

(11) *Número de Publicação:* **PT 599633 E**

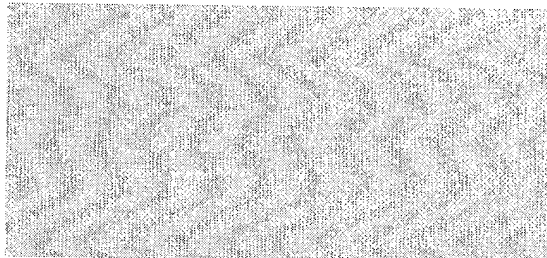
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07F005/02 A

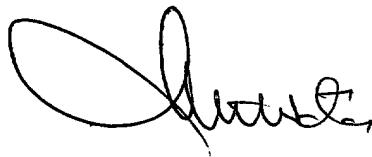
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1993.11.24	(73) Titular(es): TRIGEN LIMITED 20 ST JAMES'S STREET LONDON SW1A 1ES GB
(30) Prioridade: 1992.11.25 GB 9224702	
(43) Data de publicação do pedido: 1994.06.01	(72) Inventor(es): SAID MOHAMED ANWAR ELGENDY JOHN JOSEPH DEADMAN GEETA PATEL DONOVAN ST. CLAIRE GREEN JEHAN ANWAR BABAN GB GB GB GB GB
(45) Data e BPI da concessão: 2000.04.19	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* SÍNTESE DE ÉSTERES BORÓNICOS

(57) *Resumo:*





DESCRIÇÃO

"SÍNTESE DE ÉSTERES BORÓNICOS"

A presente invenção refere-se à síntese de ésteres borónicos, mais em particular à síntese de ésteres borónicos substituídos em α .

Os ésteres borónicos substituídos em α tais como os ésteres borónicos α -halogenados são intermediários muito úteis e com grandes potencialidades numa variedade de sínteses orgânicas. Estes ésteres são de especial valor na síntese de ésteres α -aminoborónicos, conforme descrito em Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4209-4212, S. Elgendy, J. Deadman, G. Patel, D. Green, N. Chino, C. Goodwin, M.F. Scully, V.V. Kakkar e G. Claeson. Estes compostos são também úteis na síntese de peptídeos, por exemplo conforme descrito na publicação de Pedido de Patente Internacional n.º WO 92/07869.

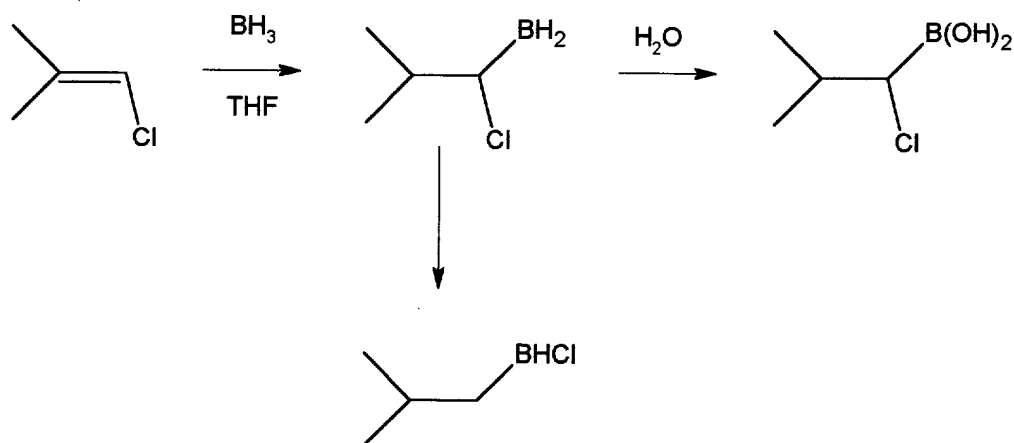
Em Chem. Rev., 1989, 89, 1535-1551, D.S. Matteseon, é feita uma revisão das utilizações dos ésteres borónicos α -halogenados.

Até agora na literatura apenas foram relatados dois métodos para a síntese directa de ésteres borónicos α -halogenados por meio de hidroboração, conforme descrito em J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 2915, H.C. Brown e R.L. Sharp.

