



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

(21) PI 0720206-7 A2



* B R P I 0 7 2 0 2 0 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 11/12/2007
(43) Data da Publicação: 31/12/2013
(RPI 2243)

(51) Int.Cl.:
C07J 41/00

(54) Título: PROCESSO PARA A OBTENÇÃO
DIASTEREOSSELETIVA DE UMA AMINA PRIMÁRIA
QUIRAL SOBRE UM ESTERÓIDE.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 13/12/2006 FR 06 10853

(73) Titular(es): Sanofi-Aventis

(72) Inventor(es): André Simonnet, Daniel Bernard, Gilles Oddon,
Gérard Cazenave, Joëlle Bousquet-Frances

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

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007002035 de
11/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/090272de
31/07/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE UMA AMINA PRIMÁRIA QUIRAL SOBRE UM ESTEROIDE"**.

A presente invenção refere-se a um processo para a obtenção
5 diastereosseletiva de uma amina primária sobre um esteroide.

O processo, de acordo com a invenção, é particularmente interessante, pois permite o desenvolvimento de novas vias de sínteses de esteroides, incluindo a obtenção diastereosseletiva de aminas quirais, em escala industrial.

10 Vias de sínteses, permitindo a introdução de uma amina primária sobre um esteroide, são descritas. Elas implicam geralmente uma redução de oximas substituídas ou não pela ação de agentes redutores, tais como hidretos, o zinco no ácido acético, o sódio em um álcool. Esses processos levam mais frequentemente a misturas em proporções diversas de isômeros
15 alfa e beta da amina. Os diastereoisômeros devem muito frequentemente ser isolados por cromatografia preparatória. Assim, essas vias de síntese não permitem a transposição a nível industrial.

Dentre os documentos da técnica anterior, pode citar mais particularmente o pedido WO 01/83512 que descreve o preparação de esteroides
20 portando um grupo amino, obtido em condições estereosseletivas, por redução de um grupo amino de configuração apropriada, com o auxílio de um hidreto ou de hidrogênio em presença de um catalisador ao paládio.

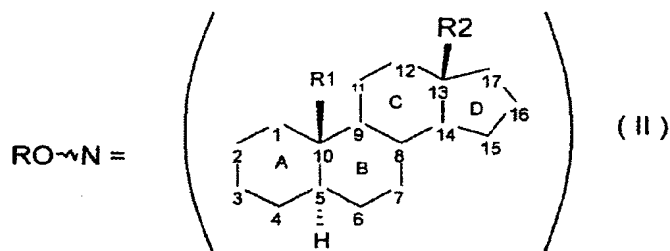
A transposição na escala industrial dessas técnicas, notadamente aquela que utiliza um intermediário azido é muito difícil, até mesmo impossível, conforme os locais industriais. Sabe-se, com efeito, que a utilização da química dos nitretos na escala industrial da construção de instalações específicas. Os nitretos produzem ácido hidrazóico (ou nitreto de hidrogênio) em presença de traços de ácidos, o qual é um gás muito tóxico e muito explosivo. Os nitretos de metais pesados são também muito explosivos, é
25 preciso, portanto, evitar qualquer contato dos nitretos com ligas contendo metais pesados. Isto implica, portanto, em medidas de segurança adaptadas e pesadas para a utilização das reações ao nitreto de sódio.
30

A publicação J. Chem. Research (5) 2003, 234-235 lembra que 3-amino esteroides foram obtidos a partir de derivados 3-hidróxi por tosilação, formação de azidas e redução em aminas. Ela acrescenta que esse método leva a uma inversão da configuração em 3. Ela descreve um método alternativo em 4 estágios não provocando inversão de configuração, consistindo essencialmente em tratar uma cetona em 3 pela hidróxil amina na piridina, em reduzir a oxima pelo sódio no isopropanol e em tratar o meio reacional pelo ácido acético.

A publicação Boletim da Soc. Quím 1971, nº 11 p.4072-4978 lembra os diferentes métodos de acesso aos 3-amino esteroides conhecidos à época que consistem em reduzir compostos 3-oximino (Na-álcool, LiAlH_4 -éter/dioxano, complexo $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$) e precisa que esses métodos dificilmente dão apenas acesso às aminas primárias em consequência das dificuldades para separar o composto derivado das misturas complexas obtidas. Misturas de isômeros em três, assim como compostos de degradação/transposição são obtidos. Dois outros métodos mais estereoespecíficos de redução de compostos 3-oximino são descritos, a hidrogenação catalítica em presença de platina de Adams e a ação do lítio na etil amina. Esta leva a uma mistura de aminas majoritariamente β da qual é, portanto, necessário separar o isômero α , por cristalização ou cromatografia.

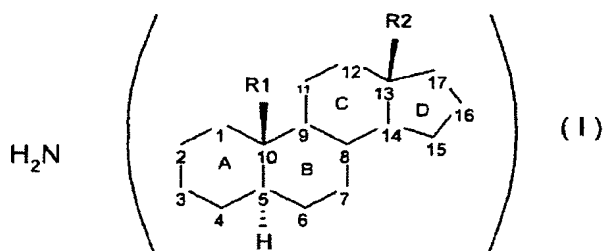
A requerente desenvolveu um novo processo totalmente estereosseletivo de preparação de aminas primárias esteroideas na partida de oximas, permitindo uma transposição facilitada na escala industrial e de aplicação geral, desde que a molécula não comporte, por outro lado, substituição sensível às condições da reação.

