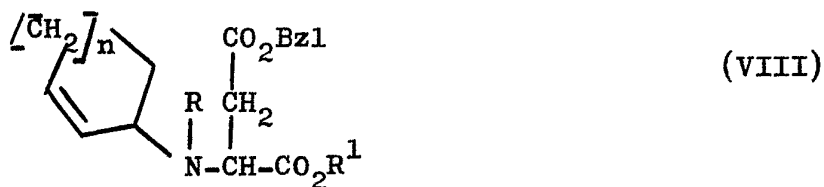
R^1 se define como anteriormente, de preferência significa alquilo- (C_1-C_6) como ter-butilo e que, de preferência, possuem a configuração-L,

na presença de uma base como K_2CO_3 , num solvente aprótico dipolar como acetonitrilo, entre $0^\circ C$ e a temperatura de ebulição da mistura reaccional, de preferência à temperatura ambiente, para se obter compostos de fórmula VII, em que n e R^1 se definem como anteriormente.



Procede-se à acilação destes, para se obter

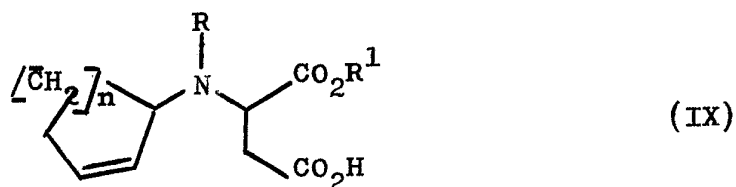
compostos de fórmula VIII



em que

n, R e R¹ se definem como anteriormente. É conveniente efectuar a acilação, de preferência na presença de uma base, num solvente aprótico dipolar como acetona, entre -20°C e o ponto de ebulição da mistura reaccional, de preferência à temperatura ambiente. Como agentes de acilação referem-se por exemplo os cloretos de fórmula RCl ou os anidridos de fórmula R₂O. Bases apropriadas são aminas terciárias como trietilamina e bases inorgânicas como K₂CO₃.

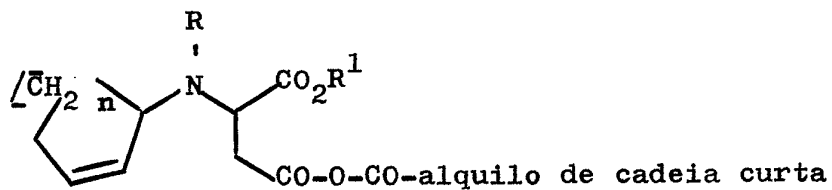
A saponificação do diéster VII com bases, de preferência com NaOH em DMF, à temperatura ambiente, leva à formação do composto de fórmula IX



na qual

n, R e R¹ se definem como anteriormente.

Estes podem ser activados a -30 a 0°C, num solvente aprótico dipolar como tetrahydrofurano, por adição de um éster alquílico de cadeia curta do ácido clorofórmico, de preferência de éster isobutílico do ácido clorofórmico e de uma base como N-metilmorfolina, formando-se compostos intermediários de fórmula IX

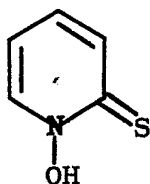


na qual

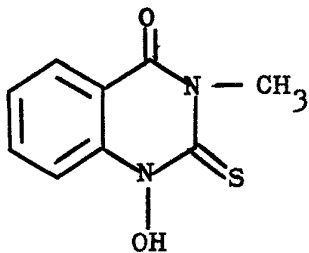
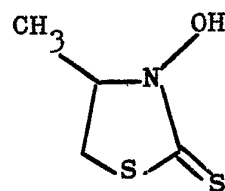
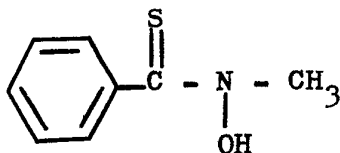
n, R e R¹ possuem os significados acima mencionados.

Mantendo a temperatura constante, adiciona-se então o sal alcalino, de preferência o sal de sódio, de ácidos tiohidroxâmicos, de preferência da N-hidroxi-2H-piridina-2-tiona, formando-se o composto de fórmula II.

Para além da N-hidroxi-2H-piridina-2-tiona

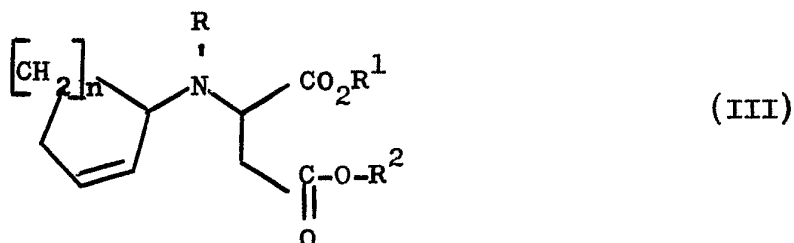


são, por exemplo, ainda apropriados, os ácidos tiohidroxâmicos seguintes:



A invenção refere-se ainda a compostos de

fórmula III



na qual

n, R e R¹ se definem como anteriormente e

R² representa em especial 2-tioxo-2H-[1]piridilo ou alcooxicarbonilo-(C₂-C₆),

que são produtos intermediários do processo acima referido.