Em primeiro lugar, conforme se dá a conhecer na Patente US n.º 3093674 (W. H. Schechter), sintetizou-se o composto $(\text{MeO})_2\text{BCHClCH}_2\text{Cl}$ por reacção de $(\text{MeO})_2\text{BH}$ com E-1,2-dicloroeteno. O produto obtido da hidrólise no entanto estava contaminado com ácido bórico, o qual é corrosivo e difícil de remover e por conseguinte reduz a utilidade do éster preparado em aplicações subsequentes, em particular na síntese de peptídeos.

leite

Em segundo lugar, conforme se dá a conhecer em J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 6259-6260, D.J. Pasto, J. Hickman, T-C. Cheng, um método alternativo que foi utilizado para a preparação de ácidos borônicos α -halogenados é a hidroboração de 1-cloro-2-metilpropeno com um equivalente de borano seguida por hidrólise, o que dá como resultado o ácido (1-cloro-2-metilpropil)-borônico. No entanto, se a mistura de hidroboração for deixada em repouso em THF à temperatura ambiente durante várias horas ou se se adiciona um excesso de BH_3 , o intermediário de borano substituído em α sofre um rearranjo para isobutilcloroborano. Estas reacções são ilustradas pelo seguinte esquema reaccional:

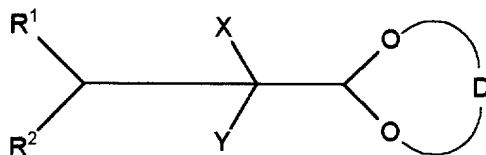


Na EP-A-0212708 descrevem-se catalisadores especiais que contêm ródio ou ruténio e que são úteis para a hidroboração (por catecolborano) de várias espécies de hidrocarbonetos insaturados tais como alcenos e alcinos. No entanto, esta descrição é limitada à hidroboração de compostos insaturados que não contêm substituintes.

Surpreendentemente, os requerentes descobriram agora uma nova via preparativa de ésteres borônicos substituídos em α , que resolve ou pelo menos melhora as desvantagens dos métodos de preparação da técnica anterior destes compostos.

Deste modo, num primeiro aspecto a presente invenção

proporciona um processo para a preparação de um composto da fórmula:



em que:

(i) R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente de qualquer dos grupos seguintes:

(a) - $(CH_2)_nG^1$, em que G^1 é H ou halogénio e n é um número inteiro de 1 a 5

(b) - $(CH_2)_nArG^1$, em que G^1 é H ou halogénio e n é um número inteiro de 0 a 5, de preferência de 0 ou 1 a 4; Ar é fenilo, tienilo, piridilo, naftilo, tionaftilo, quinolilo, cromenilo, indolilo ou grupos totalmente saturados correspondentes a qualquer destes, sendo qualquer dos grupos anteriormente referidos opcionalmente substituído com um máximo de 3 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 e alcóxilo C_1-C_3 e estando opcionalmente ligados a G por meio de um grupo sulfonilo;

(c) - alquilo C_3-C_9 ;

(d) - arilo ou alquilarilo C_5-C_{10} ;

- em que qualquer dos referidos grupos alquilo, arilo ou alquilarilo são opcionalmente substituídos com um máximo de 3 grupos seleccionados de -OH e alcóxilo C_1-C_4 ;

ou R^1 e R^2 possuem os significados anteriormente definidos mas estão ligados em conjunto de modo a formar uma estrutura

Handwritten signature

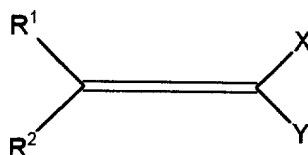
cíclica;

(ii) X é halogénio, de preferência Cl, Br, I ou F, ou outro nucleófugo;

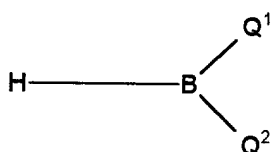
(iii) Y é H ou um grupo alquilo, de preferência um grupo alquilo C₁-C₄; e

(iv) -O-D-O- é o resíduo de um diol ou ditiol

compreendendo o processo a reacção de um alceno substituído da fórmula

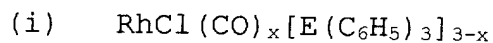


em que R¹, R², X e Y possuem os significados anteriormente definidos, com um borano dissustituído da fórmula



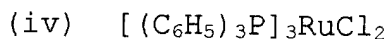
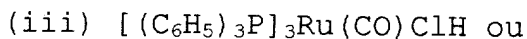
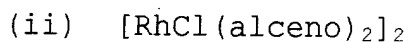
em que Q¹ e Q² em conjunto formam o resíduo de um diol ou ditiol,

fazendo reagir o alceno substituído e o borano dissustituído a uma temperatura elevada tal como entre os limites de 40 ° a 120 °C ou na presença de um catalisador que é um complexo de qualquer das fórmulas seguintes:





em que E é arsénio ou fósforo e x é 0 ou 1,



de preferência em que Q^1 e Q^2 representam o resíduo de catecol e o processo compreende a substituição do resíduo de catecol por um resíduo de pinanodiol ou pinacol.