A presente invenção tem assim por objeto um processo de preparação estereosseletivo de aminas primárias esteroides de configuração α ou β , em posição 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sobre a estrutura esteroide, caracterizado pelo fato de se tratar uma oxima de fórmula (II):



na qual R representa um átomo de hidrogênio, um radical alquila linear, ramificado ou cíclico, contendo de 1 a 12 átomos de carbono, ou um radical arila ou aralquila, contendo até 12 átomos de carbono, R1 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila inferior, contendo de 1 a 4 átomos de carbono, R2 representa um radical alquila inferior, contendo de 1 a 4 átomos de carbono, a função oxima fica situada em posição 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sobre a estrutura, a qual pode ser substituída, por outro lado, por um ou vários grupos não sensíveis às condições da reação definidas a seguir;

- 10 com o lítio metal no amoníaco líquido, a uma temperatura compreendida entre -33°C e -90°C , em uma mistura de um solvente de tipo éter e de um álcool alifático, e obtém-se o composto esperado de fórmula (I):



na qual a amina de configuração α ou β está na posição correspondente àquela da oxima sobre o composto de fórmula (II).

- 15 A amina obtida está em configuração equatorial, o que corresponde à posição termodinamicamente a mais estável.

Os grupos sensíveis às condições da reação, da qual é questão mais acima, são bem conhecidos do químico orgânico, mas como indicado o processo, de acordo com a invenção, é de aplicação geral e em razão da reatividade da oxima nas condições de redução utilizadas, a utilização de

20

uma quantidade determinada de lítio com um acompanhamento da reação e uma interrupção desta, quando a oxima desapareceu, permite evitar tocar outros grupos reputados sensíveis, tais como os grupos ésteres, amidas, cetona, até mesmo os substituintes aromáticos ou as duplas ligações.

5 Os grupos que não podem estar presente são essencialmente as enonas conjugadas.

A quantidade de lítio utilizada é pelo menos a quantidade teórica mínima de quatro equivalentes, mas, assim como sabe o técnico, uma quantidade superior pode ser necessária, em particular se a molécula contiver um
10 ou vários prótons lábeis, acarretando um consumo de lítio.

A invenção tem notadamente por objeto um processo tal como definido anteriormente, caracterizado pelo fato de se operar a uma temperatura compreendida entre -50°C e -80°C .

A invenção tem notadamente por objeto um processo, tal como
15 definido anteriormente, caracterizado pelo fato de o álcool utilizado ser um álcool, contendo de 1 a 6 átomos de carbono, linear, ramificado ou cíclico, eventualmente substituído por um ou vários átomos de flúor.

A invenção tem mais particularmente por objeto um processo, tal como definido anteriormente, caracterizado pelo fato de o álcool utilizado ser
20 um álcool contendo de 1 a 4 átomos de carbono, linear, ramificado ou cíclico, eventualmente substituído por um ou vários átomos de flúor.

A invenção tem também por objeto um processo, tal como definido anteriormente, caracterizado pelo fato de o solvente de tipo éter utilizado ser o tetra-hidrofurano ou o metil-tetra-hidrofurano. Todavia, os outros
25 éteres conhecidos do técnico, líquidos nas condições da reação são utilizáveis, de acordo com a invenção.

R pode ser qualquer radical alquila, arila ou aralquila, tal como definido mais acima, mas a invenção tem notadamente por objeto um processo caracterizado pelo fato de R representar um radical metila, etila ou
30 benzila.

Assim, conforme indicado mais acima, o processo da invenção é de aplicação geral e esta tem notadamente por objeto um processo, tal como

definida anteriormente, caracterizado pelo fato de a estrutura esteroide colocada em jogo ser substituída por um ou vários elementos escolhidos no grupo constituído por halogênio, cetona livre ou protegida, hidróxi livre ou sob a forma eterificada, amino, carbóxi, carbóxi esterificado, imida, amida, uma

5 cadeia carbonada mono ou divalente saturada ou insaturada, linear, ramificada ou cíclica, contendo até 15 átomos de carbono, se for o caso interrompida por 1 a 3 átomos de oxigênio, de enxofre ou de nitrogênio, e eventualmente substituída por hidróxi ou cetona livre ou protegida, halogênio, carbóxi, carbóxi esterificado e comporta, se for o caso, uma ou várias duplas liga-

10 ções nos ciclos **A** e/ou **B** e/ou **C** e/ou **D**, conjugadas ou não.

Quando a estrutura esteroide é substituída por vários elementos escolhidos no grupo definido mais acima, pode tratar-se de várias vezes o mesmo elemento, por exemplo, halogênio, cetona ou hidróxi, livre ou protegido.

15 Por halogênio, entende-se, de preferência, o flúor.

Por grupo hidróxi eterificado, são entendidas quaisquer proteções usuais conhecidas do químico, quer se trate da proteção de um grupo hidróxi ou daquela de dois grupos hidróxi fixados sobre dois carbonos adjacentes da estrutura.

20 Podem ser citados, por exemplo, os éteres cliváveis, tais como aqueles formados com o grupo $C_{(1-6)}$ alcoila, notadamente metila ou t-butila, com um grupo $C_{(1-6)}$ alcool-fenila, notadamente benzila, p-metóxi benzila, p-nitro benzila, os éteres de alila, tritila, metóxi metila, metóxi etóxi metila, etóxi etila, tetra-hidro piranila, os éteres sililados, notadamente os éteres de trimetila, trietila ou tri-isopropil silila, de t-butil dimetil silila ou de dimetil aril silila.