A invenção refere-se além disso à utilização de compostos de fórmula I num processo para a preparação de um composto de fórmula IV, na qual

R³ significa hidrogénio ou se define como R e

R⁴ significa hidrogénio ou se define como R¹,

tratando-se um composto de fórmula I com níquel-Raney num solvente apropriado, de preferência um álcool de cadeia pequena, água ou dioxano, em que se procede em seguida à substituição por hidrogénio, conforme o caso, de um ou dois dos grupos R³ e/ou R⁴, que não signifiquem hidrogénio, por meio de ácidos ou bases e/ou por via hidrogenolítica e em que se transforma, conforme o caso, um composto de fórmula IV por esterificação ou transesterificação num éster de fórmula IV, em que R⁴ se define como R. Os substituintes brome em R = aroilo são substituídos por hidrogénio, nesse caso. Por um álcool de cadeia pequena entendem-se alcoois alifáticos com 1 a 4 átomos de carbono, preferindo-se o etanol. A reacção efectua-se de preferência entre -20°C e a temperatura de ebulição da mistura reaccional, em particular entre 10 e 40°C. Para além do níquel Raney podem também empregar-se agentes de dessulfurização, como por exemplo boreto de níquel.

Os exemplos seguintes destinam-se a ilus-

trar a invenção sem contudo a limitarem.

Exemplo 1

Éster (β -benzílico)- α -ter-butílico do ácido N-(2-ciclohexeno-
-1-il)-L-asparagínico

Num balão de 250 ml com 4,324 g (15,5 mMol) de éster (β -benzílico)- α -ter-butílico do ácido L-asparagínico e 6,417 g (46,5 mMol) de carbonato de potássio em 65 ml de acetonitrilo anidro, coloca-se uma solução de 3,22 g (20 mMol) de 3-bromociclohexeno em 20 ml de acetonitrilo. Agita-se vigorosamente a mistura, à temperatura ambiente, durante 48 horas. Filtra-se o K_2CO_3 e lava-se abundantemente com acetonitrilo. Evapora-se o solvente sob pressão reduzida e purifica-se a amina sobre sílica gel (eluente: éter dietílico (hexano 1:1)).

Rendimento: 5,02 g (89% do teórico) de um óleo levemente amarelado.

R.T.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 5,1° (c=1, metanol)

IV: ν = 3320; 1735; 1500; 1455 cm^{-1}

1H -NMR: δ [ppm] =

1,49 (9H, s, OtBu); 1,24 - 2,12 (7H, m, $-(CH_2)_3-$ + NH)
3,12 (1H, m, $-CH-NH-$); 2,63 (2H, d, $J=6Hz$, $-CH_2-COObz1$);
3,62 (1H, t, $J=6Hz$, $-CH$ t); 5,09 (2H, s, $-CH_2-Ph$);
5,6 (2H, m, $-CH=CH-$); 7,28 (5H, s, Ph).

Análise elementar ($C_{21}H_{29}NO_4$: 359):

Calculado: % C 70,17 H 8,13 O 17,80

Encontrado: % C 69,99 H 7,99 O 17,86

Espectro de massa: m/Z: 360 ($M^+ + 1$) 259 ($M^+ - COOtBu$).

(R.T. na rotação óptica significa "Temperatura ambiente").

Exemplo 2

Éster (β-benzílico)-α-ter-butílico do ácido N-acetil-N-(2-ciclohexeno-1-il)-L-asparagínico

Dissolvem-se 1,1 g (3,06 mMol) da amina do exemplo 1 em 12 ml de acetona e adicionam-se 1,1 g (3,06 mMol) de carbonato de potássio. Acrescentam-se então 0,43 ml de cloro de acetilo (2 equivalentes) dissolvidos em 3 ml de éter e agita-se vigorosamente a mistura durante 2 dias, à temperatura ambiente. Filtra-se o carbonato, lava-se abundantemente com acetona e evapora-se o solvente sob pressão reduzida. Purifica-se a amina polar numa coluna de sílica gel (eluente: éter dietílico/hexano 1:1 e depois 2:1).

Rendimento: 1,19 g (97% do teórico) de um óleo incolor.

$$[\alpha]_D^{R.T.} = -44,4^{\circ} (c=1, \text{ metanol})$$

$$IV: \quad \nu = 1740; 1730; 1675; 1650; 1500 \text{ cm}^{-1}$$

$$^1\text{H-NMR: } \delta [\text{ppm}] =$$

1,41 (9H, s, OtBu); 1,85 (6H, m)
2,06 (3H, s, COCH₃); 3,62 (2H, m, -CH₂-COObzl);
4,19 (1H, dd, J₁=9Hz, J₂=3Hz, CH₂)
4,35 (1H, m, -CH-N); 5,1 (2H, s, -CH₂-Ph);
5,82 (2H, m, -CH=CH-); 7,3 (5H, s, -Ph).