No processo anterior, as identidades de R^1 e R^2 podem ser tais que nenhum deles é um grupo rejeitável, de tal modo que se dá uma adição específica localizada do borano na posição 2 sobre o alceno. Deste modo, quando R^1 ou R^2 é $-(\text{CH}_2)_n\text{G}$ e G é halogénio, então n não é 0.

Pode ser preferível em certas formas de concretização que os grupos Q^1 e Q^2 sejam tais que o borano dissubiado é um borano não hidrolisável, por exemplo determinadas das possibilidades mencionadas anteriormente tais que Q^1 e Q^2 em conjunto formam um resíduo de catecol, de pinacol ou de pinanodiol. De modo especialmente preferido, Q^1 e Q^2 representam o resíduo de catecol, sendo o borano dissubiado um borano substituído por catecol.

A reacção anterior pode ser facilmente levada a efeito na ausência de qualquer solvente adicional, se bem que seja desejável que seja realizada num meio constituído por um solvente inerte ou que o contenha, de preferência um solvente orgânico, tal como hexano, THF, benzeno, tolueno, vários éteres e outros solventes semelhantes conhecidos da técnica.

Em geral a reacção é efectuada facilmente a temperaturas elevadas tais como entre os limites de 40 até cerca de 120 °C, de modo especialmente preferido entre os limites de desde cerca

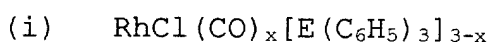


de 60 a 110 °C, e de modo ainda mais especialmente preferido na região de cerca de 80 °C. O tempo de reacção pode ser seleccionado conforme necessário para alcançar o rendimento pretendido no produto e pode depender de outros parâmetros reaccionais tais como a temperatura. A título exemplificativo, no entanto, podem referir-se como típicos tempos de reacção desde poucas horas até várias horas, p. ex. 24 ou mesmo 48 horas ou mais. Como regra geral, no entanto, a temperatura e a duração da reacção não devem ser tais que se verifique qualquer decomposição ou qualquer decomposição substancial dos reagentes ou do produto.

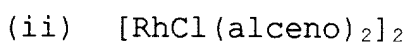
De modo vantajoso, a reacção pode ser levada a efeito enquanto se irradia a mistura reaccional com ultrassons, a fim de induzir uma velocidade de reacção mais elevada.

Em formas de concretização alternativas do processo da presente invenção, a reacção anterior pode ser facilmente efectuada de acordo com os métodos dados a conhecer na Patente EP-A-0212708 anteriormente mencionada e utilizando os catalisadores especiais com base em ródio e ruténio descritos nesta patente.

De modo típico, nestas reacções catalisadas, o alceno substituído definido anteriormente é feito reagir com catecolborano num solvente orgânico (tal como os anteriormente mencionados) de preferência à temperatura ambiente (p. ex. de 15 a 25 °C, se bem que sejam possíveis temperaturas entre cerca de 0 °C e 40 °C), na presença do catalisador, o qual é um complexo de qualquer das seguintes fórmulas:



em que E é arsénio ou fósforo e x é 0 ou 1,



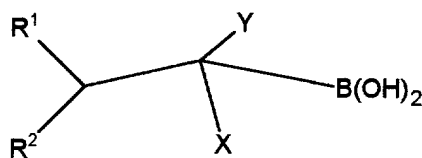
(iii) $[(C_6H_5)_3P]_3Ru(CO)ClH$ ou

(iv) $[(C_6H_5)_3P]_3RuCl_2$.

Os ésteres borónicos substituídos em α preparados pelos métodos anteriores são úteis por exemplo como intermediários na preparação de outros compostos contendo boro tais como ésteres α -amino-borónicos, tal como referido anteriormente na presente descrição. Os ésteres podem também ser úteis na síntese de peptídeos, incluindo por exemplo determinados dos peptídeos dados a conhecer em WO 92/07869 referida anteriormente, cuja o texto desta publicação dado como aqui reproduzido por referência. Em particular, os ácidos borónicos substituídos em α são intermediários especialmente úteis derivados dos ésteres borónicos substituídos em α preparados de acordo com a presente invenção.

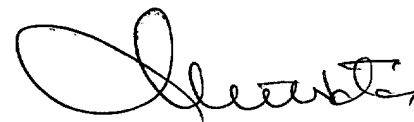
Deste modo, num segundo aspecto a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um ácido borónico substituído em α , que compreende:

- (i) a preparação de um éster borónico substituído em α de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção; e
- (ii) a hidrólise do produto da fase (i) de modo a formar um ácido borónico substituído em α da fórmula



em que R^1 , R^2 , X e Y possuem os significados anteriormente definidos.