25

Podem ainda ser citados os ésteres cliváveis, tais como aqueles formados com um grupo acetila, benzoíla, fenil acetila, formila, haloacetila, tal como cloracetila, di ou tricloro acetila, ou trifluoro acetila.

Podem ainda ser citados os carbonatos, assim como os cetais

30 cíclicos, tais com o $-O-(CH_2)_m-O-$, $-O-(CH_2)_m-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-O-CH_2-C(C_{1-4} \text{ alcool})_2-CH_2-O-$, ou ainda os cetais acíclicos, tais como $-(CH_3O)_2-$ ou $-(EtO)_2-$, m sendo, de preferência, 1, 2 ou 3.

Por proteção do grupo cetona, entende-se qualquer proteção conhecida do químico e notadamente os cetais e tiocetais citados acima.

Por amino, entende-se amino primário, secundário ou terciário, notadamente C₍₁₋₆₎ alcoil ou dialcoil amino.

5 Por carbóxi esterificado entende-se notadamente um éster de C₍₁₋₆₎alcoíla.

A cadeia carbonada pode ser qualquer cadeia, conhecida no domínio esteroide, notadamente alcoíla, linear, ramificado ou cíclico, alcenila, alcinila ou alcoileno, interrompido para 1 a 3 heteroátomos e/ou substituído, conforme indicado anteriormente.

10 Como exemplo de cadeia alcoíla, linear ou ramificada, de 1 a 12 átomos de carbono, podem ser citados notadamente metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, octila e seus isômeros ramificados, tais como isopropila, isobutila, isopentila, neopentila, iso-hexila, 3-metil pentila, sec-butila, terc-butila, terc-pentila.

15 Como exemplo de cadeia alcoíla cíclica, podem ser citadas notadamente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila ou ciclo-octila, eventualmente substituído, por exemplo, por um grupamento alcoíla, contendo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 Como exemplo de cadeia alcenila, podem ser citadas notadamente vinila, alila ou butenila.

Como exemplo de cadeia alcinila, pode-se citar notadamente etinila ou propargila.

25 Como exemplo de cadeia alcoileno, pode-se citar notadamente metileno ou qualquer cadeia divalente derivada das alcoílas acima. Essa cadeia pode, se for o caso, ser fixada sobre dois carbonos adjacentes da estrutura e também formar um sistema bicíclico.

30 Quando os ciclos contêm uma ou várias duplas ligações, estas estão notadamente em posição 1(2), 3(4), 1, 3, 5(6), 6(7), 9(11), 15(16) ou 16(17).

A invenção tem notadamente por objeto um processo, tal como definido anteriormente, caracterizado pelo fato de, quando o esteroide é

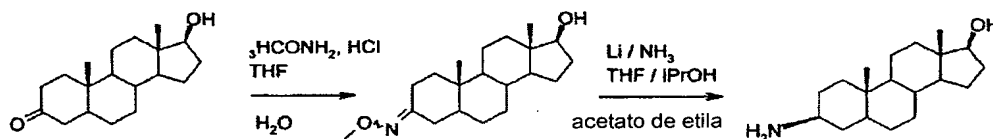
substituído por uma cadeia alcoileno, esta não é um metileno em 17.

A invenção tem mais particularmente por objeto um processo, tal como definido anteriormente, caracterizado pelo fato de a estrutura do esteroide colocada em jogo ser substituída por um ou vários elementos escolhidos no grupo constituído por flúor, cetona livre ou protegida, hidróxi livre ou protegido, amino, éter, amida, imida, as cadeias alcoíla, alcenila, alcinila e alcoileno, tais como definidas mais acima, e comporta, se for o caso, uma ou várias duplas ligações nos ciclos A e/ou B e ou C, e/ou D, conjugadas ou não.

A invenção tem particularmente por objeto um processo, tal como definido anteriormente, caracterizado pelo fato de a estrutura do esteroide colocada em jogo ser substituída por um ou vários elementos escolhidos no grupo constituído por cetona livre ou protegida, hidróxi livre ou protegido e uma cadeia alcoíla, linear ou ramificada, contendo até 12 átomos de carbono, e comporta, se for o caso, uma ou duas duplas ligações nos ciclos A e/ou B e/ou C e/ou D.

A presente invenção é ilustrada pelos exemplos que se seguem:

Exemplo 1: Síntese da 3-β amino estanolona



Preparação de 3-Z, E-metil oxima de estanolona

30 g de estanolona são dissolvidos em 120 ml de tetra-hidrofurano, à temperatura ambiente. São acrescentados 21,54 ml de trietil amina (1,5 eq) e 18,8 ml de soda aquosa a 32% m/m (2 eq) a essa solução, a 20°C. São acrescentados sob agitação rápida 47,6 ml de cloridrato de metil-hidróxil amina em solução aquosa a 31% m/m (1,9 eq). Agita-se durante 3 horas a 20°C, depois durante 2 horas a 60°C a solução bifásica e verifica-se o fim da reação por CCM. Destila-se sob vácuo a 60°C, mantendo-se um volume reacional constante por acréscimo de água, até que o índice de refração do destilado seja aquele da água.

O produto se cristaliza durante a troca de solventes. Agita-se durante 16 horas a 20°C, depois são acrescentados 180 ml de água na suspensão, a 20°C. Agita-se durante 30 minutos a essa temperatura, depois se seca o sólido e lava-se-o com água. Seca-se o produto a 40°C, durante 18 horas.

São obtidos 33,3 g de 3-Z,E-metil oxima de estanolona (rendimento = 100%).

Espectro de RMN: ^1H a 300 MHz, DMSO d_6 referenciado a 2,52 ppm. δ em ppm.