Análise elementar (C₂₃H₃₁O₅N: 401)

Calculado : % C 68,80 H 7,78 O 19,93

encontrado: % C 68,71 H 7,85 O 19,95

espectro de massa

m/z = 401 (M⁺); 358 (M⁺ - COCH₃)

Exemplo 3

Éster α -ter-butílico do ácido N-acetil-N-(2-ciclohexeno-1-il)-L-asparagínico

Dissolvem-se 1,3 g (3,24 mMol) da amida do exemplo 2, em 5 ml de DMF e saponifica-se com 2 ml (1,2 equivalente) de uma solução de hidróxido de sódio 2N, durante 2 dias e meio, à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente e dissolve-se o resíduo em 2 ml de água. Deve verificar-se se o valor de pH é alcalino. Lava-se a fase aquosa com éter para remover o álcool benzílico e acidifica-se com ácido cítrico a um valor de pH de 4. Extrai-se então com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com uma solução aquosa saturada de NaCl, seca-se esta sobre Na_2SO_4 , filtra-se e evapora-se num evaporador rotativo. O ácido assim obtido purifica-se numa coluna de sílica gel (40 g de SiO_2 de 60-200 μm ; eluente CH_2Cl_2 /metanol 98:2).

Rendimento: 910 mg (90% do teórico) de uma espuma.

$$[\alpha]_D^{R.T.} = -108,9^\circ (\text{c}=1,94; \text{metanol})$$

$$\text{IV: } \nu = 3350; 1740; 1700 \text{ cm}^{-1}$$

$$^1\text{H-NMR: } \delta [\text{ppm}] =$$

1,42 (9H, s, OtBu); 1,92 (6H, m);
2,12 (3H, s, $-\text{COCH}_3$); 3,56 (2H, m, $-\text{CH}_2-$);
4,16 (1H, dd, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, $-\text{CH}_2$);
4,35 (1H, m, $-\text{CH}-\text{N}-$); 5,51-5,86 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$)

espectro de massa

$$m/z: 311 (M^+); 212 (M^+ - \text{COOtBu}); 268 (M^+ - 43)$$

Exemplo 4

Éster (β -benzílico)- α -ter-butílico do ácido N-(p-bromoben-
zoil)-N-(2-ciclohexeno-1-il)-L-asparagínico

Mistura-se uma suspensão de 3,86 g (28 mMol) de carbonato de potássio em 32 ml de acetona com 2,5 g (6,9 mMol) de éster (β -benzílico)- α -ter-butílico do ácido L-asparagínico e adiciona-se uma solução de 2,26 g (10,3 mMol) de cloreto do ácido p-bromobenzóico em 10 ml de éter. Agita-se então vigorosamente a mistura reaccional durante 2 dias, à temperatura ambiente, filtra-se o carbonato, lava-se abundantemente com acetona e evapora-se o solvente a pressão reduzida. Purifica-se o óleo residual numa coluna de sílica gel (eluente: éter dietílico/hexano 1:3).

Rendimento: 3,046 g (81% do teórico), p. de fusão 100-101°C (de éter dietílico/hexano).

R.T.

$[\alpha]_D^{25} = -49,8^\circ$ (c = 1,8; metanol)

IV (Nujol): $\nu = 1730; 1635; 1590; 1420 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ [ppm] =

1,45 (9H, s, OtBu); 1,32-2,15 (6H, m, $-\text{CH}_2-$); $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$
2,47 (1H, dt, $J_1=3\text{Hz}; J_2=12\text{Hz}; -\text{CH}_2-$);
3,73 (1H, m, 1H von, CH_2); 4,23 (2H, m, $-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}$);
5,13 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 5,7 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$);
7,28 (9H, m, Ar).

Análise elementar ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_5 \text{ Br} : 542$)

Calculado : % C 61,99 H 5,94 N 2,59 O 14,74

encontrado : % C 61,87 H 5,78 N 2,46 O 14,47

Exemplo 5

Éster α -ter-butílico do ácido N-(p-bromobenzoil)-N-(2-ciclohexeno-1-il)-L-asparagínico

Saponifica-se 1 g (1,8 mMol) da amida do exemplo 4, por adição de 2 ml (1,1 equivalente) de hidróxido de sódio 1N, agita-se a mistura durante 1 dia, à temperatura ambiente, e evapora-se depois o dioxano. Lava-se a fase aquosa com éter, ajusta-se o valor de pH a 4 com ácido cítrico sólido e extrai-se depois com acetato de etilo.

O ácido assim obtido purifica-se numa coluna de sílica gel (30 g de SiO_2 de 70-200 μm ; eluente: CH_2Cl_2 /metanol, 98:2).

Rendimento: 685 mg (84% do teórico) de uma espuma.

IV: $\nu = 3450; 1730; 1680; 1585 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] =

1,47 (9H, s, OtBu); 1,3-2,62 (6H, m);

3,65 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$); 4,22 (2H, m, $-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}-$);

5,84 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 7,16 (2H, d, $J=8\text{Hz}$);

7,47 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, Ar); 8,1 (1H, s, $-\text{COOH}$).

A microanálise efectuou-se com o sal de di ciclohexilamina, determinando-se também o ponto de fusão e o poder rotatório do mesmo.