A invenção será ilustrada apenas a título exemplificativo por meio dos exemplos que se seguem.



EXEMPLOS

Método A - Hidroboração de 1-halo-1-alcenos (sem catalisador)

Procedimentos experimentais

Seguiram-se procedimentos convencionais para a manipulação de reagentes de boro, conforme são conhecidos na técnica. As reacções que implicam a produção de compostos sensíveis ao ar e à água foram efectuadas sob uma pressão estática de árgon ou de azoto directamente do cilindro através de um tubo de vidro ligado por meio de uma torneira de três vias a uma bomba de vácuo. A preparação e a purificação dos reagentes para utilização nestas reacções de compostos orgânicos de boro foram efectuadas de acordo com técnicas bem conhecidas.

Todo o material de vidro, seringas e agulhas foram secos em estufa a 140 °C durante várias horas. O material de vidro foi montado a quente e arrefecido sob uma corrente de azoto ou árgon seco introduzido por meio de agulhas hipodérmicas inseridas através de entradas com tampas de soro com as saídas protegidas por borbulhadores de óleo inerte. A manipulação de líquidos foi levada a efeito sob atmosfera inerte utilizando seringas e técnicas de agulhas de duas extremidades. As seringas foram montadas e as agulhas foram inseridas nas seringas ainda quentes e em seguida arrefecidas como unidades montadas. Sempre que nada seja afirmado em contrário, o aparelho para reacções a temperaturas inferiores à temperatura ambiente era constituído por um balão com uma tampa de septo e uma vareta revestida magnética para permitir a agitação da mistura reaccional por meio de um agitador magnético exterior. Inseriu-se uma agulha de purga à linha de árgon através da tampa para permitir quaisquer alteração na pressão interior do balão durante a reacção. O aparelho para reacções a temperaturas elevadas era constituído por um balão de fundo redondo de duas tubuladuras; uma tubuladura equipada com um adaptador de tampa tapado com um septo, a outra com um



condensador de refluxo tapado com um septo munido com uma purga de azoto.

Preparações

Adicionou-se gota a gota catecolborano (6 g, 50 mmol) ao 1-halo-1-alceno (50 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo em atmosfera de árgon e verificou-se o avanço da reacção pelo desaparecimento dos protões olefínicos em RMN do protão. Obteve-se o éster α -borónico por destilação a 90-120 °C / 0,05 mm de Hg com rendimentos de 59 a 83 %.

Os ésteres 1-haloalcanoborónicos de (+)-pinanodiol foram preparados por adição de um equivalente do éster borónico de catecol a uma solução de (+)-pinanodiol em THF.

Deixou-se a mistura reaccional sob agitação à temperatura ambiente durante quatro horas. Removeu-se o solvente sob vácuo e purificou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica (230 a 400 malhas). Por eluição com hexano obtiveram-se os produtos pretendidos sob a forma de óleos incolores com rendimentos de 85 a 90 %.

Exemplo 1

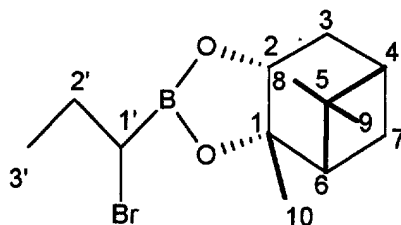
1-Bromopropanoboronato de (+)-pinanodiol

Adicionou-se gota a gota catecolborano (50 mmol) a 1-bromo-1-propeno a 80 °C. Após refluxo da mistura reaccional sob azoto durante 24 horas, tratou-se o produto bruto resultante com uma solução de (+)-pinanodiol (50 mmol, 8,5 g) em THF (20 ml) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante mais duas horas.

Removeu-se o solvente sob vácuo, carregou-se o produto bruto resultante numa coluna de gel de sílica (230 a 400 malhas) e eluiu-se com hexano, obtendo-se o produto pretendido

Handwritten signature

sob a forma de um óleo incolor com um rendimento de 76 %.



m/z 302 (M+H); δ_B 31,13; δ_H 4,34-4,39 (1H, m, H-2), 3,27-3,35 (1H, m, H-1'), 2,31-2,45 (1H; m, H-3), 2,16-2,3 (1H, m, H-7) 2,09 (1H, t, $J = 5$ Hz, H-6), 1,91-2,09 (2H, H, H-2'), 1,81-1,91 (1H, m, H-4), 1,69-1,8 (1H, m, H-3), 1,41 (3H, s, H-10), 1,29 (3H, s, H-9), 1,1 (3H, t, $J = 7$ Hz, H-3'), 0,8-1,01 (1H, m, H-7), 0,85- (3H, s, H-8) ; δ_C 86,38 (C-1) , 78,3 (C-2), 51,2 (C-6), 39,48 (C-4), 38,22 (C-5), 35,3 (C-3), 28,37 (C-10), 27,6 (C-2'), 26,9 (C-9), 26,2 (C-7), 23,94 (C-8), 13,41 (C-3').