10 Mistura 50/50 dos isômeros Z e E

δ ^1H obs. (ppm)	Multiplicidade J (em Hz)
0,59-0,70	m, 1H
0,65	s, 3H
0,75-1,43	m, 11, 5H
0,86	s, 3H
1,43-2,08	m, 8H
2,16	m, 0,5H
2,76	dd, 0,5 (J = 15,4 e 3,4)
2,98	m, 0,5H
3,44	m, 1H
3,69	S largo, 3H
4,41	d, (1H J = 4,8)

Espectro de massa: ionização por eletrospray em modo positivo.

$$\text{MH}^+ = (m/z) = 320$$

3- β -amino estanolona

20 g de 3-Z,E-metil oxima de estanolona são colocados em suspensão em 200 ml de tetra-hidrofurano e 25 ml de isopropanol. Acrescenta-se essa suspensão sobre 100 ml de amoníaco líquido a -50°C. Resfria-se a -70°C e é acrescentado 1,942 g de lítio (4,47 eq) em grânulos, em 9 frações. Mantém-se sob agitação durante 1 hora, depois se trata a reação por acréscimo de 16,7 g de cloreto de amônio (5 eq). Deixa-se, em seguida, a suspensão aquecer à temperatura ambiente, são acrescentados a 20°C 40 ml

- de água, depois se destila sob vácuo a 60°C, mantendo um volume reacional constante por acréscimo regular de água, até que o índice de refração do destilado esteja próximo daquele da água. A suspensão aquosa é resfriada a 20°C e extraída por 200 ml de cloreto de metileno. Filtra-se um insolúvel e
- 5 evapora-se a seco a fase orgânica. São obtidos 6,95 g de extrato seco.

- Por outro lado, o insolúvel é retomado em 700 ml de cloreto de metileno e 550 ml de água e o pH é ajustado em 12,5 pela introdução de 2 ml de soda aquosa a 32% m/m. A fase orgânica é evaporada a seco e são
- 10 obtidos 10,4 g de produto suplementar. Os 2 produtos são agrupados, seja 17,35 g, rendimento = 95,1%

5 g desse produto são colocados em suspensão em 150 ml de acetato de etila durante 1 hora a 20°C, o produto é filtrado e lavado ao acetato de etila.

São obtidos 2,5 g de 3-β-amino estanolona pura.

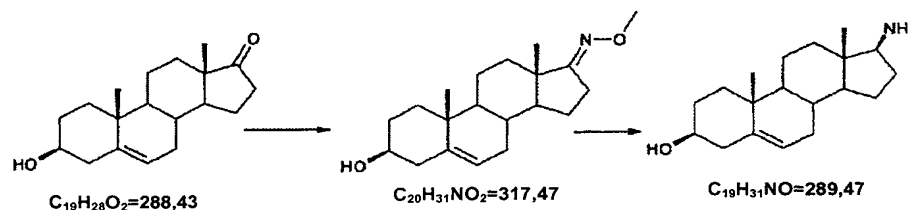
- 15 Espectro de RMN: 1H a 400 MHz, CDCl₃ d1 referenciado a 7,27 ppm.

δ ¹ H obs (ppm)	Multiplicidade J (em Hz)	δ ¹ H obs (ppm)	Multiplicidade J (em Hz)
0,64	m, 1H	2,05	m, 1H
0,73	s, 3H	2,64	m, 1H
0,80	s, 3H	3,62	t, 1H (J = 8,0)
0,87	m, 1H		
0,92 - 1,15	m, 5H		
1,17 - 1,32	m, 5H		
1,32 - 1,53	m, 3H		
1,53 - 1,62	m, 2H		
1,63 - 1,73	m, 3H		
1,79	dt, 1H (J=12,6 e 3,2)		

Relação α/β da amina primária = 0/100

Espectro de massa: Ionização por eletrospray em modo positivo MH⁺ (m/z) = 292

Exemplo 2: 17-β-amino DHEA



Preparação de 17-E-metil oxima de DHEA

50 g de DHEA são colocados em solução em 200 ml de tolueno e 124 ml de piridina (8,9 eq). São acrescentados a 20°C, 16,25 g de cloridrato de metoxil amina (pureza 98%, seja 1,1 eq). Agita-se durante 5 horas a 50°C, depois 48 horas a 30°C. Seca-se e lava-se com água, depois seca o sólido sob vácuo.

Por outro lado, decanta-se o filtrado e lava-se a fase orgânica com 2 vezes 500 ml de água. Destila-se a fase orgânica a seco sob vácuo. O extrato seco e os cristais anteriormente filtrados são misturados juntos. São obtidos 53,07 g de 17-E-metil oxima de DHEA, seja um rendimento total de 96,4%.

Espectro de RMN: 400 MHz, CDCl_3 d1.

Número	δ ^1H obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	δ ^{13}C obs.	Número	δ ^1H obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	δ ^{13}C obs.
1	1,10 1,87	dd(J=4,0-13,0)	m	37,7	11	1,54 1,66	m		21,2
2	1,52 1,83	m		32,2	12	1,45 2,00	m	dm(12,0)	34,4
3	3,54	tt(4,5-11,0)		72,0	13	-	-		44,1
4	2,26 2,32	ddd(1,5-11,0-13,0) ddd(1,5-4,5-13,0)		42,7	14	1,17	ddd(6,0-10,5-13,0)		54,6
5	-	-		141,3	15	1,36 1,81	m		24,0
6	5,37	d(5,5)		121,5	16	2,40 2,50	dd(8,5-19,0) ddd(1,5-9,0-19,0)		26,4
7	1,64 2,06	m		31,9	17	-	-		170,9
8	1,61			31,1	18-Me	0,93	s		17,5
9	1,02	m		50,7	19-Me	1,04	s		19,9
10	-	-		37,0	OMe	3,83	s		61,8

O próton em posição 3 é axial (3-beta álcool).