Análise elementar: ($\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5$ Br : 633)

Calculado : % C 62,55 H 7,79 N 4,42 O 12,62

encontrado : % C 62,32 H 7,68 N 4,25 O 12,47

$[\alpha]_D^{R.T.} = -9,1^\circ$ (c=0,76; metanol)

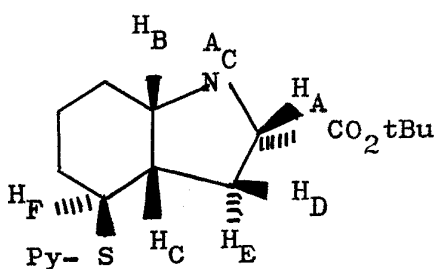
P.f.: 156-157°C [de acetato de etilo/éter de petróleo].

Exemplo 6

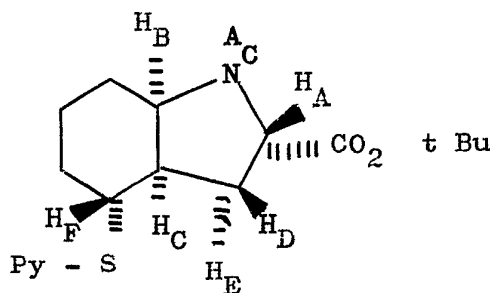
Éster ter-butílico do ácido 1-acetil-4-(2'-piridil)-mercaptoper-hidroindolo-2-L-carboxílico

Mistura-se uma solução de 777 mg (2,5 mMol) do ácido do exemplo 3 em 13 ml de THF, sob agitação em atmosfera de argon a -15°C , com 0,28 ml (2,5 mMol) de N-metilmorfolina e 0,36 ml (2,5 mMol) de éster isobutílico do ácido clorofórmico. Após de cinco minutos de tempo de activação adicionam-se 484 mg (1,3 equivalente) do sal de sódio de N-hidroxi-2H-piridino-2-tiona e agita-se a mistura durante 1,5 hora a -15°C , sob argon e ao abrigo da luz. Dilui-se então com 20 ml de THF e deixa-se em repouso durante 2 horas à temperatura ambiente. Evapora-se o THF sob pressão reduzida e purifica-se o resíduo sobre sílica gel (eluente: éter dietílico/hexano 2:1, 3:1 e 4:1; assim que o primeiro diastereómero estiver separado deve utilizar-se apenas éter dietílico como eluente).

Balanço:	Diastereómero 1	263 mg
	Mistura dos diastereómeros 1 e 2	160 mg
	<u>Diastereómero 2</u>	<u>151 mg</u>
	Rendimento total	574 mg (56% do teórico)



diastereómero 1



diastereómero 2

(Py = 2'-piridilo; Ac = acetilo; tBu = ter-nutilo)



Separaram-se os 160 mg da mistura de diastereómeros anterior por meio de cromatografia em camada fina preparativa (SiO_2 ; eluente: éter dietílico/hexano 1:1), obtendo-se mais 17 mg do diastereómero 1 e 125 mg do diastereómero 2.

Diastereómero 1

R.T.

Óleo levemente amarelado; $[\alpha]_D^{25} = -67,9^\circ$ ($c=0,6$; Metanol)

IV: $\nu = 1740; 1720; 1640; 1585; 1560 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ [ppm] =

1,53 (9H, s, OtBu); 2,18 (3H, s, $-\text{COCH}_3$);

1,43-2,35 (7H, m, $-\text{CH}_2-$); 2,5 (1H, m, H_D ou H_E ,

2,72 (1H, m, H_C); 4,15 (1H, m, H_B); 4,45 (1H, t, $J=10\text{Hz}$, H_F);

4,58 (1H, m, H_A); 7,23-7,93 (3H, m, $-\text{S-Py}$);

8,8 (1H, m, $-\text{S-Py}$)

espectro de massa

$m/z = 376 (\text{M}^+)$, $320 (\text{M}^+ - \text{C})$, $276 (\text{M}^+ - \text{COOtBu})$
 $265 (\text{M}^+ - \text{S-Py})$

Diastereómero 2:

P.F.: $163-165^\circ\text{C}$ [de éter dietílico/hexano];

R.T.

$[\alpha]_D^{25} = +19,3^\circ$ ($c=0,7$; Metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ [ppm] =

1,5 (9H, s, OtBu); 2,12 (3H, s, $-\text{COCH}_3$);

1,16-2,29 (7H, m); 2,39 (1H, m, H_D ou H_E),

2,63 (1H, m, H_C); 3,97 (1H, m, H_B);

4,26 (1H, t, $J=9\text{Hz}$, H_F); 4,36 (1H, m, H_A);

6,88-7,58 (3H, m, S-Py); 8,38 (1H, m).