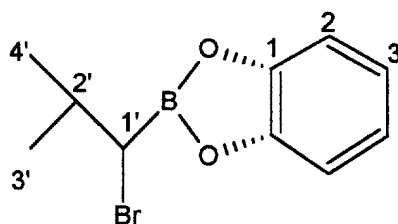
Exemplo 2

1-Bromo-2-metilpropanoboronato de (+)-pinanodiol

Preparou-se 1-bromo-2-metilpropanoboronato de catecol por refluxo do catecolborano com um equivalente de 1-bromo-2-metilpropeno a 80 °C durante quatro horas. O éster borónico de catecol foi obtido por destilação da mistura reaccional a 120 °C / 1 mm de Hg com um rendimento de 82 %.

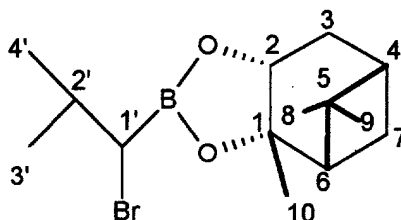
Preparou-se o composto em epígrafe por adição de um equivalente do éster borónico de catecol a uma solução de (+)-pinanodiol em THF. Deixou-se a mistura reaccional em agitação à temperatura ambiente durante duas horas. Removeu-se o solvente e purificou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica eluída com hexano, tendo-se obtido o composto em epígrafe sob a forma de um óleo incolor com um rendimento global de 80 %.

Handwritten signature



1-Bromo-2-metilpropilboronato de catecol

m/z 256 (M+H); δ_B 32,79; δ_H 7,02-7,28 (4H, m, Ph), 3,65 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$, H-1'), 2,09-2,35 (1H, m, H-2'), 1,11-1,19 (6H, q, H-3' & H-4'); δ_C 147,89 (C-1), 123,16 (C-2), 112,85 (C-3), 31,7 (C-2'), 21,38 (C-3' & C-4').



1-Bromo-2-metilpropilboronato de (+)-pinanodiol

m/z 316 (M+H); δ_B 31,02; δ_H 4,34-4,39 (1H, m, H-2), 3,41 (1H; dd, $J=8\text{Hz}$ & $1,3\text{Hz}$, H-1'), 2,23-2,24 (1H, m, H-2'), 2,17-2,3 (1H, m, H-3), 2,06-2,15 (1H, m, H-7), 2,05 (1H, t, $J=5\text{Hz}$, H-6), 1,88-1,99 (1H, m, H-4), 1,55-1,8 (1H, m, H-3), 1,4 (3H, s, H-10), 1,2 (3H, s, H-9), 1,03-1,11 (6H, m, H-3' & H-4'), 0,9-1,1 (1H, m, H-7), 0,85 (3H, s, H-8); δ_C 86,38 (C-1), 78,3 (C-2), 51,27 (C-6), 39,57 (C-4), 38,3 (C-5), 35,44 (C-3), 31,62 (C-2'), 28,44 (C-10), 27,01 (C-9), 26,2 (C-7), 24,02 (C-8), 21,52 (C-4'), 21,26 (C-3').

Exemplo 3

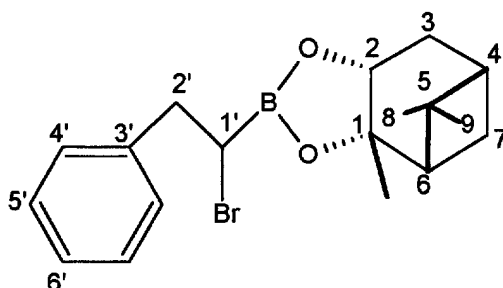
1-Bromo-2-feniletanoboronato de (+)-pinanodiol

Preparou-se 1-bromo-2-feniletanoboronato de catecol por irradiação do catecolborano e de um equivalente de α -bromo-

Leite

estireno com ultrassons a uma temperatura de 50 °C a 60 °C durante duas horas e em seguida deixou-se a mistura reaccional com agitação sob azoto a 60 °C durante 18 horas.