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	$\delta^1\text{H}$ litt ΔE	$\delta^1\text{H}$ litt ΔZ	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	$\delta^{13}\text{C}$ litt ΔE	$\delta^{13}\text{C}$ litt ΔZ
18-Me	0,93	0,93	1,05	17,5	16,9	13,4
17	-	-	-	170,9	170,0	170,14
16	2,40-2,50	2,53-2,52	2,42-2,32	26,4	25,0	29,2

Obs = observado, litt = a partir da literatura.

Espectro de massa: Ionização por eletrospray em modo positivo. $MH^+ = 318$.

5 17- β -amino DHEA

- Condensam-se 50 ml de amoníaco a -50°C e acrescenta-se a essa temperatura a solução de 5 g de 17-E-metil oxima de DHEA em 50 ml de tetra-hidrofurano e 7,9 ml de isopropanol (seja 6,55 eq). São acrescentados a -50°C , por frações sob argônio, 1078 g de lítio granulado (seja 9,86 eq). Agita-se durante 8 horas a -50°C , depois se deixa subir a temperatura a 20°C . O produto se cristaliza durante a elevação em temperatura. São acrescentados 50 ml de água, depois se agita a suspensão durante duas horas a 20°C , depois se seca e lava-se com água. Seca-se o sólido sob vácuo a 40°C e são obtidos 4,55 g de 17- β -amino DHEA, seja um rendimento de 100%.

Espectro de RMN: 400 MHz CDCl_3 d1

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
1	1,05 1,87	m dt(13,5-3,5)		38,5	11	1,48 1,61	m m		21,8
2	1,48 1,78	m m		32,2	12	1,01 1,83	m dt(13,0-3,5)		37,6
3	3,39	tt(5,5-11,0)		72,2	13	-	-		43,3
4	2,17 2,22	m m		43,0	14	0,98	m		54,6
5	-	-		142,1	15	1,21 1,64	dq(5,5-12,0) m		24,6

Nú- mero	δ ^1H obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	δ ^{13}C obs.	Nú- mero	δ ^1H obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	δ ^{13}C obs.
6	5,34	d(5,0)		122,1	16	1,32 1,99	ddt(2,5-9,0-12,0) m		31,5
7	1,55 1,99	m m		32,7	17	2,60	t(9,0)		63,4
8	1,49	m		33,5	18-Me	0,69	s		11,2
9	0,95	m		51,8	19-Me	1,03	s		19,9
10	-	-		37,6					

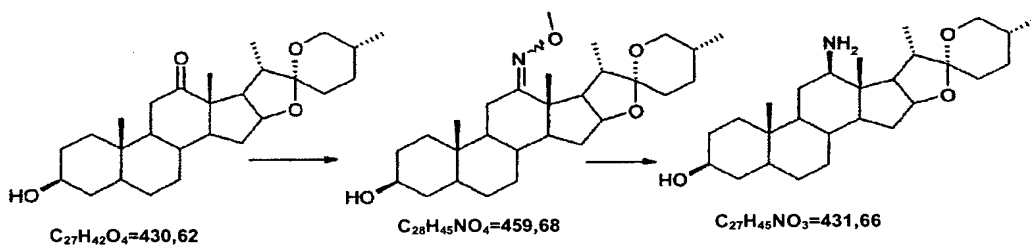
O próton em posição 3 é alfa, portanto 3- β -álcool.

O produto 17-beta amino é puro a 96%. α/β de amina primária = 4/96

Espectro de massa: Ionização por eletrospray em modo positivo

5 $\text{MH}^+ = 290$.

Exemplo 12- β -amina hecogenina



Preparação de 12-Z,E-metil oxima Hecogenina

Dissolvem-se a 20°C, 20 g de hecogenina em 40 ml de tolueno e 15,8 ml de piridina (seja 8,9 eq). São acrescentados, a 20°C, 2,03 g de cloridrato de metoxil amina (seja 1,1 eq). Obtém-se uma suspensão branca que se agita durante 3 horas a 50°C e 15 horas a 30°C. Seca-se e lava-se com água. Seca-se o produto sob vácuo a 40°C. São obtidos 7,05 g de 12-Z,E-metil oxima hecogenina, seja um rendimento de 69,5%.

Espectro de RMN: 400 MHz, CDCl_3 d1

15 Espectro próton:

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidade J (em Hz)	Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidade J (em Hz)
1	1,07 1,76	M M	15	1,40 2,07	m m
2	1,45 1,85	M M	16	4,39	m
3	3,60	tt(5,0 e 11,0)	17	2,56	dd(6,5 - 8,5)
4	1,32 1,58	M M	18-Me	0,95	s
5	1,13	M	19-Me	0,88	s
6	1,61 1,72	m m	20	1,86	m
7	0,91 1,75	m m	21	1,10	d(7,0)
8	1,76	m	22	-	-
9	0,87	m	23	1,34	m
10	-	-	24	1,47-1,65	m-m
11	1,65 3,16	m dd(5,0 - 15,0)	25	1,67	m
12	-	-	26	3,38 3,50	t(11,0) ddd(1,5-4,0-11,0)
13	-	-	27-Me	0,80	d
14	1,35	m	OMe	3,78	s

Espectro de carbono:

Número	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
1	37,0	15	31,3
2	31,8	16	80,2
3	71,3	17	56,3
4	38,5	18-Me	17,4
5	45,2	19-Me	12,3
6	32,1	20	42,7

Número	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
7	32,4	21	13,6
8	32,7	22	109,6
9	54,0	23	28,8
10	36,4	24	29,3
11	21,0	25	30,7
12	163,8	26	67,3
13	47,6	27-Me	17,5
14	56,7	OMe	61,5

19-Me: 12,3 ppm (5 α). H em 3: 3,60 ppm; (é axial, portanto α , pois ele sai sob a forma de triplo com J = 5,0 e 11,0 Hz).