IV: $\nu = 1740; 1720; 1640; 1585; 1560 \text{ cm}^{-1}$

espectro de massa:

$m/z = 376 (M^+)$, $320 (M^+ - \text{Br})$, $276 (M^+ - \text{COOtBu})$,
 $265 (M^+ - \text{S-Py})$

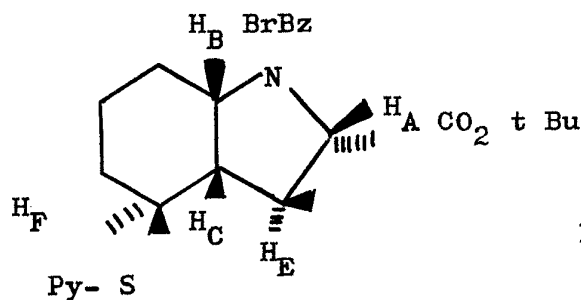
Exemplo 7

Éster ter-butílico do ácido 1-(p-bromobenzoil)-4-[(2'-piridil)-
-mercapto]-perhidroindolo-2-L-carboxílico

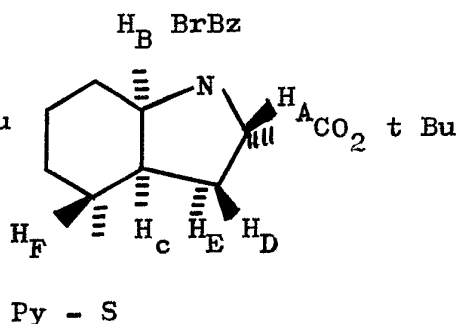
Partindo de 600 mg (1,3 mMol) do ácido do exemplo 5, preparou-se o composto do título de modo análogo ao do exemplo 6.

A separação por cromatografia em coluna (SiO_2 , eluente: éter dietílico/hexano 1:2, depois 1:1) levou a uma separação dos diastereómeros.

Balanço:	Diastereómero 1'	205 mg
	Mistura dos diastereómeros 1' e 2'	135 mg
	<u>Diastereómero 2'</u>	<u>125 mg</u>
	Rendimento total	465 mg (69% do teórico)



diastereómero 1'



diastereómero 2'

Diastereómero 1':

P.f.: 164-165°C [de etanol];

$[\alpha]_D = -170,0^\circ$ (c=1,09; metanol)

IV: = 1740; 1640; 1600; 1580; 1560; 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ [ppm] =

1,48 (9H, m); 1,1-2,33 (7H, m, $-\text{CH}_2$);

2,48 (2H, m, $\text{H}_C + \text{H}_D$ ou (H_E)); 3,76 (1H, m, H_B);

4,31 (1H, m, H_F); 4,45 (1H, m, H_A);

6,86-7,68 (8H, Ar); 8,36 (1H, m).

Análise elementar ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ Br : 517)

Calculado : % C 58,01 H 5,64 N 5,44 O 9,27

encontrado : % C 57,88 H 5,48 N 5,49 O 9,08

diastereómero 2':

espuma; $[\alpha]_D^{\text{R.T.}} = +63,9^\circ$ (c=0,8; metanol)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ [ppm] =

1,44 (9H, s, $-\text{OtBu}$); 0,8-1,91 (6H, m, $-(\text{CH}_2)_3-$);

2,09 (1H, dd, $J_{EA}=0$, $J_{ED}=13\text{Hz}$, $J_{EC}=7\text{Hz}$, H_E);

2,36 (1H, dt, $J_{DE}=J_{DC}=13\text{Hz}$, $J_{DA}=10\text{Hz}$, HD);

2,83 (1H, m, H_C); 4,03 (1H, m, H_B);

4,27 (1H, m, H_F); 4,6 (1H, d, $J_{DA}=10\text{Hz}$, H_A);

6,90-7,68 (7H, m); 8,32 (1H, m).

espectro de massa:

m/z: 515, 517, 518 (M^+), 461 ($\text{M}^+ - \text{<}$)

317 ($\text{M}^+ - \text{COOtBu}$), 406 ($\text{M}^+ - \text{S-Py}$).



Exemplo 8

Éster ter-butílico do ácido cis, exo-N-benzoilperhidroindolo-2-L-carboxílico

Dissolvem-se 150 mg (0,29 mMol) do diastereómero 1' do exemplo 7 em 2 ml de etanol absoluto e reduz-se à temperatura ambiente, durante a noite, com níquel-Raney (® Pro-labo, 50% em água). Filtra-se em seguida, lava-se abundantemente o catalisador com uma mistura de etanol-água e evapora-se o solvente num evaporador rotativo.

Rendimento: 100 mg de produto bruto

Exemplo 9

Ácido cis, exo-N-benzoilperhidroindolo-2-L-carboxílico

Hidrolisa-se o produto bruto do exemplo 8 numa mistura de 0,2 ml do ácido trifluoroacético e 0,2 ml de CH_2Cl_2 , durante uma hora à temperatura ambiente. Concentra-se em seguida e lava-se o resíduo oleoso (87 mg) com pentano.

Exemplo 10

Éster etílico do ácido cis, exo-N-benzoilperhidroindolo-2-L-carboxílico

Dissolve-se o ácido do exemplo 9 em 1,2 ml de DMF e neutraliza-se com 52 mg (0,6 mMol) de NaHCO_3 . Adiciona-se então uma solução de 0,1 ml (1,25 mMol) de brometo de etilo em 1,2 ml de DMF e agita-se durante 24 horas à temperatura ambiente. Evapora-se a DMF sob pressão reduzida e toma-se o resíduo em 1,5 ml de uma solução aquosa de ácido cítrico a 10%. Extrai-se o composto do título com acetato de etilo e purifica-se depois por cromatografia (placa preparativa, SiO_2 ; eluente: éter dietílico/hexano 1:1).