Adicionou-se uma solução de (+)-pinanodiol (um equivalente) em THF à temperatura ambiente e agitou-se a mistura reaccional durante mais duas horas. Removeu-se o solvente e eliminou-se o material de partida que não tinha reagido por destilação a 40 °C / 0,05 mm de Hg. Carregou-se o resíduo numa coluna de gel de sílica e eluiu-se com hexano, tendo-se obtido o produto pretendido sob a forma de um óleo incolor com um rendimento de 59 %.



m/z 302 (M+NH₄); δ_B 31,80; δ_H 7,02-7,42 (5H, m, Ph), 4,19-4,31 (1H, m, H-2), 3,47-3,56 (1H, m, H-1'), 3,1-3,32 (2H, m, H-2'), 2,2-2,35 (1H, m, H-3), 2,05-2,2 (1H, m, H-7), 2,12 (1H, t, J=5Hz, H-6), 1,71-1,95 (1H, m, H-4), 1,7-1,75 (1H, m, H-3), 1,32 (3H, s, H-10), 1,24 (3H, s, H-9), 0,95-1,04 (1H, m, H-7), 0,78 (3H, s, H-8); δ_C 139,1 (C-3'), 129,17 (C-5'), 128,24 (C-4'), 126,08 (C-6'), 86,45 (C-1), 78,32 (C-2'), 51,23 (C-6), 40,67 (C-2'), 39,23 (C-4), 38,21 (C-5), 35,16 (C-3), 28,27 (C-10), 27,09 (C-9), 26,37 (C-7), 23,96 (C-8).

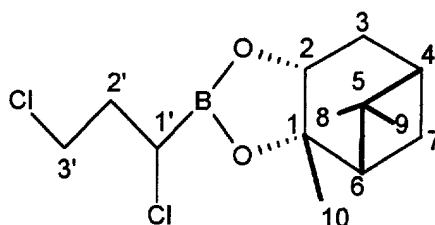
Exemplo 4

1,3-Dicloropropilboronato de (+)-pinanodiol

O produto em epígrafe foi preparado por métodos análogos

Handwritten signature

aos descritos nos Exemplos 1 a 3, mas utilizando 1,3-dicloro-propeno como o alceno de partida e continuando o refluxo durante 24 horas, tendo-se obtido o produto pretendido com um rendimento de 79 %.



m/z 308 (M+H); δ_B 31,44; δ_H 4,2-4,39 (1H, m, H-2), 3,71-3,77 (2H, m, H-3'), 3,54 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, H-1'), 2,35-2,41 (1H, m, H-3), 2,25-2,32 (2H, m, H-2'), 2,2-2,25 (1H, m, H-7), 2,08 (1H, t, $J=5\text{Hz}$, H-6), 1,93-1,99 (1H, m, H-4), 1,91-1,93 (1H, m, H-3), 1,42 (3H, s, H-10), 1,3 (3H, s, H-9), 1,01-1,22 (1H, m, H-7), 0,84 (3H, s, H-8); δ_C 87,05 (C-1), 78,74 (C-2), 51,31 (C-6), 42,12 (C-3'), 39,37 (C-4), 38,27 (C-5), 36,55 (C-2'), 35,23 (C-3), 28,40 (C-10), 27,04 (C-9), 26,5 (C-7), 23,94 (C-8).

Exemplo 5

1-Cloro-2-metilpropilboronato de (+)-pinanodiol

Repetiu-se o Exemplo 2 mas utilizando 1-cloro-2-metil-propeno como o alceno de partida e continuando o refluxo durante 18 horas

O produto final em epígrafe foi obtido com um rendimento de 66 %.

Leite

Exemplo 6

1,3-Dibromo-propilboronato de (+)-pinanodiol

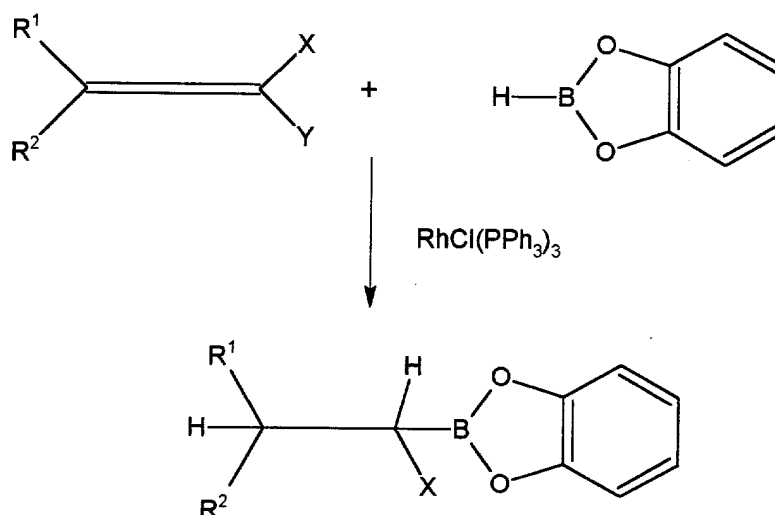
Repetiu-se o Exemplo 4 mas utilizando 1,3-dibromo-propeno como o alceno de partida e continuando o refluxo durante 8 horas

O produto final em epígrafe foi obtido com um rendimento de 76 %.