Espectro de massa: Ionização por eletrospray realizada em modo positivo.

Presença dos dois isômeros Z e E. $\text{MH}^+ = 460$.

5 12- β -amino hecogenina

Condensam-se 50 ml de amoníaco a -50°C e acrescenta-se a essa temperatura a solução de 5 g de 17-Z,E-metil oxima hecogenina em 50 ml de tetra-hidrofurano e 5,45 ml de isopropanol (seja 6,5 eq). Acrescenta-se sob agitação e sob gás inerte a -50°C , por frações 3 horas, 0,393 g de lítio granulados (seja 5,21 eq). Mantém-se sob agitação durante ... horas, depois deixa-se subir a temperatura a 20°C . São acrescentados 50 ml de água e destila-se o tetra-hidrofurano sob vácuo. São acrescentados 100 ml de água e agita-se durante 24 horas a 20°C . Seca-se e lava-se com água. Seca-se o sólido sob vácuo a 40°C .

15 São obtidos 4,65 g de 12-beta-amino hecogenina, seja um rendimento de 99%.

Espectro de RMN: 400 MHz, CDCl_3 d1.

Espectro de prótons:

Nú- mero	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Nú- mero	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
1	0,98 1,72	dt(4,0-13,0) m		37,3	15	1,37 2,02	m ddd(6,0-7,0-12,0)		31,8
2	1,40	m		32,0	16	4,43	ql(7,0)		81,0

Nú- mero	δ ^1H obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	δ ^{13}C obs.	Nú- mero	δ ^1H obs.	Multiplicidade (em Hz)	J	δ ^{13}C obs.
	1,80	m							
3	3,59	tt(4,5-11,0)		71,5	17	1,88	m		61,8
4	1,29	m		38,5	18-Me	0,78	s		10,9
	1,59	m							
5	1,10	m		45,2	19-Me	0,83	s		12,9
6*	1,30	m		29,0	20	1,88	m		42,4
	1,30	m							
7	0,88	m		32,5	21	1,08	d(7,0)		14,9
	1,69	m							
8	1,50	m		34,7	22	-	-		109, 6
9	0,78	m		54,0	23*	1,63 1,68	m m		32,4
10	-	-		35,9	24	1,45 1,63	m-m		29,3
11	1,22 1,74	m m		30,4	25	1,63	m		30,6
12	2,58	dl(10,0)		61,1	26	3,36 3,47	t(11,0) ddd(2,0-4,0-11,0)		67,2
13	-	-		45,3	27-Me	0,80	d(6,0)		17,6
14	1,09	m		56,2					

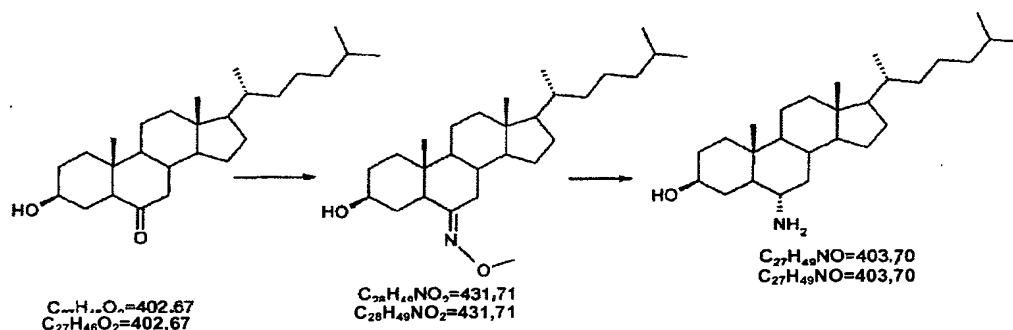
*: atribuições que podem ser invertidas.

19-Me: 12,9 ppm, o que é característico da série 5 α . H em 3: 3,59 ppm; ele é axial, portanto α , pois sai sob a forma de triplo, com J = 4,5 e 11,0 Hz.

5 α/β da amina primária = 5/95

Espectro de massa: Ionização por eletrospray em modo positivo $\text{MH}^+ = 432$.

Exemplo 4: 6- α -amino colestanol



Preparação do 6-E-metil oxima colestanol

São dissolvidos a 20°C, 10 g de 6-oxo colestanol (pureza 99%) em 40 ml de tolueno e 17,63 ml de piridina (seja 8,9 eq). São acrescentados, a 20°C, 2,30 g de cloridrato de metoxil amina (1,1 eq). Obtém-se uma suspensão branca que se agita durante 6 horas a 50°C e 30 horas a 25°C. São acrescentados 40 ml de água, decanta-se e elimina-se a fase aquosa. A fase orgânica é retomada e lavada com água. Destila-se a solução a seco. O sólido é colocado em suspensão em 40 ml de n-heptano, secado e lavado com 10 ml de n-heptano. Seca-se o produto sob vácuo.

São obtidos 10,14 g de 6-E-metil oxima colestanol, seja um rendimento de 95,5%.

Espectro de RMN: $CDCl_3$: isômero ΔE (OMe cis em relação ao CH_2 em 7); H em 3 axial, OH em 3 é, portanto, β (série 5 α).

Nú- mero	δ 1H obs.	Multiplicidade J (em Hz)	δ ^{13}C obs.	Nú- mero	δ 1H obs.	Multiplicidade J (em Hz)	δ ^{13}C obs.
1	1,14 1,78	m dt(13,0-3,5)	36,5	18-Me	0,66	s	12,5
2	1,41 1,86	m m	31,3	19-Me	0,76	s	13,0
3	3,57	tt(4,5-11,0)	71,6	20	1,40	m	36,0
4	1,54 2,00	m m	32,2	21	0,91	d(6,5)	19,0
5	1,93	dd(2,5-12,0)	50,2	22	1,04 1,36	m m	36,7
6	-	-	159,4	23	1,14 1,34	m m	24,2

7	1,20 3,22	m dd(4,5-13,5)	30,7	24	1,14	m	40,0
8	1,51	m	36,3	25	1,54	m	28,2
9	1,13	m	57,0 ou 56,8	26 e 27	0,86 0,87	d(6,5) d(6,5)	22,9
10	-	-	43,2	OMe	3,82	s	61,7
11	1,32 1,57	m m	21,8				
12	1,14 2,02	m m	40,0				
13	-	-	49,7				
14	0,92	m	54,9				
15	1,14 1,62	m m	24,4				
16	1,25 1,85	m m	28,6				
17	1,13	m	56,8 ou 57,0				

Espectro de massa: Ionização por eletrospray realizada em modo positivo.
 $MH^+ = 432$.

6- α -amino colestanol

Condensam-se 50 ml de amoníaco a -50°C e acrescenta-se a
 5 essa temperatura uma suspensão de 5 g de 6-E-metiloxima colestanol em
 50 ml de tetra-hidrofurano e 5,80 ml de isopropanol (seja 6,5 eq). Resfria-se
 a -65°C e acrescenta-se sob agitação por frações, em 5 horas, sob argônio,
 0,490 g de lítio granulado (seja 6,1 eq). Mantém-se sob agitação durante 1
 hora, depois se deixa voltar a temperatura a 20°C .

10 São acrescentados 50 ml de água e destila-se o tetra-
 hidrofurano sob vácuo. Seca-se e lava-se com água. Seca-se o sólido sob
 vácuo a 40°C e obtém-se um rendimento de 80, 2% em 6- α -amino colestano-
 nol.

Espectro de RMN: 400 MHz, metanol deuteriado.

Número	δ ^1H obs.	Multiplicidade J (em Hz)	δ ^{13}C obs.	Número	δ ^1H obs.	Multiplicidade J (em Hz)	δ ^{13}C obs.
1	1,00 1,72	m m	38,3	14	1,06	m	57,3
2	1,41 1,75	m m	31,6	15	1,19 1,40	m m	24,9
3(axial)	3,48	tt(4,5-11,0)	71,7	16	1,30 1,85	m m	29,5
4	1,16 1,98	m dt(12,0-3,5)	33,2	17	1,13	m	57,5
5	0,91	m	52,7	18-Me	0,69	s	12,4
6(axial)	2,55	dt(3,5-11,0)	49,9	19-Me	0,84	s	13,7
7	0,77 1,87	ql(12,0) dt(12,0-3,5)	42,0	20	1,39	m	36,8
8	1,49	m	35,7	21	0,93	d(7,0)	19,0
9	0,70	m	55,3	22	1,03 1,38	m m	37,1
10	-	-	36,7	23	1,13 1,64	m m	25,0
11	1,33 1,53	m m	22,1	24	1,16	m	40,7
12	1,15 2,02	m dt(12,0-3,5)	41,1	25	1,53	m	29,0
13	-	-	43,5	26 e 27	0,87 0,88	d(7,0) d(7,0)	23,0 23,0

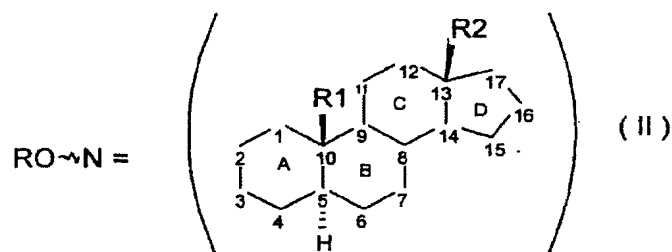
H em 3 axial, OH em 3 é β (série 5 α).

α/β da amina primária = 100/0

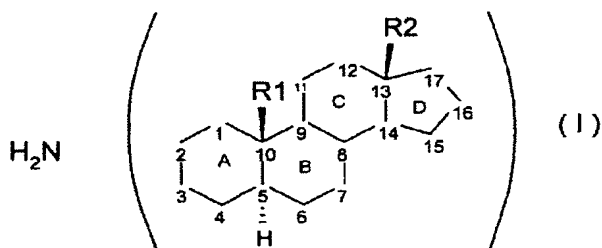
Espectro de massa: $\text{MH}^+ = 404$

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação estereosseletivo de aminas primárias esteroides de configuração α ou β , em posição 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sobre a estrutura esteroide, caracterizado pelo fato de se tratar uma oxima de fórmula (II):



na qual R representa um átomo de hidrogênio, um radical alquila linear, ramificado ou cíclico, contendo de 1 a 12 átomos de carbono, ou um radical arila ou aralquila, contendo até 12 átomos de carbono, R1 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila inferior, contendo de 1 a 4 átomos de carbono, R2 representa um radical alquila inferior, contendo de 1 a 4 átomos de carbono, a função oxima fica situada em posição 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sobre a estrutura, a qual pode ser substituída, por outro lado, por um ou vários grupos não sensíveis às condições da reação definidas a seguir com o lítio metal no amoníaco líquido, a uma

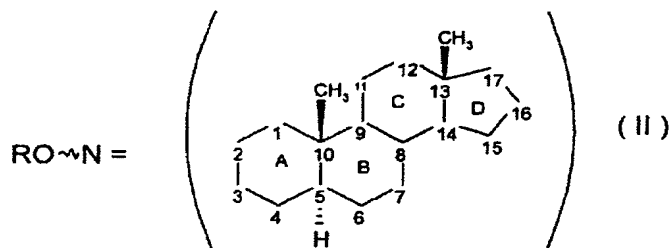


temperatura compreendida entre -33°C e -90°C , em uma mistura de um solvente de tipo éter e de um álcool alifático, e obtém-se o composto esperado de fórmula (I):

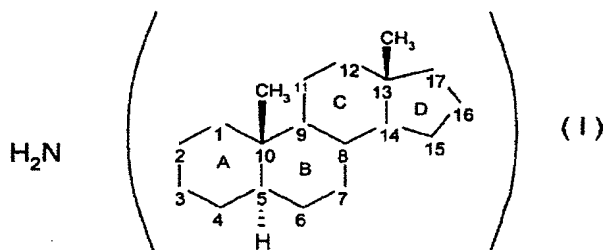
na qual a amina de configuração α ou β está na posição correspondente àquela da oxima sobre o composto de fórmula (II).

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, de preparação

estereosseletivo de aminas primárias esteroides de configuração α ou β , em posição 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sobre a estrutura esteroide, caracterizado pelo fato de se tratar uma oxima de fórmula (II):



na qual R representa um átomo de hidrogênio, um radical alquila linear, ramificado ou cíclico, contendo de 1 a 12 átomos de carbono, ou um radical arila ou aralquila, contendo até 12 átomos de carbono, a função oxima fica situada em posição 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sobre a estrutura, a qual pode ser substituída, por outro lado, por um ou vários grupos não sensíveis às condições da reação definidas a seguir com o lítio metal no amoníaco líquido, a uma temperatura compreendida entre -33°C e -90°C, em uma mistura de um solvente de tipo éter e de um álcool alifático, e obtém-se o composto esperado de fórmula (I):



na qual a amina de configuração α ou β está na posição correspondente àquela da oxima sobre o composto de fórmula (II).

15 3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracteriza-

do pelo fato de se operar a uma temperatura compreendida entre -50°C e -

80°C.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de o álcool utilizado ser um alanol contendo de 1 a 6 átomos de carbono, linear, ramificado ou cíclico, eventualmente substituído por um ou vários átomos de flúor.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de o álcool utilizado ser um alcanol contendo de 1 a 4 átomos de carbono, linear ou ramificado, eventualmente substituído por um ou vários átomos de flúor.

5 6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de o solvente de tipo éter utilizado ser o tetra-hidrofurano ou o metil-tetra-hidrofurano.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de R representar um radical metila, etila ou benzila.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de a estrutura do esteroide de fórmula (II) colocada em jogo ser substituída por um ou vários elementos escolhidos no grupo por halogênio, cetona livre ou protegida, hidróxi livre ou sob a forma eterificada, amino, carbóxi, carbóxi esterificado, imida, uma cadeia carbonada mono ou divalente saturada ou insaturada, linear, ramificada ou cíclica, contendo até 15 átomos de carbono, se for o caso interrompida por 1 a 3 átomos de oxigênio, de enxofre ou de nitrogênio, e eventualmente substituída por hidróxi ou cetona livre ou protegida, halogênio, carbóxi, carbóxi esterificado e comporta, se for o caso, uma ou várias duplas ligações nos ciclos **A** e/ou **B** e/ou **C** e/ou **D**, conjugadas ou não.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de, quando o esteroide é substituído por uma cadeia alcoileno, esta não é um metileno em 17.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de a estrutura do esteroide colocada em jogo ser substituída por um ou vários elementos escolhidos no grupo constituído por flúor, cetona livre ou protegida, hidróxi livre ou protegido, amino, éter, amida, imida, as cadeias alcoíla, alcenila, alcinila e alcoileno, tais como definidas mais acima, e comporta, se for o caso, uma ou várias duplas ligações nos ciclos **A** e/ou **B** e ou **C**, e/ou **D**, conjugadas ou não.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

- a 9, caracterizado pelo fato de a estrutura do esteroide colocada em jogo ser substituída por um vários elementos escolhidos no grupo constituído por cetona livre ou protegida, hidróxi livre ou protegido e uma cadeia alcoíla, linear ou ramificada, contendo até 12 átomos de carbono, e comporta, se for o caso, uma ou duas duplas ligações nos ciclos A e/ou B e/ou C e/ou D.
- 5

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DIASTEREOS-SELETIVA DE UMA AMINA PRIMÁRIA QUIRAL SOBRE UM ESTEROI-DE".**

- 5 A presente invenção refere-se a um processo diastereosseletivo para a obtenção de uma amina primária sobre um esteroide, consistindo em reduzir uma oxima pelo lítio no amoníaco à baixa temperatura em uma mistura éter-álcool.