Rendimento: 57 mg (65% do teórico) de um óleo incolor;

• $[\alpha]_D = -41,1^\circ$ ($c=0,48$, metanol).
•
•

IV: $\nu = 1750; 1640; 1600; 1570 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ [ppm] =

1,30 (3H, m, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,85-1,94 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$);
2,07 (1H, dt, $J_{\text{ED}}=J_{\text{EC}}=13\text{Hz}$, $J_{\text{EA}}=8\text{Hz}$, H_E);
2,23 (1H, m, H_D); 2,38 (1H, m, H_C);
3,57 (1H, m, H_B); 4,24 (2H, m, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);
4,62 (1H, dd, $J_{\text{AE}}=8\text{Hz}$, $J_{\text{AD}}=6\text{Hz}$, H_A);
7,31 (2,5H, Ar); 5,87 (2,5 H, Ar).

[Numeração dos átomos de hidrogénio como nos diastereómeros
1' e 2']

espectro de massa:

$m/z = 301 (\text{M}^+)$, $237 (\text{M}^+-\text{COOEt})$, $196 (\text{M}^+-\text{CO-Ph})$.

Exemplo 11

Éster etílico do ácido *cis*, endo-N-benzoilperhidroindolo-2-L-
-carboxílico

Procede-se como anteriormente se indicou
nos exemplos 8 a 10 utilizando 120 mg (0,23 mMol) do diastereóme
ro 2' do exemplo 7.

Rendimento: 46 mg (66% do teórico) de cristais brancos;

P.f.: $111-112^\circ \text{C}$ [de éter dietílico/pentano];

$[\alpha]_\text{D}^{\text{R.T.}} = -91,9^\circ$ ($c=0,47$; metanol)

IV: $\nu = 1750; 1640; 1600; 1570 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ [ppm] =

1,3 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3-); 0,83-1,78 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$);
1,87 (1H, dd, $J_{\text{EA}}=0$, $J_{\text{EB}}=13\text{Hz}$, $J_{\text{EC}}=6,5\text{Hz}$, H_E);
2,23 (1H, dt, $J_{\text{DA}}=10\text{Hz}$, $J_{\text{DE}}=J_{\text{DC}}=13\text{Hz}$, H_D);
2,67 (1H, m, H_C); 3,26 (1H, m, H_B);
4,22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);
4,69 (1H, d, $J_{\text{AD}}=10\text{Hz}$, H_A);
7,37 (2,5H, m, Ar); 7,48 (2,5H, m, Ar).

[Numeração dos átomos de hidrogénio como nos diastereómeros
1' e 2']

espectro de massa:

m/z = 301 (M^+), 237 ($M^+ - COC_2H_5$),
196 ($M^+ - C_6H_5$).

Exemplo 12

Éster ter-butílico do ácido cis, eox-N-acetilperhidroindolo-2-
-L-carboxílico

Dissolvem-se 150 mg (0,4 mmol) do diastereómero 1 do exemplo 6 em 3 ml de etanol e reduz-se com níquel-Raney, durante a noite, com agitação à temperatura ambiente. Remove-se o níquel por filtração, lava-se com uma mistura de água-etanol e concentra-se em vácuo.

Rendimento bruto: 130 mg

Exemplo 13

Cloridrato do ácido cis, exo-perhidroindolo-2-L-carboxílico

Aquece-se a refluxo o produto bruto do exemplo 12 com 4 ml de ácido clorídrico 6N, durante uma hora. Após concentrar em vácuo obtém-se o cloridrato na forma de um óleo.

Exemplo 14

Cloridrato do éster etílico do ácido cis, eox-perhidroindolo-2-
-L-carboxílico

Numa solução do cloridrato do exemplo 13 em 3 ml de etanol absoluto faz-se passar uma corrente de cloreto de hidrogénio, durante 5 minutos à temperatura ambiente e a 0°C durante 10 minutos. Após evaporar o etanol obtém-se como resíduo o cloridrato do éster etílico (100 mg).

Exemplo 15

Éster etílico do ácido *cis*, *exo*-N-(*p*-bromobenzoil)-perhidroindo- lo-2-L-carboxílico

Dissolve-se o cloridrato de éster do exemplo 14 numa mistura de 3 ml de THF e 1 ml de CH_2Cl_2 e adiciona-se, a 0°C , 0,07 ml (0,5 mMol) de trietilamina. Adiciona-se então sucessivamente, a 0°C , 151 mg (0,75 mMol) de ácido *p*-bromobenzóico, 115 mg (0,75 mMol) de hidroxibenzotriazole e 155 mg (0,75 mMol) de diciclohexilcarbodiimida e agita-se vigorosamente a mistura durante 24 horas à temperatura ambiente. Remove-se a diciclohexilureia por filtração, lava-se com THF e evapora-se o solvente.

Dissolve-se o resíduo em 5 ml de acetato de etilo, lava-se a fase orgânica sucessivamente com uma solução aquosa de NaHCO_3 0,1 N, água, uma solução de ácido clorídrico 0,5 N, de novo com água e uma solução aquosa concentrada de NaCl. Seca-se então com Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se em vácuo. O derivado assim obtido purifica-se então por cromatografia em camada fina preparativa (SiO_2 ; eluente: éter dietílico/hexano 1:1).
Rendimento: 62 mg (41% do teórico) de um óleo incolor;

$$[\alpha]_D^{R.T.} = -39,1^\circ \quad (c=0,6; \text{etanol}).$$

$$\text{IV: } \nu = 1745; 1635; 1595; 1490 \text{ cm}^{-1}.$$

$$^1\text{H-NMR (200 MHz): } \delta[\text{ppm}] =$$

1,3 (3H, m, CH_3); 0,83-1,95 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4-$);
2,17 (1H, m, H_E); 2,37 (1H, dt, $J_{DC}=J_{DA}=8\text{Hz}$, $J_{DE}=16\text{Hz}$, H_D)
2,71 (1H, m, H_C); 3,6 (1H, m, H_B);
4,27 (2H, m, $-\text{COOCH}_2-\text{CH}_3$); 4,67 (1H, m, H_A);
7,37 (2H, d, $J=9\text{Hz}$); 7,6 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

[Numeração dos átomos de hidrogénio como nos diastereómeros
1 e 2]

espectro de massa:

$m/z = 320 (\text{M}^+)$, $307 (\text{M}^+-\text{COOEt})$, $196 (\text{M}^+-\text{COAr})$.

Exemplo 16

Éster etílico do ácido cis, endo-N-(p-bromobenzoil)-perhidroindolo-2-L-carboxílico

A partir de 120 mg (0,32 mMol) do diastereómero 2 do exemplo 6, de modo análogo ao dos exemplos 12 a 15, obtiveram-se 55 mg (45% do teórico) do composto do título, na forma de um óleo.

$[\alpha]_D^{R.T.} = -54,4^\circ$ (c=1,1; etanol).

IV: $\nu = 1745; 1635; 1595; 1495 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ [ppm]

1,32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$); 0,83-1,8 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4-$);
1,88 (1H, dd, $J_{ED}=13\text{Hz}$, $J_{EC}=6,5\text{Hz}$, H_E);
2,37 (1H, dt, $J_{DE}=J_{DC}=13\text{Hz}$; $J_{DA}=9\text{Hz}$, H_D); 2,6 (1H, m, H_C);
3,87 (1H, ddd ($J_{BH1}=16\text{Hz}$, $J_{BH2}=10,5\text{Hz}$, $J_{BC}=5\text{Hz}$) H_B);
4,2 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);
4,68 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H_A); 7,38 (2H, d, $J=9\text{Hz}$);
7,55 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

[Numeração dos átomos de hidrogénio como nos diastereómeros 1 e 2]

espectro de massa:

$m/z = 380 (\text{M}^+)$, $307 (\text{M}^+ - \text{COOEt})$, $196 (\text{M}^+ - \text{COAr})$.

Exemplo 17

Éster ter-butílico do ácido cis, exo-N-benzoilperhidroindolo-2-L-carboxílico

Obtém-se o composto do título a partir do diastereómero 1' do exemplo 7, por tratamento com níquel-Raney em etanol. A purificação efectua-se por cromatografia em camada fina preparativa (SiO_2 ; eluente: éter dietílico/hexano 1:1).

P.f.: 114-115° C [de etanol];

$[\alpha]_D^{R.T.} = -44,2^\circ$ (c=0,9; metanol).

IV: $\nu = 1740; 1640; 1600; 1420 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz): δ [ppm] =

1,58 (9H, m, OtBu); 0,96-1,96 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$);

2,18 (2H, m, H_D, H_E); 2,43 (1H, m, H_C);

3,73 (1H, m, H_G); 4,7 (1H, m, H_A);

7,7 (5H, m, Ar).

[Numeração dos átomos de hidrogénio como nos diastereómeros
1' e 2']

espectro de massa

m/z = 329 (M^+), 229 ($\text{M}^+ - \text{COOtBu}$), 224 ($\text{M}^+ - \text{CO-Ph}$).

Exemplo 18

Éster ter-butílico do ácido cis, endo-N-benzoilperhidroindolo-
-2-L-carboxílico

Obtém-se o composto do título a partir do diastereómero 2' do exemplo 7, por tratamento com níquel-Raney em etanol. A purificação efectua-se por cromatografia em camada fina preparativa (SiO_2 ; eluente: éter dietílico/hexano 1:1).

P.f.: 111-112° C [de etanol];

$[\alpha]_D^{R.T.} = -96,6^\circ$ (c=1,05; metanol).

IV: $\nu = 1740; 1640; 1600; 1420 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ [ppm] =

1,5 (9H, s, OtBu); 0,82-1,7 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$);

1,84 (1H, dd, $J_{EA}=0$, $J_{ED}=13\text{Hz}$, $J_{EC}=6,5\text{Hz}$, H_E);

2,31 (1H, dt, $J_{DA}=10\text{Hz}$, $J_{DE}=J_{DC}=13\text{Hz}$, H_D);

2,67 (1H, m, H_C); 3,86 (1H, m, H_B);

4,56 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_A); 7,42 (5H, m, Ar).

[Numeração dos átomos de hidrogênio como nos diastereómeros
1' e 2']

Análise elementar ($C_{20}H_{27}NO_3$):

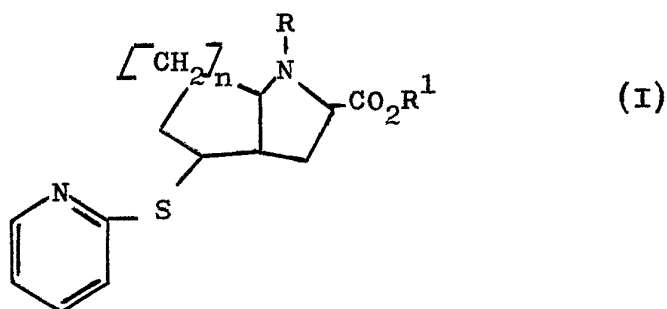
Calculado : % C 72,91 H 8,26 O 14,57

encontrado : % C 72,83 H 8,38 O 14,81

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto
de fórmula I

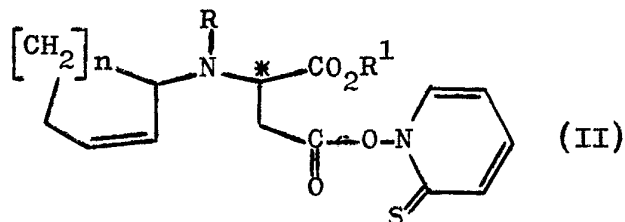


na qual

$n = 1, 2$ ou 3 ,

R significa acilo- (C_1-C_{17}) e

R^1 significa alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- (C_3-C_7) , arilalquilo- (C_7-C_{11}) ou um outro grupo protector de carboxilo, caracterizado por se descarboxilar por via radicalar um composto de fórmula II



na qual

n , R e R^1 se definem como anteriormente.

- 2ª -

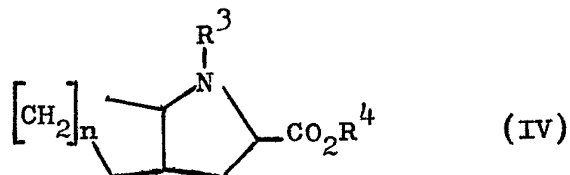
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula I na qual os átomos de hidrogénio ligados aos carbonos testa de ponte 3a e $(5+n)a$ possuem a configuração cis.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se obter um composto de fórmula I na qual o átomo de carbono na posição 2 possui a configuração S.

- 4ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula IV



na qual

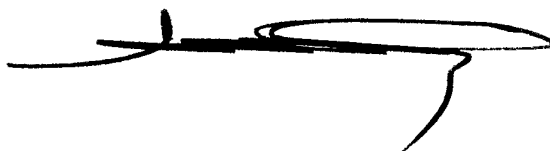
R^3 significa hidrogénio ou se define como R na reivindicação 1 e

R^4 significa hidrogénio ou se define como R^1 na reivindicação 1,

caracterizado por se tratar um composto de fórmula I, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, com níquel-Raney num solvente apropriado, procedendo-se em seguida, conforme o caso, à substituição por hidrogénio de um ou dois dos grupos R^3 e/ou R^4 , que não significam hidrogénio, e por meio de ácidos e/ou bases e/ou por via hidrogenolítica, e procedendo-se conforme o caso, à transformação de um composto de fórmula IV, num éster de fórmula IV, em que R^4 se define como R na reivindicação 1, por meio de esterificação ou de transesterificação.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 4 de Dezembro de 1986, sob o nº. P 36 41 451.4.

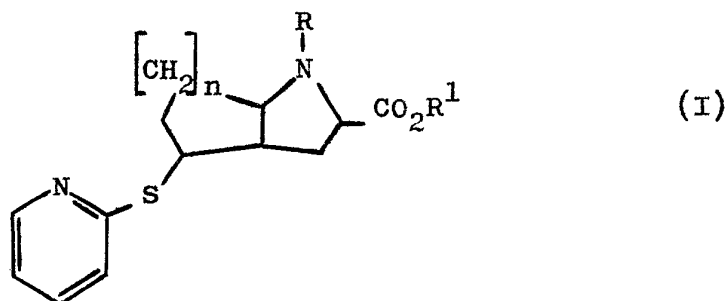
Lisboa, 3 de Dezembro de 1987



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS AMINOCARBOXÍLICOS BICICLICOS E DOS RESPECTIVOS INTERMEDIÁRIOS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula I



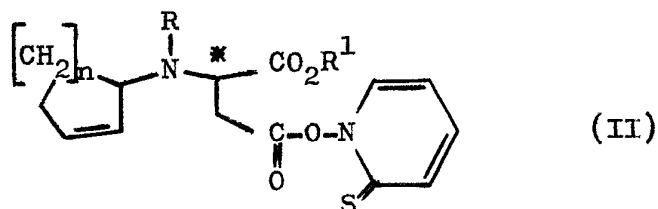
na qual

$n = 1, 2$ ou 3 ,

R significa acilo- $(\text{C}_1-\text{C}_{17})$ e

R^1 significa alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- (C_1-C_7) , arilalquilo- $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ - ou um outro grupo protector de carboxilo,

que compreende descarboxilar-se por via radicalar um composto de fórmula II



na qual

n , R e R^1 se definem como anteriormente.