Método B - Hidroboração catalítica de 1-halo-1-alcenos por catecolborano

Preparações

Utilizando procedimentos experimentais semelhantes aos das preparações do Método A, levou-se a efeito o método reaccional de acordo com a equação seguinte:



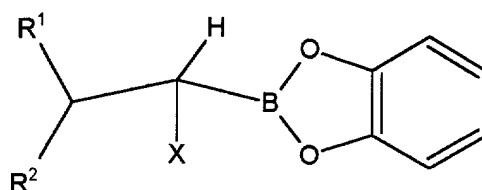
Na presença de catalisador de Wilkinson (0,05 a 0,5 % equiv. molares conforme indicado no Quadro 1 adiante para cada exemplo), adicionou-se catecolborano (45 mmol, 5,4 g) gota a gota ao 1-halo-1-alceno apropriado (3 mmol) em benzeno (5 ml),

Leite

utilizando técnicas convencionais para o manuseamento de material sensível ao ar, e submeteu-se a mistura a refluxo durante um período conforme indicado no Quadro 1 adiante para cada exemplo. Deixou-se a mistura reaccional sob agitação à temperatura ambiente e seguiu-se o desaparecimento dos protões olefínicos a partir do espectro de RMN ^1H , até conclusão da reacção. Isolou-se o produto pretendido por destilação (utilizando um aparelho de destilação Kugelrohr sob vácuo) em rendimentos quantitativos conforme indicado no Quadro 1 adiante para cada exemplo.

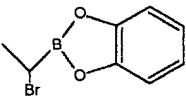
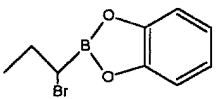
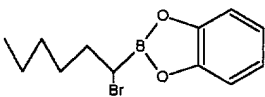
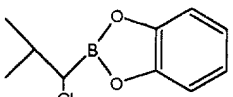
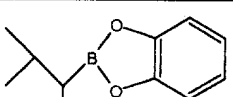
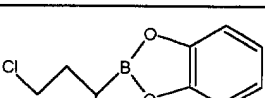
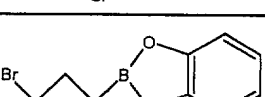
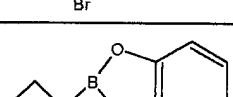
Exemplos 7 a 14

Prepararam-se compostos da fórmula



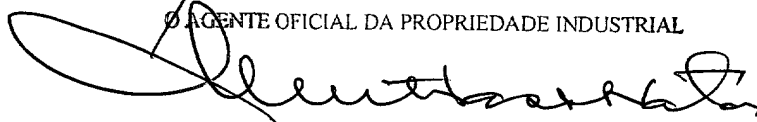
em que R¹, R² e X possuem as identidades adiante definidas no Quadro 1 pelo método preparativo anterior utilizando materiais de partida análogos aos dos Exemplos 1 a 6.

QUADRO 1

Exemplo	R ¹	R ²	X	Catali- sador %	Tempo de reacção (h)	Produto Isolado	Rendi- mento %
7	H	H	Br	0,1	38		73
8	Me	H	Br	0,1	8		82
9	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	Br	0,5	48		54
10	Me	Me	Cl	0,2	24		70
11	Me	Me	Br	0,05	28		98
12	ClCH ₂	H	Cl	0,2	30		71
13	BrCH ₂	H	Br	0,1	5		79
14	Ph	H	Br	0,1	30		87

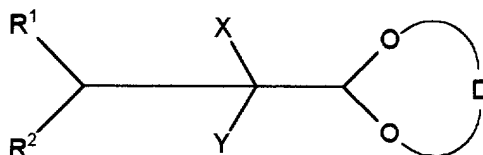
Lisboa, 4 de Maio de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto da fórmula



em que:

(i) R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente de qualquer dos grupos seguintes:

(a) - (CH₂)_nG¹, em que G¹ é H ou halogénio e n é um número inteiro de 1 a 5

(b) - (CH₂)_nArG¹, em que G¹ é H ou halogénio e n é um número inteiro de 0 a 5, de preferência de 0 ou 1 a 4; Ar é fenilo, tienilo, piridilo, naftilo, tio-naftilo, quinolilo, cromenilo, indolilo ou grupos totalmente saturados correspondentes a qualquer destes, sendo qualquer dos grupos anteriormente referidos opcionalmente substituído com um máximo de 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃ e alcoxilo C₁-C₃ e estando opcionalmente ligados a G por meio de um grupo sulfonilo;

(c) - alquilo C₃-C₉;

(d) - arilo ou alquilarilo C₅-C₁₀;

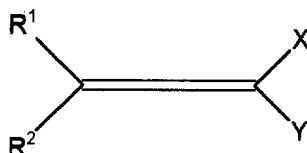
- em que qualquer dos referidos grupos alquilo, arilo ou alquilarilo são opcionalmente substituídos com um máximo de 3 grupos seleccionados de -OH e alcoxilo C₁-C₄;

ou R¹ e R² possuem os significados anteriormente definidos mas estão ligados em conjunto de modo a formar uma estrutura cíclica;

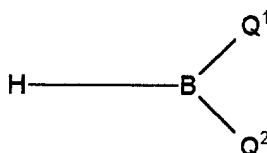
(ii) X é halogénio, de preferência Cl, Br, I ou F, ou outro nucleóforo;

(iii) Y é H ou um grupo alquilo, de preferência um grupo alquilo C₁-C₄; e

(iv) -O-D-O- é o resíduo de um diol ou ditiol, caracterizado por compreender a reacção de um alceno substituído da fórmula

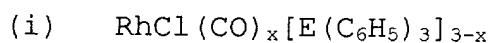


em que R¹, R², X e Y possuem os significados anteriormente definidos, com um borano dissustituído da fórmula

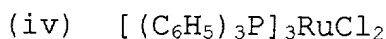
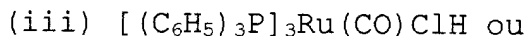
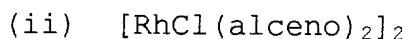


em que Q¹ e Q² em conjunto formam o resíduo de um diol ou ditiol,

fazer reagir o alceno substituído e o borano dissustituído a uma temperatura elevada tal como entre os limites de cerca de 40 ° a cerca de 120 °C ou na presença de um catalisador que é um complexo de qualquer das fórmulas seguintes:



em que E é arsénio ou fósforo e x é 0 ou 1,

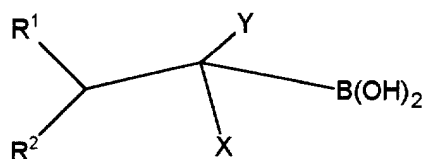


de preferência em que Q¹ e Q² representam o resíduo de catecol e o processo compreende a substituição do resíduo de catecol por um resíduo de pinanodiol ou pinacol.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por na fórmula do alceno R¹ e R² serem $-(\text{CH}_2)_n\text{G}$ e G ser halogénio.



3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por Q^1 e Q^2 representarem o resíduo de catecol, pinacol ou pinanodiol, de preferência em que Q^1 e Q^2 representam o resíduo de catecol, sendo o borano dissustituído borano sustituído por catecol.
4. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se fazer reagir o alceno sustituído com um borano dissustituído num solvente inerte.
5. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se fazer reagir o alceno sustituído com um borano dissustituído na ausência de solvente.
6. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se efectuar a reacção a uma temperatura à qual não há substancialmente decomposição dos reagentes e do produto.
7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a temperatura da reacção se situar entre os limites de 60 a 110 °C.
8. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se efectuar a reacção sob irradiação com ultrassons.
9. Processo para a preparação de um ácido borónico sustituído em α , caracterizado por compreender:
 - (i) a preparação de um éster borónico sustituído em α de acordo com o processo de qualquer das reivindicações anteriores; e
 - (ii) a hidrólise do produto da fase (i) de modo a formar um ácido borónico sustituído em α da fórmula



em que R^1 , R^2 , X e Y possuem os significados anteriormente definidos.

10. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 4, 5 e 7, caracterizado por -O-D-O- representar o resíduo de pinacol ou de pinanodiol.
11. Processo para a preparação de um peptídeo éster borónico caracterizado por utilizar um processo de qualquer das reivindicações 1 a 8 ou 10 para preparação de um intermediário éster borónico substituído em α , sendo o peptídeo éster borónico opcionalmente para utilização como produto farmacêutico e compreendendo o processo opcionalmente ainda a formulação do referido peptídeo numa formulação farmacêutica.

Lisboa, 4 de Maio de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL