

**MEMÓRIA DESCRITIVA**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº 85.367 S**

**NOME:** CIBA-GEIGY AG.,  
suiça, industrial, com sede em Klybeckstrasse 141,  
4002 Basileia, Suíça

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS CON-  
TENDO LIGANTES DE AÇÚCAR OPTICAMENTE ACTIVOS"

**INVENTORES:**

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

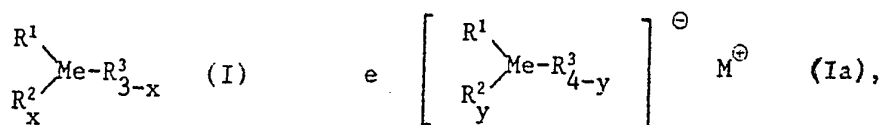
1986/07/23; CH; Nº 2941/86-8

Patente N<sup>o</sup> 85367

- R E S U M O -

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS CONTENDO LIGANTES DE AÇUCAR OPTICAMENTE ACTIVOS"

A presente invenção refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmulas I e Ia



em que:

$R_1$  é um grupo que pode ser transformado em compostos carbonilo ou imina, por exemplo alquilo, alilo, vinilo, ou o radical de um enol ou enanina,  $R^2$  é, por exemplo, ciclo-pentadienilo,  $R^3$  é o radical de um açúcar opticamente activo ou derivado de açúcar, Me é Ti, Zr ou Hf, x é 0, 1 ou 2 e y é 0, 1, 2 ou 3,  $M^\oplus$  é  $Li^\oplus$ ,  $Na^\oplus$ ,  $K^\oplus$ ,  $MgY^\oplus$ ,  $ZnY^\oplus$ ,  $CdY^\oplus$ ,  $HgY^\oplus$ ,  $CuY^\oplus$  ou amónio quaternário, sendo Y halogéneo. Estes compostos são apropriados para utilização como reagentes quirais para compostos contendo aldeído, ceto e/ou grupos imino. N-substituídos. O processo é caracterizado por se fazer reagir na presença de um solvente inerte e um gás inerte um composto de fórmula II



ou um composto de fórmula IIa



com um composto de fórmula III

58.359

Case 6-16015/+

21. JUL 1997  
*al*

1

$$R^1 \oplus M$$

(III)

em que  $M$ ,  $R_1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $M^{\oplus}$ ,  $x$  e  $y$  são como se definiu atrás e  $X$  é um anel.

5

10

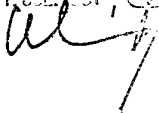
15

20

25

30

35

21 JUL 1987, C  


1

Descrição do objecto do invento  
que

5

CIBA-GEIGY AG., suíça, industrial,  
com sede em Klybeckstrasse 141,  
4002 Basileia, Suíça, pretende  
obter em Portugal para,  
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  
COMPLEXOS CONTENDO LIGANTES DE  
AÇUCAR OPTICAMENTE ACTIVOS"

10

15

O presente invento refere-se a um processo para a  
preparação de complexos de titânio, zircónio ou háfnio  
contendo ligantes de açúcar opticamente activos, um radical  
que pode ser transformado em grupos carbonilo ou grupos  
carbonil-análogos, e se apropriado, um radical aquiral  
e à sua utilização como reagentes enantioselectivos para  
aldeídos, cetonas e iminas n-substituídas.

20

25

T.D. Inch e outros, relatam, no Tetrahedron Letters,  
Nº 41, páginas 3657-3660 (1969) que a reacção de cetonas  
proquirais com complexos de açúcar Grignard quiral magnésio  
dá álcoois quiral secundários. A estereoselectividade da  
reacção é relativamente baixa. Assim, os rendimentos ópti-  
cos são, na maioria dos casos, cerca de 25%, e apenas em  
dois casos se conseguem rendimentos ópticos de 65 ou 70%.

30

35

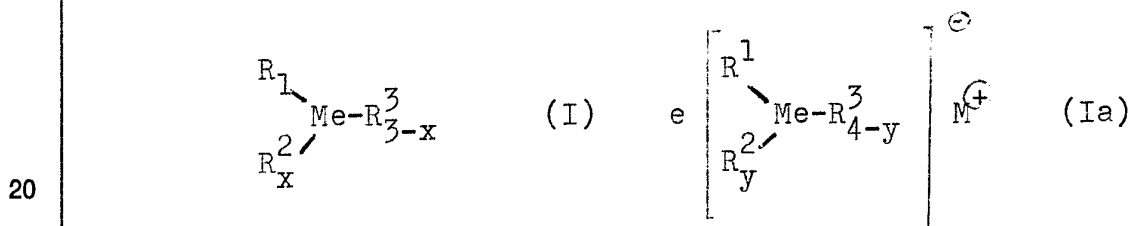
É conhecido, das Helvetica Chimica Acta, Vol, 64,  
Fasc. 7, Nº 243, páginas 2485-2488 (1981) Organometallics  
3, páginas 1716-1717 (1984) e Chem. Ber. 118, 3673-3682  
(1985), que compostos de titânio que contém um grupo trans-  
formador e um radical derivado de um composto monohidroxi  
quiral ou dihidroxi, pode ser feito reagir com aldeídos  
para dar álcoois secundários. Compostos hidroxi quiral ali-

2/11/87

1 fáticos como ligantes apenas resultam em estereoselectivi-  
 2 dade moderada, visto que podem ser obtidos rendimentos  
 3 ópticos elevados com binaftol quiral como ligante. Os li-  
 4 gantes quiral utilizados são de acesso difícil e dispendio-  
 5 sos.

6 Há necessidade de se obterem reagentes organo-titâni-  
 7 cos quirais baratos que possuam uma estereoselectividade  
 8 elevada quando feitos reagir com aldeídos proquirais, ceto-  
 9 nas e iminas e nos quais os ligantes quirais sejam deriva-  
 10 dos de compostos hidroxí quirais facilmente acessíveis em  
 11 quantidades industriais, por exemplo compostos de hidroxí  
 12 quirais naturais.

13 O invento refere-se a compostos de fórmulas I e Ia.



21 em que

22 Me é titânio tetravalente, zircônio ou hafnio,

23 R<sup>1</sup> é alquilo linear ou ramificado, alcenilo, alcinilo,  
 24 cicloalquilo ou cicloalcenilo que é não substituído ou  
 25 substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, ou é arilo, alcarilo, aral-  
 26 quilo, alcaralquilo, aralcenilo, alcaralcenilo, aralcinilo  
 27 ou alcaral\_cinilo que é não substituído ou monosubstituído  
 28 ou poli-substituído por (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>P-, (R<sup>5</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-, R<sup>5</sup><sub>3</sub>Si-,  
 29 R<sup>5</sup><sub>3</sub>SiO-, R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos-S-, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos-O-,  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35

*W. J. G.*

1 sendo  $R^5$  fenilo, benzilo ou alquilo  $C_1-C_8$ , ou é ciano, F, azoto, alquiltio  $C_1-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_{12}$ , amino secundário ou  $-COR^4$  em que  $R^4$  é o radical de um álcool monohidrico; ou  $R^1$  é um radical de um enol, enamina ou enehidrazina;

5  $R^2$  é ciclopentadienilo, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, ariltio ou aralquiltio que é não substituído ou substituído por alquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, aralquilo, tri-  
10 alcoxisililo, trialquilsililo ou halogéneo; ou  $R^2$  é halogéneo, pseudohalogéneo, aciloxi, acilamino ou trialquilsililo-  
xi,

15  $R^3$  é o radical, reduzido por um grupo hidróxilo ou tiol ou um átomo de hidrogénio de amina de um açúcar protegido mono-hidroxi-funcional, monotiol-funcional ou monoamina-funcional, opticamente activo, tio-açúcar ou amino-açúcar ou seus derivados pertencentes ao grupo dos álcoois de açúcar; ésteres de um ácido de açúcar, ácido aldo-açúcar  
20 ou ácido ceto-açúcar; amino-açúcares, mercaptais de açúcar ou deoxi-açúcares, x é 0, 1 ou 2 e y é 0, 1, 2 ou 3 e  $M^{\oplus}$  é  $Li^{\oplus}$ ,  $Na^{\oplus}$ ,  $K^{\oplus}$ ,  $MgY^{\oplus}$ ,  $ZnY^{\oplus}$ ,  $CdY^{\oplus}$ ,  $HgY^{\oplus}$   $CuY^{\oplus}$  ou amónio quaternário sendo Y halogéneo.

25 Todas as preferências seguintes podem ser combinadas para dar quaisquer grupos desejados, compostos por, pelo menos, duas formas de realização preferidas.

30 Os compostos da fórmula I são os preferidos. Protegido e monohidroxi-funcional, monotiol-funcional ou monoamino-funcional significa que os grupos de açúcar hidroxilo, tiol ou amino ou derivados de açúcar estão protegidos, excepto relativamente a um grupo OH, SH ou NH. Açúcares monohidroxi-funcionais ou derivados de açúcar são preferidos.  
35 Me é de preferência Ti.

21 JUL 1987  
at

1 Meios opticamente activos contendo predominantemente um enantiômero, de preferência um enantiômero essencialmente puro.

5  $R^1$  é um grupo que pode ser transformado em compostos carbonilo e imina. Como alquilo,  $R^1$  contém, de preferência, 1 a 18 átomos C, especialmente 1-12 átomos C. São exemplos os metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, i- ou t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo e eicosilo. Metilo, etilo, propilo e butilo que podem ser substituídos como atrás indicado são particularmente preferidos.

15 Como alcenilo,  $R^1$  contém, de preferência, 2 a 12 átomos C, especialmente 2 a 6 átomos C. Pode ser ou alcenilalquilo de fórmula  $(C_n H_{2n-1})-C_m H_{2m-}$  na qual n é um número de 2 a 12, de preferência 2 a 6, e m é um número de 1 a 6, de preferência 1 ou 2, ou alquilvinilo que tem, de preferência, 1 a 10 átomos C no grupo alquilo. Exemplos são: alilo, 1-metil-alilo, 2-metilalilo, but-2-en-4-ilo, but-1-en-3-ilo, pent-3-en-5-ilo, pent-1-en-3-ilo, hex-4-en-6-ilo, hex-2-en-4-ilo, hept-2-en-1-ilo, hept-3-en-5-ilo, oct-6-en-8-ilo, oct-2-en-4-ilo, non-2-en-2-ilo, dec-8-en-10-ilo, dodec-3-en-12-ilo, vinilo, crotonilo, n-but-1-en-1-ilo, but-2-en-3-ilo, pent-1-en-2-ilo e hex-1-en-1-ilo.

25  $R^1$  é, de preferência, vinilo ou alilo,  $R^1$  é em particular e preferentemente alilo.

30 Como alcinilo,  $R^1$  contém, de preferência, 2-12 átomos C, em especial 2-6 átomos C. O grupo alcinilo pode, ou estar na cadeia de carbono ou ser terminal. Exemplos são: etinilo, prop-2-in-3-ilo, prop-1-in-3-ilo, but-1-in-4-ilo, but-3-in-4-ilo, pent-4-in-5-ilo, pent-3-in-5-ilo, pent-2-

21 JUL 1970  
W

1 -in-4-ilo, pent-1-in-5-ilo e hex-1-in-6-ilo. Etinilo e propargilo são preferidos.

5 Como cicloalquilo e cicloalcenilo,  $R^1$  contém, de preferência 3-8, especialmente 3-6 e particularmente 5 ou 6 átomos C no anel e pode ser substituído por alquilo  $C_1-C_4$ . São exemplos: ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopent-1-en-3-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclo-hex-1-en-3-ilo, ciclohex-10 -2-en-1-ilo, ciclohept-1-en-3-ilo ou ciclooct-1-en-3-ilo. Como arilo,  $R^1$  contém, de preferência, 6-12 átomos C e é de preferência naftilo e especialmente fenilo. Como alcari- lo,  $R^1$  contém de preferência 7 a 16 átomos C. O arilo é preferencialmente fenilo. São exemplos: metilfenilo, dime- 15 tilfenilo, etilfenilo, n-propilfenilo, isopropilfenilo, n-, i- e t-butilfenilo, di-t-butilfenilo, hexilfenilo, octilfenilo e decilfenilo.

20 Como aralquilo,  $R^1$  contém de preferência 7 a 16 átomos C, especialmente 7-10 átomos C. Arilo é preferentemente fenilo. São exemplos: benzilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo e fenilhexilo. Benzilo e 1-feniletilo ou 2-feniletilo são preferidos.

25 Como alcaralquilo,  $R^1$  pode conter, de preferência, 8-16 átomos C. Arilo é de preferência fenilo. São exemplos: metilbenzilo, etilbenzilo, n-propilbenzilo, isopropilben- zilo, di-metilbenzilo, n-, i- ou t-butilbenzilo, di-t-butil- 30 benzilo, hexilbenzilo, nonilbenzilo, 1-metilfenilet-2-ilo, 2-metilfenilet-2-ilo e 1-metilfenilprop-3-ilo.

35 Como aralcenilo,  $R^1$  contém, de preferência, 8 a 16 átomos C. Arilo é, preferentemente, fenilo. São exemplos: fenilvinilo, 1-fenil-prop-1-en-3-ilo, 2-fenilprop-2-en-1-

58.359

Case 6-16015/+

1 -ilo, 3-fenilprop-1-en-3-ilo, fenilbutenilo, fenilpentenilo e fenilhexenilo.

5 Como alcaralcenilo,  $R^1$  contem, de preferência, 9 a 16 átomos C. Arilo é de preferência fenilo. São exemplos: metilfenilvinilo, etilfenilvinilo, dimetilfenilvinilo, 1-metilfenilprop-2-en-3-ilo e 2-metilfenilprop-2-en-3-ilo.

10 Como aralcinilo,  $R^1$  contem, de preferência, 8 a 16 átomos C. Arilo é, de preferência, fenilo. São exemplos: feniletinilo, fenilpropinilo e 1-fenilbut-3-in-4-ilo.

15 Como alcaralcinilo,  $R^1$  contém, de preferência, 9 a 16 átomos C. Arilo é, de preferência, fenilo. São exemplos: metilfeniletinilo e metilfenilpropargilo.

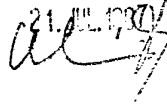
20 Alguns exemplos de radicais  $R^1$  são  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ , vinilo, alilo e radicais alilo substituídos, por exemplo  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  $-\text{CH}(\text{SR}^5)\text{CH}=\text{CH}-\text{SiR}^5_3$ ,  $-\text{C}(\text{OSiR}^5_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-\text{R}^5$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR}'$   
 $\begin{array}{c} | \\ \text{CN} \end{array}$

e

25  $\text{R}^5$  pode ser conforme definido anteriormente.

30 riormente.  $\text{R}'$  pode ser, por exemplo, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , metoxi metilo, metoxiisopropilo, 1-trimetilsililet-2-ilo ou  $\text{SiR}^5_3$ .

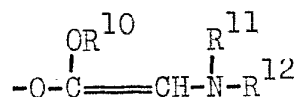
35 O radical de enol  $R^1$  está ligado ao metal Me via átomo de oxigênio enol. Os enois podem ser lineares ou cíclicos. O radical  $R^1$  de enol contem de preferência mais de 20 átomos C, especialmente 2 a 16 átomos C. Os enois cíclicos podem conter 3 a 8 átomos no anel, especialmente 4-6

21.11.1970  


1 átomos no anel, e o anel pode ser formado a partir de átomos  
 pertencentes ao grupo C, O, S e N. O radical  $R^1$  de enol,  
 pode, por exemplo, ter a fórmula geral:



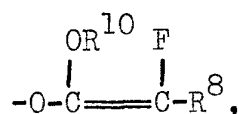
10  $R^6$  pode ser, por exemplo, H, alquilo  $C_1-C_8$  substituído  
 ou não substituído, alcoxi  $C_1-C_8$ , alquiltio  $C_1-C_8$ , cicloalquilo com 3-6 átomos C no anel, fenilo, benzilo, fenoxi,  
 feniltio, benziloxi, benziltio, amino secundário,  $-OB(O\text{-alquilo } C_1-C_8)_2$ ,  $-OSn(R^9)_3$  na qual  $R^9$  é alquilo  
 $C_1-C_8$ , fenilo ou benzilo,  $-OTi(R^9)_3$ , OLi ou  $-OSi(R^5)_3$ .  
 15  $R^7$  e  $R^8$  podem ser, independentemente H, F ou alquilo  $C_1-C_8$   
 substituído ou não substituído, alcoxi  $C_1-C_8$ , alquiltio  
 $C_1-C_8$ , cicloalquilo tendo entre 3 a 6 átomos C no anel,  
 fenilo, benzilo, fenoxi, feniltio, benziloxi, benziltio,  
 amino secundário ou  $-OSi(R^5)_3$ . Possíveis substituintes são  
 20 os mencionados para  $R^1$ . O grupo amino secundário pode conter  
 alquilo  $C_1-C_8$ , fenilo, benzilo ou grupos  $(R^5)_2Si$ . Também  
 pode ser, um grupo amino secundário heterocíclico, con-  
 tendo de preferência, 4-6 átomos no anel pertencentes ao  
 grupo de C, O, S, Si e N.  $R^6$  e  $R^7$  ou  $R^7$  e  $R^8$  juntos, podem,  
 25 juntamente com os átomos C aos quais estão ligados, formar  
 um anel heterocíclico ou carbocíclico de 3-membros até 8-  
 membros, de preferência 4-membros a 6-membros, e o anel  
 heterocíclico pode conter átomos pertencentes ao grupo de  
 C, O, S e N. Os anéis podem ser substituídos conforme defi-  
 nido anteriormente para  $R^1$ . Enóis de derivados de glicina,  
 30 que têm, por exemplo, a fórmula:



35 formam um grupo preferido.  $R^{10}$  pode ser, por exemplo, ben-

1 zilo, fenilo ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> podem ser alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo ou benzilo ou podem, juntos ao átomo N, for-  
 5 R<sup>11</sup> juntos, podem também ser metileno ou etileno. R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup>  
 podem também ser grupos protectores destacáveis, por exem-  
 plo, R<sub>3</sub><sup>5</sup>Si-5 ou -SiR<sub>2</sub><sup>5</sup> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> SiR<sub>2</sub><sup>5</sup>-. R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> podem  
 ser substituídos conforme atrás definido para R<sup>1</sup>. Radicais  
 enol de fórmula

10



15

na qual R<sup>8</sup> e R<sup>10</sup> são como anteriormente definido, formam  
 outro grupo preferido.

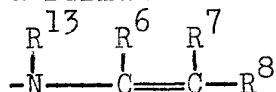
20

25

R<sup>1</sup> pode também ser o radical de uma enamina ou ene-  
 hidrazina ligada ao metal Me via átomo N. Estes podem ser  
 enaminas cíclicas ou lineares ou enehidrazinas, contendo  
 de preferência mais de 20 átomos C, especialmente 2-16 áto-  
 mos C. As enaminas cíclicas e enehidrazinas podem conter  
 3-8 átomos no anel, especialmente 4-6 átomos no anel, e o  
 anel pode ser formado a partir de átomos pertencentes ao  
 grupo de C, O, S e N. O átomo N, do grupo enamina pode ser  
 substituído, de preferência por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, ben-  
 zilo ou grupos de protecção, por exemplo R<sub>3</sub><sup>5</sup>Si-.

30

O radical enamina ou o radical enehidrazina, podem,  
 por exemplo, ter a fórmula



35

na qual R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são conforme atrás definido para o radi-  
 cal enol, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>13</sup>, juntos ao grupo C-N, ou R<sup>7</sup> e R<sup>13</sup>,  
 juntos ao grupo -N-C=C- formam uma estrutura heterocíclica

1 de 3 a 8-membros, de preferência 4 a 6-membros, que podem  
conter heteroátomos adicionais pertencentes ao grupo de O,  
S e N e  $R^{13}$  é H, alquilo  $C_1-C_8$ , fenilo, benzilo, alcoxi  
5  $C_1-C_8$ , fenoxi, benziloxi,  $R^5Si-$  ou  $-NR^{14}R^{15}$ , na qual  $R^5$  é  
como atrás definido e  $R^1$  e  $R^{15}$  são H, alquilo  $C_1-C_8$ , fenilo  
ou benzilo. Num grupo preferido,  $R^6$  é H, alquilo  $C_1-C_8$ , fe-  
nilo ou benzilo e  $R^7$  e  $R^8$  são H. Os radicais enol, enamina  
e enehidrazina são radicais nucleofílicos-C susceptíveis  
10 de sofrerem reacções aldol.

Como radical de um enol,  $R^1$  pode ser também uma ceto-  
na, éster ou enolato de amida, e especialmente conter até  
16 átomos C, em particular 4-16 átomos C. Os enolatos podem  
15 ser derivados dos  $\beta$ -cetoaldeídos, 1,3-dicetonas, ésteres  
de ácido,  $\beta$ -cetocarboxílico e  $\beta$ -cetocarboxamidas. O grupo  
éster contem, de preferência, radicais de álcoois  $C_1-C_6$   
alifáticos. O átomo N no grupo amida pode ser mono substi-  
tuido ou di substituído, de preferência por alquilo  $C_1-C_6$ .  
São exemplos:  $\beta$ -cetobutiraldeído, acetilacetona, benzoila-  
20 cetona, etilacetoacetato e acetoacetamida.

O radical  $R^1$  pode ser mono substituído ou poli substi-  
tuido, de preferência mono substituído até tri-substituído  
e particularmente mono substituído ou di-substituído. Se o  
25 substituinte é alcoxi ou alquiltio, este contem de preferên-  
cia 1-6 átomos-C.  $R^4$  é, de preferência, o radical de um  
álcool alifático tendo 1 a 6 átomos C. Exemplos possíveis  
são radicais de álcoois alifáticos ou cicloalifáticos.  
São exemplos: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-, i-  
30 e t-butoxi, pentoxi, hexiloxi, ciclopentiloxi e ciclohexilo-  
xi.

Como alquilo,  $R^5$  contem, de preferência, 1-6 átomos  
C, especialmente 1-4 átomos C. O alcoxi, alquiltio,

21 JUL 1937  
*W. J. G.*

1 -S-C<sub>2</sub>C<sub>4</sub>-alquilenos-S- e o -O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos-O- podem estar ligados ao átomo-C; estes são então grupos cetal ou acetal.

5 O amino secundário, no sentido de um substituinte, pode ter a fórmula -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> na qual R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> são alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, de preferência alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo ou R<sup>5</sup><sub>3</sub>Si-, ou R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> juntos são alquilenos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 3-oxapentileno ou -SiR<sup>5</sup><sub>2</sub>-alquilenos-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-SiR<sup>5</sup><sub>2</sub>- e R<sup>5</sup> é como atrás definido.

10 Num subgrupo preferido, R<sup>1</sup> é alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, linear ou ramificado alcenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo com 3-8 átomos C no anel, cicloalquenilo com 3 a 8 átomos C no anel, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, alcarilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> ou aralquilo, alcaralquilo-C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>, aralcenilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>, alcaralcenilo C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>, aralcinilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> ou alcaralcinilo C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub> que é não substituído ou monosubstituído ou polisubstituído por amino secundário, ciano, nitro, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou -COR<sup>4</sup> na qual R<sup>4</sup> é alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; ou R<sup>1</sup> é o radical de um enol, enamina ou enehidrazina que é ligada ao átomo de oxigênio enol ou ao átomo de azoto enamina.

25 Num outro subgrupo preferido, R<sup>1</sup> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo com 3-6 átomos C no anel, cicloalquenilo com 3 a 6 átomos C no anel, fenilo, fenilo-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), fenilo (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-fenilo(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fenilvinilo, feniletinilo, fenilpropargilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-fenilvinilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) feniletinilo ou (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)fenilpropargilo que é não substituído ou monosubstituído ou polisubstituído por amino secundário, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou -COR<sup>4</sup> na qual R<sup>4</sup> é alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; ou R<sup>1</sup> é o radical de um enol, enamina ou enehidrazina tendo mais de 20 átomos C que pode ser ligado ao átomo de oxigênio enol ou ao átomo de azoto enamina.

35

21/02/87

1           R<sup>1</sup> é particularmente, de preferência alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
linear ou ramificado, vinilo, alilo, etinilo, propargilo,  
ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo,  
5           fenilo, metilfenilo, benzilo, 1-fenilet-2-ilo, metilbenzi-  
lo, fenilvinilo, metilfenilvinilo, feniletinilo, fenilpro-  
pargilo, metilfeniletinilo, dimetilfeniletinilo ou dimetil-  
fenilpropargilo que é não substituído ou monosubstituído  
ou polisubstituído por amino secundário, ciano, nitro, al-  
coxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou -COR<sup>4</sup>, na qual R<sup>4</sup> é alcoxi  
10           C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; ou R<sup>1</sup> é o radical de um enol, enamina ou enehidra-  
zina com 2-16 átomos C, que pode estar ligado ao átomo  
de oxigênio enol ou ao átomo de azoto enamina.

          Como ciclopentadienilo, alcoxi, cicloalcoxi, ciclo-  
15           alquilalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, ariltio e  
aralquiltio, R<sup>2</sup> pode ser substituído, por exemplo, por 1  
a 3, de preferência 1 ou 2, substituintes. Exemplos de subs-  
tituintes apropriados são alquilo, que tem, de preferência,  
1 a 6 átomos C, alcenilo que tem, de preferência, 2 a 6 áto-  
20           mos C, alcoxi que tem, de preferência, 1 a 6 átomos C,  
cicloalquilo que tem, de preferência, 5 ou 6 átomos C no  
anel, arilo que tem, de preferência, 6 a 12 átomos C, aral-  
quilo que tem, de preferência, 7 a 13 átomos C, trialcoxi-  
sililo que tem, de preferência, 1 a 6 átomos C nos grupos  
25           alcoxi, trialquilsililo que tem de preferência 1 a 6 átomos  
C nos grupos alquilo, ou halogênio, de preferência F, Cl. e  
Br. Arilo é, especialmente, fenilo, e aralquilo e especial-  
mente benzilo.

          Como alcoxi, R<sup>2</sup> contem, de preferência, 1 a 18 átomos  
30           C, especialmente 1 a 12 átomos C. São exemplos: metoxi, eto-  
xi, n-propoxi, isopropoxi, n-, i- ou t-butoxi, pentoxi, he-  
xoxi, 2-etilhexoxi, octilox, noniloxi, deciloxi, undeciloxi,  
dodeciloxi, tri-t-butilmetoxi, tetradeciloxi ou octadeciloxi,  
35           xi. Como cicloalcoxi e cicloalquilalcoxi, R<sup>2</sup> contem, de

*W. J. 1977*

1 preferência, 4-8 átomos C no anel, especialmente 5 ou 6 áto-  
mos C no anel, e, no total, de preferência, 4-18 átomos C,  
especialmente 4-12 átomos C. São exemplos os ciclopentoxi,  
ciclohexoxi, ciclohexilmetoxi e tripticen-9-oxi.

5

Como ariloxi,  $R^2$  é especialmente ariloxi- $C_6-C_{12}$ , de  
preferência, naftoxi ou fenoxi; como aralcoxi, é especial-  
mente aralcoxi  $C_7-C_{12}$  de preferência benziloxi ou fenileto-  
xi.

10

Como alquiltio,  $R^2$  contém, de preferência, 1-18 átomos  
C, especialmente 1-12 átomos C. O alquiltio pode ser linear  
ou ramificado. São exemplos: metiltio, etiltio, n-propiltio,  
isopropiltio, n-, i- ou t-butiltio, pentiltio, hexiltio,  
15 octiltio, dodeciltio e octadeciltio.

15

Como ariltio,  $R^2$  contém especialmente 6-12 átomos-C  
e é, de preferência, feniltio ou naftiltio, como aralquiltio,  
20  $R^2$  tem especialmente 7-16 átomos C e é de preferência  
benziltio ou feniletiltio.

20

Como halogéneo,  $R^2$  pode ser F, Cl, Br ou I e como  
pseudohalogéneo pode ser CN, CNS ou CNO.

25

Como aciloxi e acilamino,  $R^2$  contém, de preferência,  
1 a 18 átomos C, especialmente 1 a 12 átomos C. O átomo  
N, no acilamino, pode ser substituído por alquilo  $C_1-C_6$ .  
O aciloxi e acilamino, podem ser derivados, por exemplo,  
de ácidos carboxílico  $C_1-C_{18}$  alifáticos, de preferência  
30 ácidos carboxílico  $C_1-C_{12}$ , ácidos carboxílico  $C_7-C_{13}$  aro-  
máticos ou ácidos carboxílico  $C_8-C_{14}$  aralifáticos. O que se  
segue são exemplos de ácidos a partir dos quais aciloxi e  
acilamino podem ser derivados: ácido fórmico, ácido acético,  
ácido cloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoro-  
acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido benzóico,  
35

35

1 ácido clorobenzóico e ácido fenilacético.

5 Como trialquilsililoxi,  $R^2$  contem, de preferência, 1 a 6 átomos C nos grupos alquilo. Exemplos de grupos alquilo são: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, i- ou t-butilo, pentilo e hexilo. Exemplos de trialquilsililoxi são: trimetilsililoxi, trietilsililoxi, triisopropilsililoxi, tri-n-butilsililoxi e tri-t-butilsililoxi.

10 Numa incorporação preferida,  $R^2$  é ciclopentadienilo, alcoxi- $C_1-C_{18}$ , ariloxi  $C_6-C_{12}$ , aralcoxi  $C_7-C_{16}$ , alquiltio  $C_1-C_{18}$ , ariltio  $C_6-C_{12}$  ou aralquiltio  $C_7-C_{16}$ , que é não substituído ou substituído por alquilo  $C_1-C_6$ , alcenilo- $C_2-C_6$ , alcoxi- $C_1-C_6$ , cicloalquilo com 5 ou 6 átomos no  
15 anel, fenilo, benzilo, trialcoxisililo com 1 a 6 átomos C nos grupos alcoxi, trialquilsililo com 1 a 6 átomos C nos grupos alquilo, F, Cl ou Br; ou  $R^2$  é halogéneo, pseudohalogéneo, aciloxi- $C_1-C_{18}$ , acilamino  $C_1-C_{18}$  ou trialquilsililoxi com 1 a 6 átomos C nos grupos alquilo.

20 Numa outra incorporação preferida,  $R^2$  é ciclopentadienilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , fenoxi, benziloxi, alquiltio  $C_1-C_6$ , feniltio ou benziltio que é não substituído ou substituído por alquilo  $C_1-C_6$ , alcenilo  $C_2-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo com 5 ou 6 átomos C no anel, fenilo, benzilo, trialcoxisililo com 1 a 6 átomos C nos grupos alcoxi, trialquilsililo com 1 a 6 átomos C nos grupos alquilo, F, Cl ou Br; ou  $R^2$  é Cl, Br, I, CN, CNS, CNO, aciloxi  $C_1-C_{12}$ , acilamino  $C_1-C_{12}$  ou trialquilsililoxi com 1 a 4 átomos C nos grupos alquilo.

30  $R^2$  é particularmente, de preferência, ciclopentadienilo ou metilciclopentadienilo.

35  $R^3$  é, de preferência, o radical de um monossacarido

21 JUL 1987  
*[Handwritten signature]*

1 protegido monohidroxi-funcional, monotiol-funcional ou mo-  
noamino-funcional-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, ou dissacaridos ou trissacaridos  
correspondentes, ou derivados do mesmo, pertencentes ao  
5 grupo de álcoois de açúcar, ésteres de um ácido de açúcar,  
ácido de aldo-açúcar ou ácido de ceto-açúcar, amino-açuca-  
res, deoxi-açucares ou mercaptais de açúcar R<sup>3</sup> é particu-  
larmente, de preferência, o radical de um monossacarido  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, especialmente um monossacarido C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>, ou deriva-  
dos do mesmo. Em particular, R<sup>3</sup> é o radical de uma furano-  
se ou piranose protegida.

Os grupos hidroxilo de açucares e seus derivados são  
protegidos. Possíveis grupos de proteção apropriados são  
15 acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, benzilo, difenilmetilo, tritilo,  
alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilideno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, trifenilsililo  
ou trialquilsililo com 1 a 8 átomos C nos grupos alquilo, e  
também difenil-Si= ou (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>-Si= e difenil-Sn=  
ou (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub> Sn=. O alquilideno pode ser substituído,  
por exemplo, por fenilo. O arilo contém, de preferência,  
20 2 a 7 átomos C, o alquilo, de preferência, 1 a 4 átomos C,  
os grupos alquilo no trialquilsililo, de preferência, 1 a  
6 átomos C, o alquilideno de preferência, 2 a 6 átomos C  
e o cicloalquilideno, de preferência, 5 ou 6 átomos C no  
anel. São exemplos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,  
25 n-, i- ou t-butilo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloi-  
lo, benzoilo, metilideno, etilideno, 1,1-propilideno,  
2,2-propilideno, 1,1-butilideno, 2,2-butilideno, benzilide-  
no, pentilideno, hexilideno, ciclohexilideno, trimetilsili-  
lo, dimetil-t-butilsililo, (1,1,2,2-tetrametiletil)-dimetil-  
30 sililo, (t-butil)<sub>2</sub>Si=, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si=, (isopropil)<sub>2</sub>Si= e (n-bu-  
til)<sub>2</sub>Sn=. Grupos de proteção apropriados adicionais são  
alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-B ou fenoxi-B ou fenil-B e também alcóximetilo,  
por exemplo, metóximetilo, etóximetilo ou (trimetilsilile-  
toxi)metilo.

35

1 Os açúcares a partir dos quais  $R^3$  é derivado podem  
ser, por exemplo, aldoses ou cetoses. São exemplos: glice-  
raldeído, eritrose, treose, arabinose, ribose, xilose, li-  
xose, glucose, manose, alose, galactose, frutose, gulose,  
5 altrose, idose, talose, ribulose, eritrulose, xilulose,  
psicose, sorbose e tagatose. Os açúcares podem estar  
numa forma de cadeia-aberta ou cíclica, por exemplo na for-  
ma de furanoses ou piranoses.

10 Exemplos de dissacaridos e trissacaridos são as  
sucrose, maltose, lactose e rafinose.

15 Exemplos de álcoois de açúcar a partir dos quais  $R^3$   
pode ser derivado são sorbitol e manitol.

20 Os ácidos de açúcar, ácidos de açúcar aldo- e ceto-  
a partir dos quais  $R^3$  pode ser derivado podem estar na for-  
ma de lactonas ou ésteres, o grupo éster ou grupos éster  
contendo, de preferência, alquilo- $C_1-C_4$ , em particular meti-  
lo. Exemplos de tais ácidos são os ácido glucónico, ácido  
sacárico, ácido manosacárico, ácido manónico e ácido uróni-  
co, por exemplo ácido glucurónico, e também ácido neuramí-  
nico e ácido ascórbico.

25 Glucosamina, galactosamina e manosamina podem ser  
mencionadas como exemplos de amino-açúcares a partir dos  
quais  $R^3$  pode ser derivado.

30 Glucose dimetil mercaptal e o tioglucosida podem  
ser mencionados como exemplos de açúcares mercaptais a  
partir dos quais  $R^3$  pode ser derivado.

35 2-Deoxiribofuranose, ramnose, fucose e digitoxose  
são exemplos de deoxi-açúcares a partir dos quais  $R^3$  pode  
ser derivado.

21.JUL.1987  
uig

58.359  
Case 6-16015/+

1 Os açucares e derivados de açúcar a partir dos quais R<sup>3</sup> é derivado estão na forma de enantiômeros virtualmente puros.

5 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose é um exemplo preferido de um açúcar protegido, monohidroxi-funcional a partir do qual o radical R<sup>3</sup> pode ser derivado.

10 Na fórmula I x é de preferência 1, e na fórmula Ia y é de preferência 2, especialmente 1.

15 No grupo M<sup>+</sup> da fórmula Ia Y é de preferência Cl, Br ou I. M<sup>+</sup> é de preferência Li<sup>+</sup>, MgCl<sup>+</sup>, MgBr<sup>+</sup>, ZnCl<sup>+</sup>, ZnBr<sup>+</sup>, CdCl<sup>+</sup>, CdBr<sup>+</sup> ou tetralquilamônio com 1 a 6 átomos C nos grupos alquilo. M<sup>+</sup> é, particularmente, de preferência, MgY<sup>+</sup> em que Y é Cl, Br ou I.

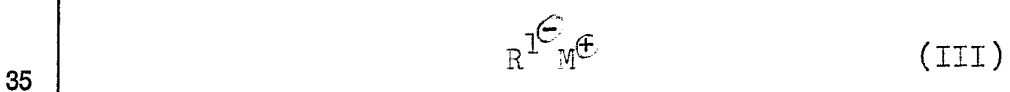
20 Os compostos de fórmulas I e Ia podem ser preparados, por exemplo, por reação de um composto de fórmula II



25 ou de um composto de fórmula IIa



30 na presença de um solvente inerte e de um gás de protecção inerte com um composto de fórmula III



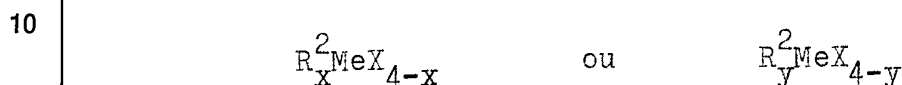
58.359

Case 6-16015/+

21. JUL. 1951  
*W. J. ...*

1 na qual Me, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, M<sup>4</sup>, x e y são como atrás definido  
e X é um anião. Exemplos de aniões apropriados são  
PF<sub>6</sub><sup>⊖</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>⊖</sup>, BF<sub>4</sub><sup>⊖</sup>, CF<sub>3</sub>COO<sup>⊖</sup>, sulfonato (por exemplo tosilato)  
5 e, particularmente, Cl<sup>⊖</sup> ou Br<sup>⊖</sup>.

5 O invento refere-se também a compostos de fórmula  
II e IIa, que podem ser obtidos de uma maneira simples  
fazendo-se reagir 1 mole de um sal das fórmulas



15 com 1 a 3 ou 1 a 4 moles, respectivamente, de um açúcar  
opticamente activo, protegido, monohidroxi-funcional,  
monotiol-funcional ou monoamino-funcional, tio-açúcar,  
amino-açúcar ou seus derivados pertencentes ao grupo de  
álcoois de açúcar; ésteres de um ácido de açúcar, ácido  
20 aldo açúcar ou ácido ceto-açúcar; amino-açúcares, açúcares  
mercaptais ou deoxi-açúcares de fórmula R<sup>3</sup>H. A reacção pode  
ser levada a efeito a temperaturas entre -78 + 100°C, de  
preferência num solvente inerte, por exemplo éteres  
(éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano ou éter dimetili-  
co de etilenoglicol). É vantajoso levar a efeito a reacção  
25 sob uma atmosfera de um gás de protecção, por exemplo,  
argon, e na presença de um composto básico, de modo a ligar  
o HX que se forma.

30 Exemplos de compostos básicos apropriados são carbona-  
tos de metal alcalino, tais como carbonato de sódio e bi-  
carbonato de sódio, e também aminas, em especial aminas  
terciárias, por exemplo trietilamina. Os compostos são iso-  
lados separando por filtração o halogeneto precipitado e  
removendo o solvente. Os produtos brutos assim obtidos  
35 podem ser usados posteriormente sem purificação. Os haloge-

21.11.1919  
W  
7

1 netos de titânio são conhecidos ou podem ser preparados por  
processos conhecidos. Em vez de halogenetos de Me, é tam-  
bém possível empregar compostos de fórmula  $R^4_Me$ , em que  $R^4$   
é especialmente alquilo. É também possível usar compostos  
5 de fórmula  $R^1_2$  ti  $Z_4-z$  em que Z é Cl ou Br e z é 1,2 ou 3.  
Se se empregarem 3 moles de açúcar nesta reacção, obtêm-  
-se directamente, de acordo com o presente invento, compos-  
tos de fórmula I do tipo  $R^1MeR^3_3$ .

10 A preparação de compostos de fórmula I e Ia é levados  
a efeito, com vantagem, a temperatura de -78 a + 30°C e num  
solvente inerte. Solventes apropriados são, em particular,  
os éteres. A reacção é levada a efeito sob um gás de protec-  
ção, por exemplo, argon. O  $M^+ X^-$  precipitado é separado por  
15 filtração. O produto bruto obtido após remoção do solvente  
pode ser utilizado imediatamente para fins adicionais.

Os compostos de acordo com o invento são excelente-  
mente apropriados para utilização como reagentes enantiose-  
lectivos em compostos contendo carbonilo e/ou grupos de  
20 imina n-substituída.

Se  $R^2$  é um radical ciclopentadienilo, os compostos  
são particularmente apropriados para a transferência de  
alilo, enol, enamina e grupos enehidrazina. Se  $R^2$  não é  
25 um radical ciclopentadienilo, os compostos são apropriados  
para a transferência de qualquer grupo  $R^1$ . O invento tam-  
bém descreve a sua utilização. Os compostos carbonilo são,  
de preferência, aldeídos proquirais e cetonas. Os produtos  
de reacção, obtidos em rendimentos elevados, são álcoois  
30 quirais, secundários ou terciários ou amins secundárias  
ou aminoácidos contendo um grande excesso de um enantiómero.  
A síntese de ingredientes activos quirais no campo dos far-  
macêuticos e químicos para a agricultura tem adquirido uma  
35 importância considerável. Os compostos de acordo com o in-

21. JUL 1981  
*[Handwritten signature]*

1        vento são apropriados para a preparação de intermediários  
apropriados para a síntese de tais ingredientes activos ou  
para a introdução de grupos contendo átomos C quirais na  
fase final da síntese de tais ingredientes activos. Assim,  
5        é possível, por exemplo, preparar, em rendimentos elevados,  
feromonas para o controlo de insectos. (-)-S-ipsenol, a  
síntese da qual é descrita nos exemplos, pode ser menciona-  
da como um exemplo.

10        Além disso, os compostos de acordo com o invento  
podem ser preparados de forma pouco dispendiosa a partir  
de materiais de partida baratos. Como derivados de compostos  
naturais os mesmos podem ser destruídos de forma não-preju-  
dicial para o ambiente, por processos de degradação bioló-  
15        gicos, especialmente porque o titânio e o óxido de titânio  
são conhecidos por serem fisiologicamente inofensivos. É  
conhecida uma grande variedade de açúcares e derivados de  
açúcar, de maneira que é possível proporcionar reagentes  
com uma eficácia elevada em grupos carbonilo específicos  
20        ou grupos imina N-substituída. Os substituintes, na imina,  
podem ser os radicais atrás mencionados, tais como alquilo,  
alcenilo, cicloalquilo, arilo e aralquilo. Se estes radi-  
cais são substituídos por carboxilo ou grupos de éster  
carboxilo, os produtos de reacção obtidos são ácidos amino  
25        ou ésteres dos mesmos.

      O presente invento também se refere a um processo  
para a preparação de álcoois secundários e terciários e  
aminas secundárias, que compreende a reacção de aldeídos,  
30        cetonas ou aldiminas N-substituídas ou cetiminas com um  
mole de um composto de fórmula I ou Ia por mole de grupo  
aldeído, ceto ou imina.

      A reacção é levada a efeito com vantagem a temperatu-  
35        ras entre -80 e 30°C na presença de um solvente inerte e

1 sob um gás de protecção. O produto de reacção é isolado,  
com vantagem, por hidrólise, extraíndo-se o produto e puri-  
5 ficando-o de maneira habitual. Exemplos de solventes iner-  
tes apropriados são éteres ou hidrocarbonetos, tais como  
pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, benzeno,  
tolueno, xileno, éter dietílico, tetrahidrofurano ou dioxano,  
nitrilos, por exemplo, acetonitrilo, ou hidrocarbonetos  
clorados, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio  
ou clorobenzeno.

10

Os exemplos seguintes ilustram o invento. Cp é ciclo-  
pentadienilo e HODAG é o açúcar de acordo com o Exemplo la  
(abreviatura de diacetona-glucose). A determinação de excesso  
de um enantiómero é efectuada pelos processos seguintes:

15

A. Polarimetria

Referência:

(S)-1-fenil-3-buten-1-ol ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 48,7° (C 6.92,  
benzeno)

20

A.F. Lee, Holding e W.A. Ross, J. Chem. Arc. 1954,  
145.

B. Análise por CG (DB-Wax 30 m) de ésteres MTP A

Referência:

25

James A. Date, David L. Dull e Harry S. Mosher,  
Joc 34, 2543 (1969).

C. Análise por CG (quirasil-L-val 50M) dos derivados  
com isocianato de propilo.

30

Referência:

W. Köning e outros, Journal of Chromatography,  
239, (1982) 227-231.

35

D. <sup>1</sup>H-RNM processo de transferência usando 1-(9'-antril)-  
-2,2,2-trifluoroetanol opticamente activo.

21. JUL 1987  
[Handwritten signature]

58.359  
Case 6-160015/+

- 1 E. Como B, mas com quirasil-L-val, 50 m.
- F. Análise por CLHP (coluna com triacetato de celulose).
- 5 G. Como C, mas sem formação de derivados.
- H. Análise por CLHP (ião-R DNBPG).
- 10 I. Derivados com anidrido trifluoroacético, em seguida com C.

Exemplo 1

- 15 a) Complexo de ciclopentadienilclorotitânio bis-(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose)

Uma solução de 2,03 g (20,1 mmoles) de trietilamina em 25 ml de éter dietílico absoluto é adicionada gota a gota. Ao longo de 30 minutos à temperatura ambiente (TA) a uma solução de 2,15g (9,8 mmoles) de tricloreto de ciclopentadieniltitânio e 5,10g (19,6 mmoles) de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose em 60 ml de éter dietílico (destilado sobre sódio e benzofenona). A suspensão amarela pálida é agitada durante 2 horas adicionais a TA, o cloridrato de trietilamina formado é separado por filtração com absorção, sobre argon, e o solvente é destilado no vácuo. O produto bruto ligeiramente amarelado, oleoso, resultante pode ser usado imediatamente para fins adicionais.

Espectro  $^1\text{H-RNM}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,31-1,49 (m, 24 H), 3,73-4,60 (m, 10 H), 5,07 (d, 2 Hz, 2 H), 5,83 (d, 4 Hz, 2 H), 6,62 (s, 5 H).

- 35 b) Complexo de Ciclopentadienilaliltitânio bis-(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose)

U28 JUL 1977

1           9,8 moles de complexo de ciclopentadienilclorotitâ-  
nio bis-(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -flucofuranose) são  
dissolvidos em 100 ml de éter diétilico e arrefecidos a 0°  
5 C, e 3,8 ml (9,8 mmoles) de cloreto de alilmagnésio (2,6  
de solução molar em tetrahidrofurano) são adicionados. A  
suspensão vermelho-laranja é agitada durante 1 hora a 0°C,  
filtrada sobre argon, e evaporada no vácuo. O produto bruto  
oleoso sensível ao ar é usado imediatamente para fins  
10 adicionais. Espectro  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,32-1,49  
(m, 24 H), 3,23-4,53 (m, 15 H), 4,85 (d, 2Hz, 2 H) 5,83  
(d, 4 Hz, 2H), 6,27 (s, 5 H).

Exemplo 2:

15 a) Complexo de ciclopentadieniltitânio tris (1,2:5,6-  
-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose)

20           Uma solução de 3,03 g (30 mmoles) de trietilamina  
em 30 ml de éter dietílico é adicionada gota a gota, ao  
longo de 30 minutos à TA, a uma solução de 2,19 g (10 mmo-  
les) de tricloreto de ciclopentadieniltitânio e 7,80 g  
(30 mmoles) de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose  
em 60 ml de éter dietílico. A suspensão ligeiramente amare-  
25 la é agitada durante mais 2 horas à TA, o cloridrato de  
trietilamina formado é separado por filtração com absorção,  
sob argon, e o solvente é destilado no vácuo. O produto  
bruto ligeiramente amarelado resultante solidifica à tempe-  
ratura ambiente e pode ser imediatamente usado para fins  
30 adicionais. Espectro  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,28-1,47  
(m, 36 H), 3,80-4,50 (m, 15 H), 4,83 (d, 2 Hz, 3 H), 5,73  
(d, 4Hz, 3 H), 6,48 (s, 5H).

35 b) Complexo de cloreto de ciclopentadieniltitânio  
tris-(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose)  
alilmagnésio

58.359

Case 6-16015/+

21/11/79  
[Handwritten signature]

1            10 mmoles de complexo de ciclopentadieniltitânio  
triss-(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose) são  
dissolvidos em 100 ml de éter dietílico e arrefecidos a  
0°C, e 3,85 ml (10 mmoles) de cloreto de alilmagnésio  
5 (2,6 de solução molar em tetrahidrofurano) são adicionais.  
A solução vermelho-laranja é agitada durante mais uma hora  
a 0° C e é então imediatamente usada para fins adicionais.  
Espectro <sup>1</sup>H-RNM (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 1,30-1,48 (m, 36 H),  
3,50-4,57 (m, 20 H), 4,86 (d, 2 Hz, 3 H), 5,76 (d, 4 Hz,  
10 3 H), 6,50 (s, 5 H).

Exemplos utilizados

15 Exemplo 3:

Preparação de (R)-1-fenil-3-buten-1-ol

20            Uma solução em 100 ml de éter dietílico de 9,8 mmoles  
de complexo de ciclopentadieniltitânio bis-(1,2:5,6-  
-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -glucofuranose) de acordo com o Exem-  
plo 1 é arrefecida até -74° C por meio de um banho de  
CO<sub>2</sub>/acetona, e 0,89 ml (8,8 mmoles) de benzaldeído destila-  
do recente é adicionado. A solução amarela clara é agitada  
25 durante 2 horas adicionais a -74°C e 50 ml de solução  
NH<sub>4</sub>F (45% em água) são adicionados. A emulsão beije é aque-  
cida à TA e separada num funil de separação. A fase éter  
é extraída uma vez com 50 ml e então duas vezes com 30 ml  
de HCl 2N e é diluída com 300 ml de éter e é então lavada  
30 duas vezes com 300 ml de água e uma vez com 300 ml de solu-  
ção de NaCl saturada, seca por meio de MgSO<sub>4</sub>, filtrada e  
evaporada até à secura num evaporador rotativo. O produto  
bruto é submetido a cromatografia instantânea (45g de gel  
de sílica, 25 cm de comprimento, diâmetro 2 cm, 10 ml/frac-  
35 ção, 0,3 bar, 1:5 éter/n-hexano) e destilado (ponto de ebu-

58.359

Case 6-16015/+

1 lição 150°C/14 mbar); obtém-se 1,02 g (79% rendimento) de  
um óleo incolor claro:  $[\alpha]_D = +44,1^\circ$  (C 6,5, benzeno),  
91% ee (processos A e B).

5 Exemplos 4-27:

10 As reacções ilustradas no quadro que se segue são  
levadas a efeito de forma análoga à do Exemplo 3: S =  
solvente e T = temperatura de reacção

15

20

25

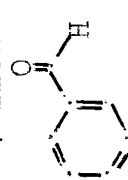
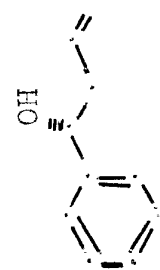
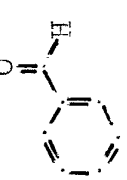
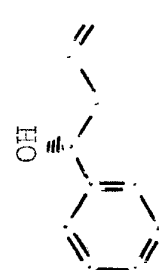
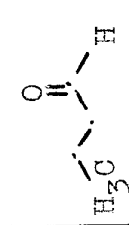
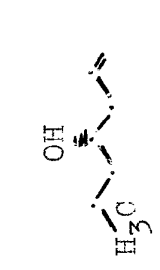
30

35

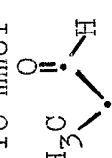
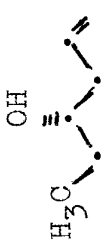
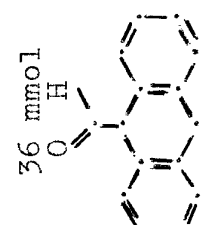
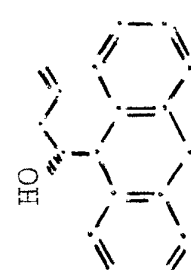
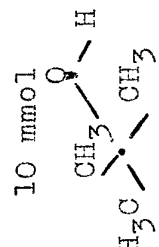
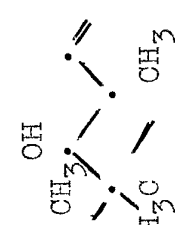
Quadro 1

Ex.	Composto Carbonilo	Complexos de Titânio	Condições de reação		Produto	Rendimento [%]	[ $\alpha$ ] D	%ee	Processo
			S	T [°C]					
4	8,8mmol Benzaldeído	9,8 mmol de acordo com o Ex. 1	Tolueno	-74º		80	+43,62 (c 6,52; Benzeno)	90	A B C
5	9 mmol Benzaldeído	10 mmol de acordo com o Ex. 2	Éter dietílico	-74º		70	+35,6 (c 6,7; Benzeno)	73 71	A C
6	7,8 mmol Ciclohexilaldeído	9,8 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter dietílico	-74º		78	+8,2 (c 0,55; Etanol)	92	B

Continuação (Quadro 1)

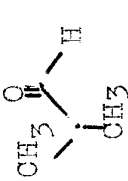
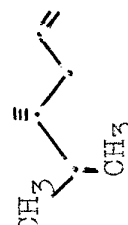


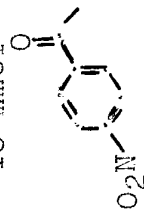
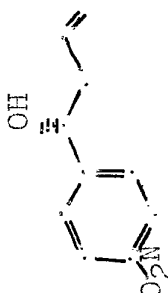

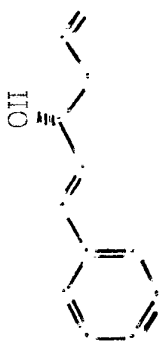
Ex.	Composto Carbonilo	Complexos de Titânio	Condições de reação		Produto	Rendimento [%]	[α] <sub>D</sub>	%ee	Processo
			S	T [°C]					
7	7 mmol 	8 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	0°		98	(+)(b)	81	C D
8	7 mmol 	8 mmol de acordo com o Ex. 1	Tetrahidrofurano	-74°		85	(+)(b)	89	C
9	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		50	(-)(b)	94	E

## Continuação (Quadro 1)

Ex.	Composto Carbonílico	Complexos de Titânio	Condições de reação		Produto	Rendimento %	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	%ee	Processo
			S	T/ $^{\circ}$ C					
10	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	+74 $^{\circ}$		67	-8,5 (1,9, Benzeno)	94	C
11	36 mmol 	44 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74 $^{\circ}$		90	+19,9 (5,93, Benzeno)	94	F
12	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74 $^{\circ}$		35	+10,86 (10,53 Benzeno)	92	C

21. JUL 1981

## Continuação (Quadro 1)

Ex.	Composto Carbonilo	Complexos de Titânio	Condições de reação		Produto	Rendimento [%]	[α] <sub>D</sub>	%ee	Processo
			S	T [°C]					
13	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		98	(+)(b)	92	C
14	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		88	+10,38 (6,65, Benzeno)	92	C
15	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		82	+23,7 (5,1 Benzeno)	92	C
16	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		52	+13,5 (9,73, Et <sub>2</sub> O)	90	A C

alt

1

5

10

15

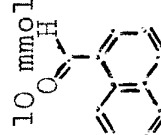
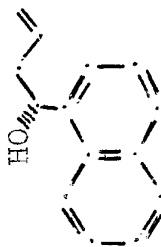
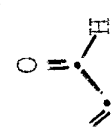
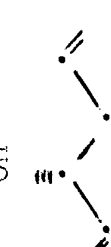
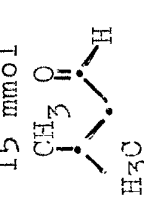
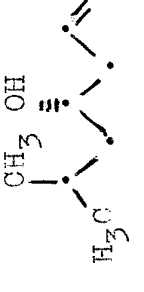
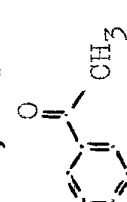
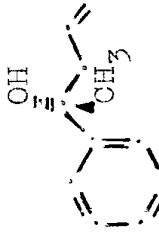
20

25

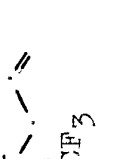
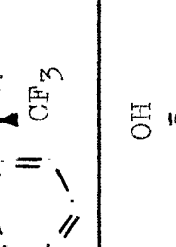
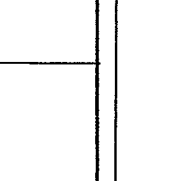
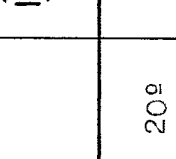
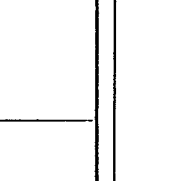
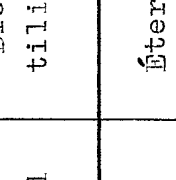
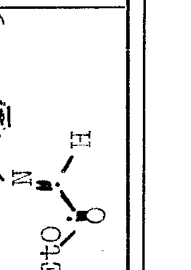
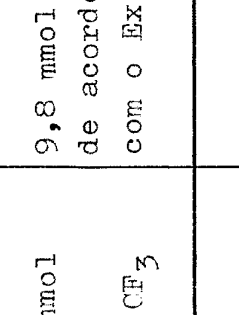
30

35

## Continuação (Quadro 1)





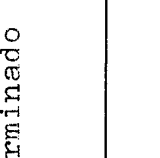
Ex.	Composto Carbonilo	Complexos de Titânio	Condições de reação		Produto	Rendimento [%]	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	%ee	Processo
			S	T [°C]					
17	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		84	+77,2 (10,24 Benzeno)	88	C
18	10 mmol 	12 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		61	(-)b	87	E
19	15 mmol 	17,2 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74°		55	(-)b	86	C
20	8,8 mmol 	9,8 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	0°	a) 	57	+22,7 (5,78 Benzeno)	76	A D

Continuação (Quadro 1)

Ex.	Composto Carbonilo	Complexos de Titânio	Condições de reação		Produto	Rendimento [%]	[α] <sub>D</sub>	%ee	Pro-cesso
			S	T [°C]					
21	8,8 mmol 	9,8 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	0°	a) 	60	-35,3 (6,92, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	52	A D
22	7,8 mmol 	9,8 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	20°	a) 	60	+10,69 (5,55, Benzeno)	52	D
23	8,8 mmol 	9,8 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	0°	a) 	70	(+)b)	44	D
24	8 mmol 	10 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-20°	a) 	16	b)	37	G

35 30 25 20 15 10 5 1

Continuação (Quadro 1)

Ex.	Composto Carbonilo	Complexos de Titânio	Condições de reação		Produto	Rendimento [%]	[α] <sub>D</sub>	%ee	Processo
			S	T [°C]					
25	5 mmol  NToS EtO O H	625 mmol de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74º	a)  HNToS EtO O	34	b)	26	G
26	8 mmol  NToS O H	10 ml de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74º	a)  OH NHToS	60	b)	92	H
27	8 mmol  NToS O H	10 ml de acordo com o Ex. 1	Éter Dietílico	-74º	a)  OH NHToS	40	b)	≥95	H

ToS = tosilo

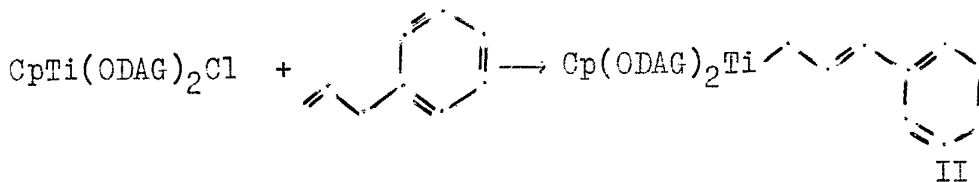
a) configuração absoluta desconhecida

b) ângulo de rotação não determinado

1

Exemplos 28-30:

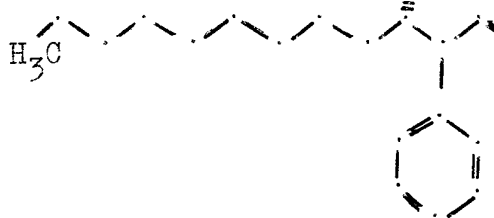
5



10

Capraldeido

OH



15

III

20

2,95 g (25 mmoles) de alilbenzeno, são feitos reagir, em 170 ml de tetrahydrofurano absoluto a  $-27^\circ\text{C}$ , com 15,63 ml de uma solução de n-butillítio (1,6 M em hexano), e a mistura é então agitada durante 60 minutos à TA (coloração vermelha). Esta solução é adicionada gota a gota a  $0^\circ\text{C}$  a 25 mmoles de  $\text{CpTi(ODAG)}_2\text{Cl}$ , dissolvida em 270 ml de éter absoluto, e a mistura é agitada durante 30 minutos adicionais. A solução resultante de II é também utilizada para os Exemplos 29 e 30 (cf Quadro 2).

25

30

1,24 ml (6,6 mmoles) de capraldeido são adicionados a  $-78^\circ\text{C}$ , a 126 ml (8 mmoles) de solução II, e a mistura é agitada durante 2 horas. 30 ml de uma solução de  $\text{NH}_4\text{F}$  aquosa a 45% são adicionados à solução, e a mistura é filtrada e extraída com éter. A fase orgânica é lavada duas vezes com uma solução de NaCl saturada, seca por meio de

35

58.359

Case 6-16015/+

21 JUN 1981  
*W. G.*

1 MgSO<sub>4</sub> e evaporada.

5 A cromatografia sobre gel de sílica (3:1 hexano/éter)  
dá 1,02g (3,7 mmoles) do álcool III (56% de rendimento);  
86% ee, determinada pelo processo C. A reacção toma lugar  
com uma selectividade de conversão de 100% para anti.

10

15

20

25

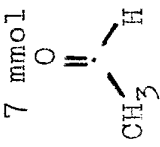
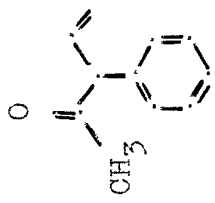
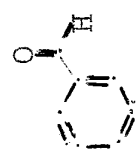
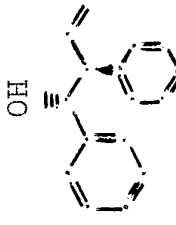
30

35

21/11/87: G

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

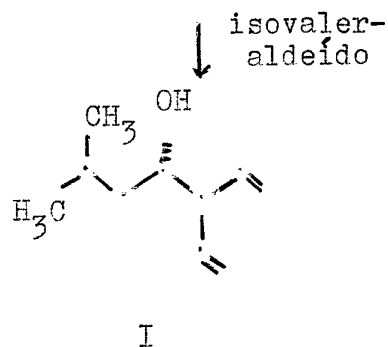
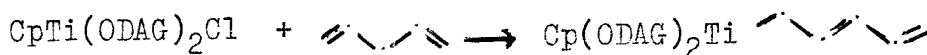
Quadro 2

Ex.	Composto Carbonilo	Complexos de Titânio	Condições de reacção		Produto	Rendimento [%]	%ee	Processo	Selectividade diastereomérica
			S	T/°C					
29	7 mmol 	126 mmol (8 mmol) de solução II a partir do Ex. 28	Éter Dietílico THF	-74°		70	86	C	100% anti
30	7 mmol 	126 mmol (8 mmol) de solução II a partir do Ex. 28	Éter Dietílico THF	-74°		80	80	C	100% anti

THF = Tetrahydrofurano

21 JUL 1987  
*al*

1 Exemplo 31:



15 1,23 ml (12 mmoles) de 1,4-pentadieno, são feitos reagir em 20 ml de tetrahidrofurano absoluto, em -60°C, com 6,25 ml de uma solução de n-butilítio (1,6 M em hexano), e a mistura é então agitada durante 30 minutos à TA. Esta solução é adicionada, gota a gota, a 0°C, a 100 mmoles de CpTi(ODAG)<sub>2</sub> Cl, dissolvida em 105 ml de éter dietílico, e a mistura é agitada durante mais 30 minutos 1,08 ml (10 mmoles) de isovaleraldeído são adicionados a -78°C, e a mistura é agitada durante 2 horas.

25 30 ml de solução de NH<sub>4</sub>F aquosa a 45% são adicionados à solução, e a mistura é filtrada e extraída com éter. A fase orgânica é lavada duas vezes com solução de NaCl saturada, seca por meio de MgSO<sub>4</sub> e evaporada.

30 O produto bruto é suspenso em 100 ml de HCl a 0,2 N e agitado durante 1,5 horas à temperatura ambiente. A fase aquosa é extraída 4 vezes com éter. As fases orgânicas são lavadas duas vezes com água e duas vezes com solução saturada de NaCl, seca por meio de MgSO<sub>4</sub> e evaporada.

35 Cromatografia sobre gel de sílica (4:1 hexano/éter) dá

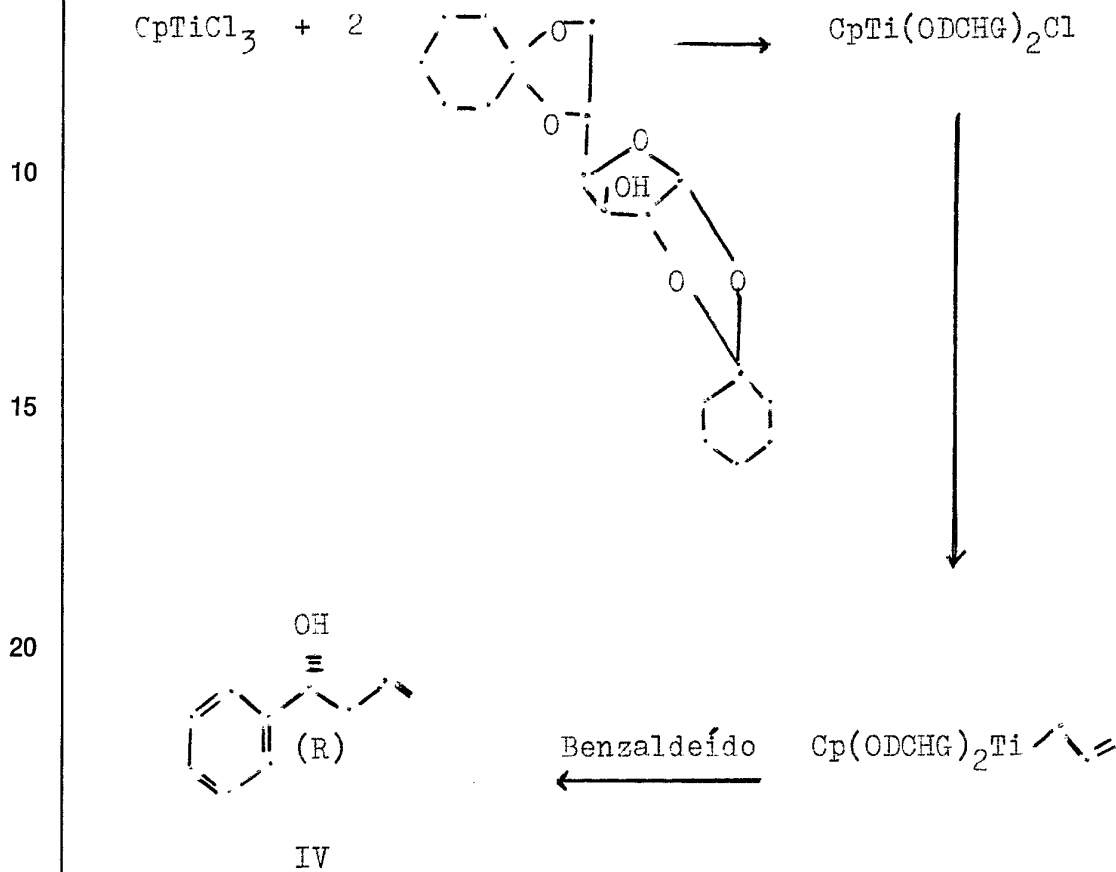
58.359

Case 6-16015/+

24. Jul 97  
*[Handwritten signature]*

1 1,24 g (8 mmoles) do álcool I (80% rendimento), 90% ee determinado pelo processo C.

5 Exemplos 32:



30 2,15 g (9,8 mmol) de tictloreto de ciclopentadieniltitânio são dissolvidos em 60 ml de éter dietílico, e 6,33 g (19,6 mmol) de diciclohexilidenoglucose são adicionados à TA. 2,8 ml (20 mmoles) de trietilamina, dissolvidos em 25 ml de éter dietílico, são adicionados, gota a gota, no decorrer de 30 minutos. Passadas 2 horas o cloridrato de trietilamina formado é separado por filtração sob argon.

35

21.05.89  
W

1 3,8 ml (9,8 mmol) de cloreto de alilmagnésio (2,6 M  
solução de tetrahidrofurano) são adicionados ao filtrado  
a 0° C e a mistura é agitada durante mais uma hora.

5 0,89 ml (8,8 mmol) de benzaldeído são adicionados a  
-74°C e a mistura é agitada durante duas horas adicionais.  
30 ml de uma solução de NH<sub>4</sub>F aquosa a 45% são adicionados  
à solução, e a mistura é filtrada e extraída com éter. A  
fase orgânica é lavada duas vezes com uma solução de NaCl  
10 saturada, seca por meio de MgSO<sub>4</sub> e evaporada.

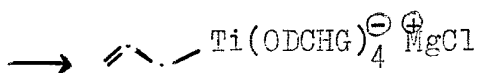
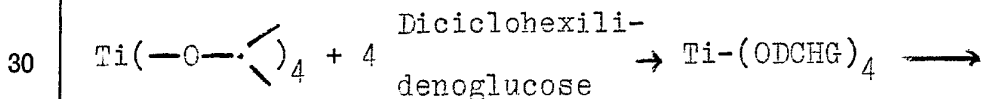
Cromatografia sobre gel de sílica (5:1 hexano/éter)  
dá 0,72 g (4,9 mmoles) do álcool IV (56% rendimento);  
75% ee determinada pelo processo A  $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c} = 36,7^\circ\text{C}$ , (c 6,22,  
15 benzeno)7.

Exemplo 33:

20 A reacção com 1,2:4,5-di-O-isopropilideno-D-fructopira-  
nose (HDIFP) em vez de dicitclohexilidenoglucose é levada  
a efeito de forma análoga à do Exemplo 32. 0,7 g (4,7 mmoles)  
do álcool IV é obtido (75% de rendimento); 52% ee, determi-  
nado pelo processo A  $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c} = 25,1^\circ\text{C}$ , (c 6,22, benzeno)7.

25

Exemplo 34:



35

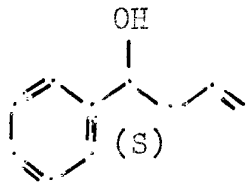


21.10.07  
Al

1

↓ Benzaldeído

5



10

15

20

25

30

35

3,7 ml (12,5 mmoles) ortotitanato de tetraisopropilo e 17,0 g (50 mmoles) de dicitclohexilidenoglucose são dissolvidos em 400 ml de ciclohexano. 250 ml (ciclohexano e 50 mmoles de isopropanol) são então destilados sob pressão normal. A mistura é evaporada até à secure sob um vácuo elevado, e o resíduo é dissolvido em 100 ml de éter dietílico 8 ml (10 mmoles) de cloreto de alilmagnésio (1,25 molar em tetrahidrofurano) são adicionados à solução a 0°C e a mistura é agitada durante uma mais hora.

0,81 ml (8 mmoles) de benzaldeído são adicionados a -74°C, e a mistura é agitada durante 2 horas adicionais 30 ml de uma solução de NH<sub>4</sub>F aquosa a 45% de concentração são adicionados à solução, e a mistura é filtrada e extraída com éter. A fase orgânica é lavada duas vezes com uma solução de NaCl saturado, seca por meio de MgSO<sub>4</sub> e evaporada.

Cromatografia sobre gel de sílica (5:1 hexano/éter) dá 0,64 g (4,32 mmoles) de (S)-1-fenil-3-buten-1-ol (54% rendimento); 77% ee determinado pelo processo C.

Exemplo 35:

58.359

Case 6-16015/+

21.11.2027  
*[Handwritten signature]*

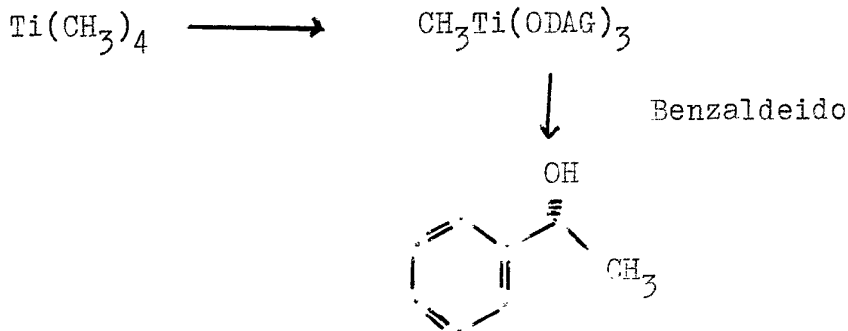
1

A reação é levada a efeito com diacetonaglucose em vez de dicitclohexilidenoglucose de forma análoga à do Exemplo 34. 0,75 g (5,07 mmoles) de (S)-1-fenil-3-buten-1-ol são obtidos (63% rendimento); 55% ee, determinado pelo processo C.

5

Exemplo 36:

10



15

20

1,10 ml (10 mmoles) de tetracloreto de titânio são adicionados a -74°C a 60 ml de dietil éter (suspensão amarela). 25 ml (40 mmoles) de metilítio (1,6 molar em éter dietílico) são adicionados, gota a gota, no decorrer de 15 minutos; a solução verde é agitada durante 30 minutos adicionais a -74°C, 7,81 g (30 mmoles) de diacetonaglucose em 150 ml de dietil éter são adicionados, gota a gota, ao longo de 70 minutos. Passados mais 10 minutos, 0,90 ml (9 mmoles) de benzaldeido são adicionados, e a mistura é aquecida até à TA, durante a noite.

25

30

30 ml de solução de NH<sub>4</sub>F aquosa a 45% são adicionados à solução, e a mistura é filtrada e extraída com éter. A fase orgânica é lavada duas vezes com solução de NaCl saturada,

35

58.359

Case 6-16015/+

*Handwritten signature and date: 11.11.97*

1 seca por meio de  $MgSO_4$  e evaporada.

5 Cromatografia sobre gel de sílica (1:5 hexano/éter) dá 0,8 g (6,55 mmoles) de R-(+)-1-feniletanol (82% rendimento); 62% ee, determinado pelo processo C.

Exemplo 37: ácido (3R)-hidroxicaprínico

10 70 mmoles de diciclohexilamida de lítio em 150 ml de éter  $\overline{14,50}$  g (80 mmoles) de diciclohexilamina; 43,7 ml (70 mmoles) de 1,6 M butillítio em hexano $\overline{7}$  são tomados inicialmente sob argon a  $-73^\circ C$ .

15 6,96 g (60,0 mmoles) de acetato de tert-butilo são dissolvidos em 842 ml (80 mmoles) de solução de 0,095 M em tolueno de ClTicp (ODAG) $\overline{2}$  e esta solução é adicionada gota a gota a solução de diciclohexilamida de lítio ao longo de 4 horas a  $-72$  a  $-70^\circ C$ .

20 A solução de reação foi agitada durante 1 hora a  $-73^\circ C$  e lentamente (30 minutos) aquecida até  $-35^\circ C$ . Depois de ter sido agitada durante 30 minutos a  $-35^\circ C$ , a solução é arrefecida até  $-74^\circ C$  e 7,69 g (60,0 mmoles) de octanal (caprinaldeido) em 35 ml de éter são adicionados gota a gota ao longo de 45 minutos.

25 A solução de reação é agitada durante 45 minutos a  $-74^\circ C$  e são adicionados 150 ml de solução de  $NH_4F$  aquosa a 45%.  
30 A solução é filtrada e extraída com éter. A fase orgânica é lavada duas vezes com solução de NaCl saturada, seca por meio de  $MgSO_4$ , filtrada e evaporada.

35 O produto bruto (58,46 g de cristais oleosos, amarelos) é

al. 9

1 suspenso em 1 l de 0,1 N HCl e agitado à TA durante 1,5 horas.

5 A fase aquosa é extraída 4 vezes com éter (150 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas duas vezes com 50 ml de água e duas vezes com 50 ml de solução de NaCl saturada, seca por meio de  $MgSO_4$ , filtrada e evaporada.

10 O produto bruto (14,32 g de um óleo amarelo) é destilado (93°C/0,02 mbar) e rende 12,56 g (51,40 mmoles; 85%) do éster t.-butil (3R)-hidroxicaprato na forma de um óleo amarelado.

15 30 ml de ácido trifluoroacético são adicionados a 0°C a 5,11 g (20,91 mmoles) do éster, e a mistura é agitada durante 1,5 horas à TA no vácuo (~ 50 mbar). A solução de reacção é diluída com 50 ml de tolueno e evaporada. O produto bruto é evaporado mais duas vezes, usando-se 30 ml de tolueno de cada vez. Obtém-se 4,08 g de cristais castanhos 20 95% ee (processo C). A cristalização a partir de 25 ml de ciclohexano dá 1,58 g (8,39 mmoles; 40%) de cristais incolores e 2,15 g (11,42 mmoles; 54%) de cristais amarelados foram isolados a partir do licor-mãe.

25 Exemplo 38: 2', 6' - Dimetilfenil (2R, 3S)-2,4-dimetil-3-hidroxipentanoato

30 1,42 ml (2,2 mmoles) de uma solução de n-butilítio em hexano são adicionados, gota a gota, a -20°C a uma solução de 0,4 ml (2,4 mmoles) de ciclohexilisopropilamina (destilado recentemente sobre  $CaH_2$ ) em 10 ml de éter. Passados 15 minutos, dissolvem-se 357 mg (2 mmoles) de 2,6-dimetilfenil propionato, em 30 ml de uma solução 0,085 M de

35

58.359

Case 6-16015/+

21. JUL. 1997  
al  
/

1 ClTiCp (ODAG)<sub>2</sub> em éter, são adicionados, gota a gota, a  
-78°C e no longo de 1,5 horas. Passadas 2 horas a -78°C e  
30 minutos a -30°C, são adicionados 0,18 ml (2 mmoles) de  
5 2-metilpropanal a -78°C. Passadas 2 horas a -78°C, 40 ml de  
solução de NH<sub>4</sub>F aquosa a 45% são adicionados, gota a gota,  
o banho de arrefecimento é eliminado e 30 ml de HCl 2N  
são então adicionados à TA. A fase aquosa clara é separada  
por filtração num funil de separação e extraída uma vez  
10 com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com  
solução de NaCl saturada, secas por meio de MgSO<sub>4</sub> e evapo-  
radas.

70 ml de 0,1 N HCl são adicionados ao resíduo obtido,  
e a mistura é agitada rigorosamente durante 1,5 horas e en-  
15 tão extraída duas vezes com éter. As fases orgânicas são  
lavadas com solução de NaCl saturada, secas por meio de  
MgSO<sub>4</sub> e evaporadas.

Cromatografia instantânea do produto bruto sobre SiO<sub>2</sub>  
20 usando 5:1 hexano/acetato de etilo dá 230 mg (46%) de  
2,6-dimetilfenil (2R, 3S)-2,4-dimetil-3-hidroxi-pentanoato,  
ponto de fusão 58,5 -59,5°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> TA: + 15,7° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)  
ee ≥ 95% (processo C). O ácido carboxílico, preparado pela  
hidrólise básica, tem uma [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>TA</sup> de +10,6° (c = 0,16, CHCl<sub>3</sub>).

25

Exemplo 39: 2', 6' - dimetilfenil (+)-2-fluoro-2-fenil-3-  
-hidroxipentanoato

30 2,5 mmoles de diisopropilamida de lítio são preparados  
por meio de uma solução molar 1,6 de butilítio em hexano  
e 0,255 g de diisopropilamina em 10 ml de THF sobre um gás  
de protecção a -30°C à temperatura ambiente. 2,0 mmoles de  
35 2', 6'-dimetilfenil 2-fluoro-2-fenilacetato racémico (pre-  
parado por fluorinação DAST de mandelato de etilo racémico

21 JUL 1974  
al

1 e transesterificação com 2,6-dimetilfenól) em 1 ml de tetra-  
hidrofurano são adicionados, gota a gota, lentamente a  $-78^{\circ}\text{C}$ ,  
5 e 23ml de uma solução 0,1 molar em éter de  $\text{CpTi}(\text{ODAG})_2$   
Cl são então adicionados nas mesmas condições. Após agita-  
ção durante 2 horas, 7 mmoles de propionaldeído destilado  
recentemente num pouco de tetrahidrofurano são adicionados,  
gota a gota, a  $-78^{\circ}\text{C}$  e a solução de reacção é aquecida  
gradualmente até à TA. Depois de ter sido esgotada por  
10 hidrolise (4N HCl) e extracção com éter, o resíduo é puri-  
ficado por cromatografia instantânea (9:1 hexano/acetato de  
etilo) sobre gel de sílica. Depois das fracções de produto  
combinadas terem sido evaporadas, 0,250g (4%) de uma mistu-  
ra 7:1 semi-cristalina de diastereómeros de 2'6'-dimetil-  
fenil-2-fluoro-2-fenil-3-hidroxipentanoato são isolados.  
15 Os dois diastereómeros podem ser distinguidos facilmente  
por meio dos sinais de grupo metilo no espectro  $^1\text{H-RNM}$ .

O diastereómero principal mostra as seguintes posições  
de ressonância em 300 MHz  $^1\text{H-RNM}$  espectro ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,66 ppm  
20 (m, 2 aromático H); 7,45 ppm (m, 3 aromático H); 7,00 ppm  
(s, largo, 3 aromático H); 4,41 ppm (m, 1H,  $\text{CH-OH}$ ); 1,88 (s,  
largo, 6H, aromático  $\text{CH}_3$ ); 1,76 ppm (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,13 ppm  
(t,  $j = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

25 O diastereómero subsidiário difere significativamente  
nos sinais de ressonância seguintes: 4,50 ppm (m, 1H,  
 $\text{CH-OH}$ ); 1,92 ppm (s, largo, 6H, aromático  $\text{CH}_3$ ); 1,45 ppm  
(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,02 ppm (t,  $j = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

30 Foi possível determinar o excesso de enantiómero nos  
dois diastereómeros por meio de mudança experimental da  
 $^1\text{H-RNM}$  (processo D). Os valores ee foram determinados na ba-  
se dos valores  $\delta$  dos grupos  $\text{CH}_3$  alifáticos a 1,13 e 1,02  
ppm:  
35

58.359

Case 6-16015/+

21 JUL 1987  
al

1 valor ee do diastereómero principal :  $\geq 90\%$

valor ee do diastereómero subsidiário:  $\geq 50\%$

5  $[\alpha]_D^{25}$  do diastereómero principal = + 12,03 (c=1,005, EtOH)

Exemplo 40:  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxipropoato de etilo

10 2,5 ml de n-butillítio (1,6 M em hexano, 4,08 mmoles)  
são adicionados a entre -40 até -35°C e com exclusão do  
ar a uma solução em 20 ml de tetrahydrofurano de 0,75 ml  
(4,49 mmoles) de ciclohexilisopropilamina, destilada  
recentemente sobre CaH<sub>2</sub>, e a mistura é mantida a esta tem-  
15 peratura durante 20 minutos e é então arrefecida a -78°C.  
Uma solução de 1,0g do éster de etilo glicina protegido \*  
em 20 ml de tetrahydrofurano é adicionado, gota a gota,  
e a mistura é agitada durante mais uma hora, o açúcar/comple-  
20 xo de titânio (54 ml de ClCpTi (ODAG)<sub>2</sub>, 0,09 M em éter;  
4,9mmoles) é adicionado, a mistura é outra vez agitada  
durante uma hora e 0,405 ml (4,49 mmoles) de butiraldeído  
em 15 ml de tetrahydrofurano é adicionado à solução de reac-  
ção castanha. A mistura é agitada durante 22 horas a -78°C  
e é então hidrolisada a -78°C por adição de 50 ml de uma  
25 solução tampão (0,41 N Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; 0,28 N KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) e é aquecida  
à TA. Repartição da mistura de reacção em 3 porções de éter,  
2 porções de água e finalmente solução NaCl saturada dá  
uma mistura cristalina em parte do produto de reacção e  
diacetona-glucose. Adiacetona-glucose é separada quantitati-  
30 vamente a partir do produto de reacção. (na fase hexano)  
por repartição desta mistura em 3 porções adicionais de  
hexano e 4 porções de 4:1 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O. Obtém-se 970 ml de  
um óleo.

35 O produto bruto é dissolvido em 25 ml de tetrahydrofura-

21.06.1991  
*al*

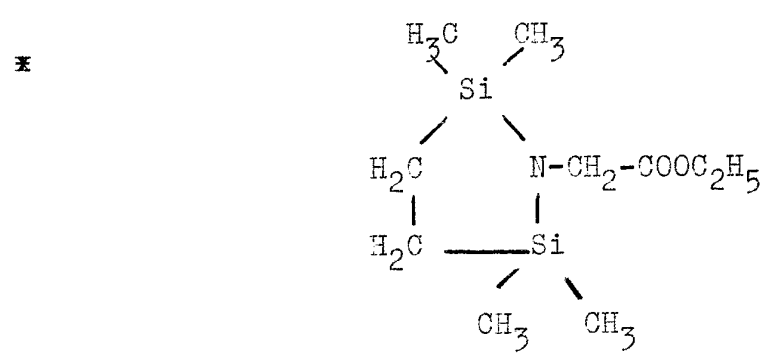
1 no, 5 ml de H<sub>2</sub>O e 1 ml de ácido acético, e a mistura é  
agitada à TA durante 3 horas. A mistura da hidrólise é eva-  
porada e cromatografada (gel de sílica; 93:5:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /  
5 EtOH/Et<sub>3</sub>N): 164,4 mg (23%) do produto treo seguido por  
124,3 mg (17%) de uma mistura dos produtos treo e eritro.

10 Dados analíticos do produto treo: ponto de fusão  
59-61°C; ee 95% (método D e I),  $[\alpha]_D^{25} = -16,3^\circ$  (c = 0,959,  
etanol).

15 <sup>1</sup>H-RNM: (CDCl<sub>3</sub>) 0,95 (r, J = 7, 3H, H<sub>3</sub>C), 1,30 (t, J = 7,  
3H, H<sub>3</sub>C), 1,3 - 1,6 (m, 4H, 2H<sub>2</sub>C), 2,26 (sb, 3H,  
HO, H<sub>2</sub>N), 3,36 (d, J = 5, 1H, HC<sub>α</sub>), 3,74 - 3,82  
(m, 1H, HC<sub>β</sub>), 4,22 (q, J = 7, 2H, H<sub>2</sub>C).

Dados analíticos do produto eritro:

20 <sup>1</sup>H-RNM: (CDCl<sub>3</sub>) 0,93 (t, J = 7, 3H, H<sub>3</sub>C), 1,30 (t, J = 7,  
3H, H<sub>3</sub>C), 1,3 - 1,6 (m, 4H, 2H<sub>2</sub>C), 2,90 (sb, 3H,  
HO, H<sub>2</sub>N), 3,64 (d, J = 4, 1H, HC<sub>α</sub>), 3,89 - 3,91  
(m, 1H, HC<sub>β</sub>), 4,15 - 4,30 (m, 2H, H<sub>2</sub>C).



30 A atribuição treo/eritro é feita na fase do ácido livre,  
baseado nos recursos químicos de H<sub>α</sub> no espectro <sup>1</sup>H-RNM  
/ Literatura, Y. Ariyoshi e N. Sato, Bull. Chem. Soc.  
Japão 44, 3435 (1971)7.

35

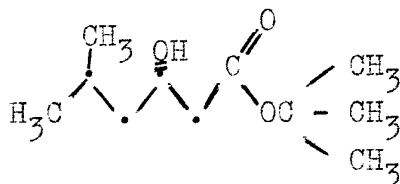
*Al's*

1 Exemplo 41: Preparação do (S) - (-) - ipsenol

5 a) 88 g (0,4 mmoles) de tricloreto de ciclopentadie-  
niltitânio são colocados inicialmente em 3 l de tolueno  
absoluto sob argon, e 208,2 g (0,8 mol) do diacetonagluco-  
se sublimada recentemente são então adicionados. 83,0 g  
(0,82 mol) de trietilamina dissolvidos em 500 ml de tolueno  
absoluto, são adicionados, gota a gota, a esta mistura à  
10 temperatura ambiente ao longo de 1 hora. Após agitação  
vigorosa durante 5 horas, o cloridrato de amina precipitado  
é separado por filtração sob argon, mediante Celite e o  
precipitado é lavado com um tolueno absoluto reduzido.

15 Isto deu uma solução de 4,186 ml de complexo de açúcar  
de acordo com o Exemplo 1a que foi empregado sem tratamento  
adicional durante a fase de reacção seguinte.

20 b) Preparação de

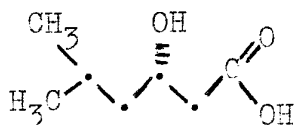


25 69g (0,38 mol) de dicitclohexilamina são dissolvidos  
em 1 l de dietil éter e arrefecidos até -30°C ; 225 ml de  
uma solução 1,6 molar de n-butilitio em hexano são adiciona-  
dos a esta temperatura no decorrer de 40 minutos. Depois  
de ter sido agitada a -25°C durante 30 minutos a mistura  
30 é arrefecida até -78°C. 3,977 ml do tolueno da solução a)  
misturados com 40,7 g (0,35 mol) de acetato de t-butilo,  
são adicionados, gota a gota, à mistura a -70 até -78°C  
no decorrer de 3 horas. A mistura de reacção é então aque-  
cida até -30°C ao longo de 1 hora, mantendo esta temperatu-  
35 ra durante 30 minutos e arrefecendo-a outra vez até -78°C.

*al. 18*

1 30,3 g (0,35 mol) de isovaleraldeído, dissolvidos em 100 ml  
de dietil éter, são adicionados, gota a gota a esta tempe-  
5 ratura ao longo de 45 minutos; a solução da reação é então  
agitada durante 90 minutos adicionais a  $-78^{\circ}\text{C}$ , e 1 l de  
uma solução de fluoreto de amônio aquosa a 45% é então adi-  
10 cionada. O precipitado formado é separado por filtração e  
lavado duas vezes com 100 ml de tolueno. A fase aquosa é  
separada da fase orgânica e extraída duas vezes com 250 ml  
de éter. As fases orgânicas combinadas são então lavadas 3  
15 vezes com 100 ml de água, secas por meio de sulfato de ma-  
gnésio e evaporadas num evaporador rotativo. 4,5 l de ácido  
clorídrico 0,1N é adicionado ao resíduo (307 g), e a mistura  
é agitada vigorosamente durante 2 horas. A mistura resultan-  
te é extraída num funil separador 3 vezes com 600 ml de  
éter. As fases de éter combinadas são separadas sobre Celite  
a partir de uma pequena quantidade de precipitado e são en-  
tão secas por meio de sulfato de magnésio. O solvente é  
20 eliminado no vácuo e o resíduo é destilado. Obtém-se 37,1g  
do éster de t-butil 3-hidroxi desejado na forma de um  
líquido incolor tendo um ponto de ebulição de  $53-54^{\circ}\text{C}$   
(0,39 mbar) (53% teóricos);  $\bar{n}_D^{25} + 14,39^{\circ}$  ( $c = 1,529$  em  
 $\text{CHCl}_3$ ), 96% ee (processos A e B).

25 c) Preparação de

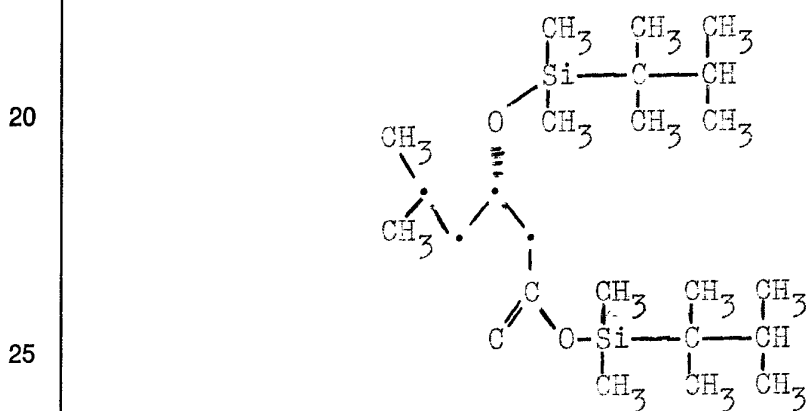


30 200 ml de ácido trifluoroacético são adicionados a  
0 $^{\circ}\text{C}$  a 37,1g (0,183 mol) de éster t-butil 3-hidroxi de acordo  
com b). A mistura é agitada durante 1 hora à temperatura  
35 ambiente sob pressão reduzida (65 - 130 mbar). O ácido

21.02.1991  
Al

1 trifluoroacético é então eliminado no vácuo e o ácido  
3-hidroxi bruto obtido é purificado. O resíduo é dissolvi-  
do em 150 ml de solução hidróxido de sódio 2N e extraída  
5 com 150 ml de éter. A fase básica é acidificada cuidadosa-  
mente com ácido clorídrico 1CN a pH3 e extraída 4 vezes  
com 400 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica é seca  
por meio de sulfato de magnésio, e o solvente é eliminado  
no vácuo. Obtém-se 22,8 g (0,156 mol) do ácido hidroxi dese-  
10 jado (85% teóricos). Recristalização a partir de 1,25 l de  
ciclohexano dá 19,35 g (0,132 mol) do enantiômero puro  
ácido (+)-R-2-hidroxi (de acordo com o processo C) de ponto  
de fusão 82-83°C (38% teóricos relativamente à quantidade  
de isovaleraldeído empregado),  $[\alpha]_D^{25} = +15,5^\circ$  (c = 1,023  
15 em CHCl<sub>3</sub>).

d) Preparação de

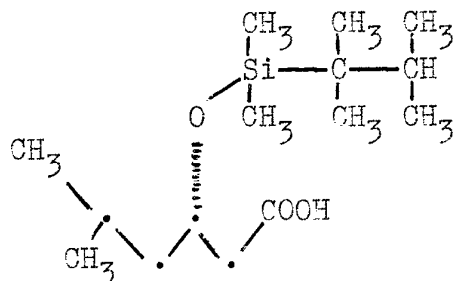


30 9,4 g (0,064 mol) do ácido β-hidroxi c) são dissolvidos  
em 35 ml de dimetilformamida, e 12,71g (0,187 mol) de  
imidazol e 26,47 g (0,148 mol) de dimetil-(2,3-dimetil-2-  
-butil)-clorosilano (texildimetilclorosilano) são adiciona-  
dos. Após agitação durante 24 horas, a mistura de reação  
35

21. JUL. 1997  
*[Handwritten signature]*

1 é vazada em 200 ml de água e extraída com 200 ml de hexano.  
A fase aquosa é extraída mais duas vezes com 50 ml de hexa-  
no. As fases orgânicas combinadas são secas por meio de  
5 sulfato de magnésio e são então evaporadas no vácuo. O re-  
síduo obtido é separado por filtração. 26,97 g (0,063 mol)  
do produto foram obtidos na forma de um líquido incolor  
de ponto de ebulição 119-120°C (0,0325 mbar) (98% teóricos)  
10  $\bar{n}_D^{25} = 9,19^{\circ}$  ( $c = 1,07$  em tolueno).

e) Preparação de



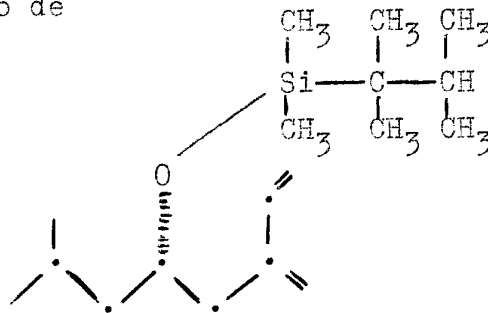
20 21,5 g (0,05 mol) do ácido-hidroxi bis-sililado d) são  
dissolvidos em 200 ml de tetrahydrofurano, e 100 ml de água  
e 100 ml de solução de  $\text{NaHCO}_3$  1N são adicionados. O sistema  
25 de duas fases é agitada vigorosamente durante 24 horas,  
500 ml de água são então adicionados e a mistura é acidifi-  
cada cuidadosamente, com 75 ml de ácido clorídrico 2N.  
300 ml de éter são adicionados de modo a melhorar a separa-  
30 ção das fases. A fase orgânica é separada por filtração num  
funil separador, seca por meio de sulfato de magnésio e  
evaporada no vácuo. Obtém-se uma mistura de silanol e o  
texildimetilsilil-protégido  $\beta$ -hidroxi-ácido desejado. O  
texildimetilsilanol é virtualmente eliminado completamente  
35 por destilação, aquecendo-se a mistura até 50°C sob pressão

1 reduzida (0,1 mm Hg). O ácido 2-texildimetilsililoxi-4-  
 -metilcaproico é isolado no estado puro por cromatografia  
 sobre gel de sílica utilizando 4:1 hexano/acetato de etilo:  
 5 12,96 g (90% teóricos) de um líquido incolor.

$^1\text{H-NRM}$ : (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 0,18 (s, 6H), 0,82 (d, 6H), 0,88  
 (d, 12H), 1,2 - 1,5 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 2,4  
 (dd, 2H) 4,1 (m, 1H).

$\Delta\chi_D^{25} = -2,62^\circ$  ( $c = 0,994$  em clorofórmio).

f) Preparação de



16,82g (0,0584 mol) do ácido e) são dissolvidos em  
 50 ml de cloreto de metileno, e 9,08 ml (0,0642 mol) de  
 25 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilprop-1-eno são adicionados,  
 com agitação, a 0°C. A mistura de reacção é aquecida lenta-  
 mente à temperatura ambiente. Após agitação durante mais  
 30 minutos o solvente é eliminado no vácuo, o resíduo é  
 tomado em 100 ml de éter, e 11,68 g (0,0613 mol) de  
 30 Cu(I)I são adicionados a -30°C. A suspensão branca resultan-  
 te é adicionalmente arrefecida a -78°C, e é feita reagir  
 com 64,4 ml (0,082 mol) de uma solução etérea 1,25 M de  
 cloreto de trimetilsililmagnésio. A mistura de reacção  
 é aquecida lentamente a 0°C e é agitada durante mais uma  
 35 hora a esta temperatura. 11,56 ml de uma solução a 5,05 M de

21. 11. 1997  
al

1 cloreto de amônio é então adicionada gota a gota cuidadosa-  
mente, e a mistura completa é filtrada através de Hyflo.  
O filtrado claro é seco por meio de sulfato de magnésio,  
5 e 50 ml de benzeno são adicionados. O solvente é então eli-  
minado no vácuo e o resíduo é empregado sem purificação adi-  
cional durante a reação subsequente.

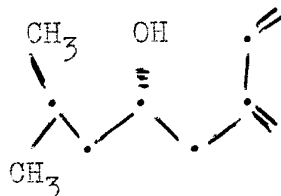
10 10,47 g do resíduo são dissolvidos em 50 ml de tetra-  
hidrofurano, e 64,7ml de uma solução 1 M de brometo de vi-  
nilmagnésio são adicionados, gota a gota, a 0°C. A mistura  
de reação é então agitada durante 18 horas à temperatura  
ambiente. O reagente Grignard em excesso é então extinto,  
adicionando-se uma mistura de 150 ml de solução de cloreto  
15 de amônio saturada e 25 ml de ácido clorídrico 2N. Extrac-  
ção 3 vezes com 50 ml de éter, secando as fases orgânicas  
por meio de sulfato de magnésio e eliminando o solvente  
no vácuo dá 9,8 g de um líquido ligeiramente amarelo que  
é empregado sem tratamento adicional na fase de reação  
subsequente.

20 50 ml de ácido acético saturado com acetato de sódio  
são adicionados ao resíduo (9,8 g), e a mistura é agitada  
durante 5 horas a 50°C. A mistura de reação é então vazada  
em 400 ml de gelo/água e extraída 3 vezes com 100 ml de  
25 hexano. As fases orgânicas combinadas são lavadas duas  
vezes com 30 ml de solução NaHCO<sub>3</sub> saturada e são secas por  
meio de sulfato de magnésio. Depois de o solvente ter sido  
eliminado no vácuo, o resíduo (18,7 g) é purificado por  
cromatografia sobre 150 g de gel de sílica (eluente hexano).  
30 7,41 g de um produto são isolados na forma de um líquido  
incolor (43% teóricos, relativamente à quantidade de ácido  
texildimetilsililoxi-4-metilcaproico empregado). Ponto de  
ebulição 88-90°C (0,13 mbar);  $\alpha_D^{25}$  - 11,5° (c = 1,01 em  
35 etanol).

21.11.19  
*[Handwritten signature]*

1 g) Preparação de (-)-(S')-ipsenol

5



10 23,7 g (0,075 mol) de fluoreto de tetrabutylamônio tri-  
hidrato são adicionados a 7,41 g (0,025 mol) de texildime-  
tilsilil-protégido (-)-S-ipsenol de acordo com f) em 100 ml  
de tetrahydrofurano e a mistura é agitada durante 40 horas  
à temperatura ambiente. 200 ml de água são então adicionados  
15 à mistura de reacção, que é extraída 3 vezes com 100 ml  
de éter. As fases de éter combinadas são lavadas com 20 ml  
de solução de cloreto de sódio saturada e são então secas  
por meio de sulfato de magnésio. O solvente é então elimina-  
do no vácuo e o resíduo é destilado. Obtém-se 4,1 g de  
20 um líquido incolor de ponto de ebulição 76-85°C (6,5 mbar)  
que contém aproximadamente 15-20% de texildimetilsilanol  
como uma impureza. Após cromatografia da mistura sobre  
200 g de Alox utilizando cloreto de metileno como solvente,  
3,48 g de (-)-S-ipsenol (90% teóricos) são isolados, ponto  
25 de ebulição 78-79°C (6,5 mbar)  $[\alpha]_D^{25} = -17,62^\circ$  (c = 1,028 em  
etanol).

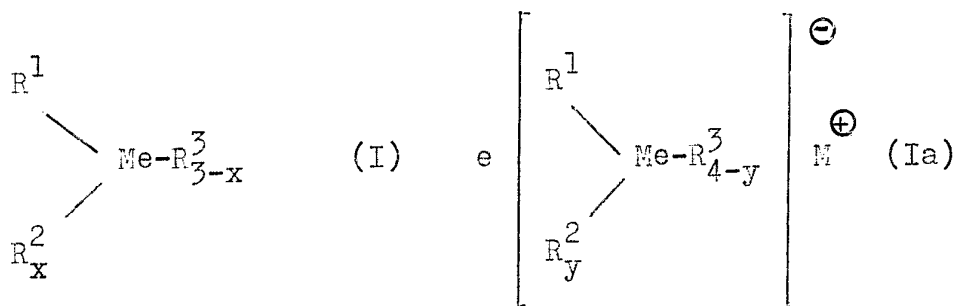
30 O depósito do primeiro pedido para o invento acima des-  
crito foi efectuado na Suíça em 23 de Julho de 1986 sob o  
Nº 2941/86-8.

35

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1a.- Processo para a preparação de compostos das fórmulas I e Ia



em que:

Me é titânio tetravalente, zircônio ou háfnio,

R<sup>1</sup> é alquilo linear ou ramificado, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo ou cicloalcenilo que não é substituído ou é substituído por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou é arilo, alcarilo, aralquilo, alcaralquilo, aralcenilo, alcaralcenilo, aralcinilo ou alcaralcinilo que não são substituídos, ou são mono ou poli-substituídos por (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)P-, (R<sup>5</sup>O)P(O)-, R<sup>5</sup><sub>3</sub>Si-, R<sup>5</sup><sub>3</sub>SiO-, R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquileno-S-, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquileno-O-, sendo R<sup>5</sup> fenilo, benzilo ou alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ou é ciano, F, nitro, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, amino secundário ou -COR<sup>4</sup> em que R<sup>4</sup> é o radical de um álcool mono-hídrico; ou R<sup>1</sup> é um radical de um enol, enamina ou ene-hidrazina; R<sup>2</sup> é ciclopentadienilo, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, ariltio ou aralquiltio que não é substituído ou é substituído por alquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, aralquilo, trialcoxi-sililo,

24. July 1961  
*W*

1 trialquil-sililo ou halogéneo; ou R<sup>2</sup> é halogéneo, pseudo-  
-halogéneo, aciloxi, acilamino ou trialquil-sililoxi;  
R<sup>3</sup> é o radical reduzido por um grupo hidroxilo ou tiol ou  
5 um átomo de hidrogénio de amina de um açúcar protegido mono-  
-hidroxi-funcional, monotiol-funcional ou mono-amina-funcio-  
nal opticamente activo, tio-açúcar ou amino-açúcar ou deri-  
vados dos mesmos pertencentes ao grupo dos álcoois de açúcar;  
ésteres de um ácido de açúcar, ácido de aldo-açúcar ou ácido  
10 de ceto-açúcar, amino-açúcares, mercaptais de açúcar ou deo-  
xi-açúcares,

X é 0, 1 ou 2 e y é 0, 1, 2 ou 3, e  
M<sup>⊕</sup> é Li<sup>⊕</sup>, Na<sup>⊕</sup>, K<sup>⊕</sup>, Mg<sup>Y⊕</sup>, ZnY<sup>⊕</sup>, CdY<sup>⊕</sup>, HgY<sup>⊕</sup>, CuY<sup>⊕</sup> ou amónio  
quaternário, sendo Y halogéneo,  
15 caracterizado por se fazer reagir, na presença de um solvente  
inerte e um gás protector inerte, um composto de fórmula II



20 ou um composto de fórmula IIa



25 com um composto de fórmula III



em que Me, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, M<sup>⊕</sup>, x e y são como se definiu atrás  
e X é um anião.

30 2ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteri-  
zado por R<sup>1</sup> ser alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> linear ou ramificado, alcenilo-  
C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo tendo 3-8 átomos C no  
anel cicloalcenilo tendo 3 - 8 átomos C no anel arilo-C<sub>6</sub>-  
35 -C<sub>12</sub>, alcarilo-C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> ou aralquilo, alceralquilo-C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>,

1 aralcenilo-C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>, alcaralcenilo-C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>, aralcinilo-C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>,  
ou alcaralcinilo-C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub> que pode não ser substituído ou  
ser monosubstituído ou polisubstituído por um grupo amino-  
-secundário, ciano, nitro, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
5 ou -COR<sup>4</sup> em que R<sup>4</sup> é alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; ou R<sup>1</sup> é um radical de  
um enol, enamina ou ene-hidrazina que pode ser ligado ao  
átomo de oxigênio de enol ou ao átomo de azoto de enamina.

3ª.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracteri-  
zado por R<sup>1</sup> ser alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alceni-  
10 lo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo tendo 3 a 6 átomos  
C no anel, cicloalcenilo tendo 3 a 6 átomos C no anel, feni-  
lo, fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo), fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-  
-alquil)-fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo), fenilvinilo, feniletinilo,  
fenilpropargilo, fenilvinil-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo), feniletinil-  
15 -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo) ou fenilpropargil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo) que pode  
não ser substituído ou ser mono-substituído ou poli-substi-  
tuído por um grupo amino secundário, ciano, nitro, alcoxi-  
-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou -COR<sup>4</sup> em que R<sup>4</sup> é alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>;  
ou R<sup>1</sup> ser o radical de um enol, enamina ou ene-hidrazina,  
20 tendo até 20 átomos C que pode ser ligada via átomo de oxi-  
gênio enol ou um átomo de azoto enamina.

4ª.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracteri-  
zado por R<sup>1</sup> ser alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-linear ou ramificado, vinilo,  
alilo, etinilo, propargilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ci-  
25 clopentenilo, ciclo-hexenilo, fenilo, metilfenilo, benzilo,  
1-fenilet-2-ilo, metil-benzilo, fenilvinilo, metilfenilvini-  
lo, fenil-etinilo, fenil-propargilo, metilfeniletinilo, di-  
metilfeniletinilo ou dimetilfenilpropargilo que pode não  
ser substituído ou ser mono-substituído ou poli-substituído  
30 por amino secundário, ciano, nitro, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-  
-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou -COR<sup>4</sup> em que R<sup>4</sup> é alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; ou R<sup>1</sup> ser o ra-  
dical de um enol, enamina ou ene-hidrazina tendo 2-16 áto-  
mos C que pode ser ligado ao átomo de oxigênio enol ou ao  
átomo de azoto de enamina.

1 5ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteri-  
zado por  $R^2$  ser ciclopentadienilo, alcoxi- $C_1-C_{18}$ , ariloxi-  
2  $C_6-C_{12}$ , aralcoxi- $C_7-C_{16}$ , alquiltio- $C_1-C_{18}$ , ariltio- $C_6-C_{12}$   
ou aralquiltio- $C_7-C_{16}$  que pode não ser substituído ou ser  
5 substituído por alquilo- $C_1-C_6$ , alcenilo- $C_2-C_6$ , alcoxi- $C_1-$   
 $-C_6$ , cicloalquilo tendo 5 ou 6 átomos de C no anel, fenilo,  
benzilo, tri-alcoxi-sililo tendo 1 a 6 átomos C nos grupos  
alcoxi, tri-alquil-sililo tendo 1 a 6 átomos C nos grupos  
alquilo, F, Cl ou Br; ou  $R^2$  ser halogéneo, pseudo-halogéneo,  
10 aciloxi- $C_1-C_{18}$ , acilamino- $C_1-C_{18}$  ou tri-alquil-sililoxi  
tendo 1 a 6 átomos C nos grupos alquilo, alcenilo- $C_2-C_6$ ,  
alcoxi- $C_1-C_6$ , cicloalquilo tendo 5 ou 6 átomos de C no anel,  
fenilo, benzilo, tri-alcoxi-sililo tendo 1 a 6 átomos C nos  
grupos alcoxi, tri-alquil-sililo tendo 1 a 6 átomos C nos  
15 grupos alquilo, F, Cl, ou Br; ou  $R^2$  ser halogéneo, pseudo-  
-halogéneo, aciloxi- $C_1-C_{18}$  acilamino  $C_1-C_{18}$  ou tri-alquil-  
-sililoxi tendo 1 a 6 átomos C nos grupos alquilo.

6ª.- Processo de acordo com a reivindicação 5, caracteri-  
zado por  $R^2$  ser ciclopentadienilo, alcoxi- $C_1-C_6$ , fenoxi,  
20 benziloxi, alquiltio- $C_1-C_6$ , feniltio ou benziltio que não é  
substituído ou é substituído como se indicou na reivindica-  
ção 5; ou Ser Cl, Br, I, CN, CNS, CNO, aciloxi- $C_1-C_{12}$  ou  
tri-alquil-sililoxi tendo 1 a 4 átomos C nos grupos alquilo.

7ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteri-  
zado por  $R^3$  ser o radical de um grupo mono-hidroxi-funcio-  
25 nal, mono-tiol-funcional ou mono-aminofuncional  $C_3-C_7$  monos-  
sacárido protegido ou dissacáridos ou trissacaridos corres-  
pondentes ou derivados dos mesmos pertencentes ao grupo  
de álcoois de açúcar; ésteres de ácido de açúcar, ácido de  
30 aldo açúcar, ou ácido ceto açúcar; ou aminoaçucares, deoxi-  
-açucares ou mercaptais açúcar.

8ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracteri-  
zado por  $R^3$  ser um radical de um monossacarido  $C_5$  ou  $C_6$  ou  
derivados do mesmo.

35 9ª.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracteri-

21.03.1981  
W. G.

1 zado por  $R^3$  ser o radical de uma furanose ou piranose protegida.

5 10<sup>a</sup>.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os grupos hidroxilo de açúcares e seus derivados serem protegidos por acilo- $C_1-C_8$ , alquilo- $C_1-C_8$ , benzilo, difenil-metilo, tritilo, alquilideno- $C_1-C_8$ , trifenil-sililo ou trialquil-sililo tendo 1 até 8 átomos C nos grupos alquilo,  $(C_6H_5)_2Si=$ , alquilo  $(C_1-C_8)_2Si$ ,  $(C_6H_5)_2Sn=$  ou alquilo- $(C_1-C_8)_2Sn=$ .

10 11<sup>a</sup>.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por  $R^3$  ser o radical de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\lambda$ -glucofuranose que pode ser reduzido pelo átomo de hidrogénio hidroxilo.

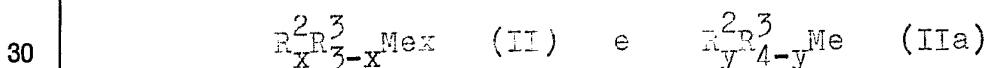
15 12<sup>a</sup>.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X ser 1 e Y ser 1.

13<sup>a</sup>.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y ser Cl, Br ou I.

20 14<sup>a</sup>.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por  $M^{\oplus}$  ser  $Li^{\oplus}$ ,  $MgCl^{\oplus}$ ,  $MgBr^{\oplus}$ ,  $ZnCl^{\oplus}$ ,  $ZnBr^{\oplus}$ ,  $CdCl^{\oplus}$ ,  $CdBr^{\oplus}$  ou tetra-alquilamónio tendo de 1 até 6 átomos C nos grupos alquilo.

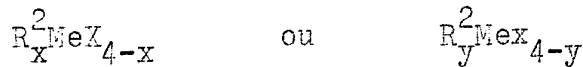
25 15<sup>a</sup>.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Me ser Ti,  $R^1$  ser alilo ou 1-(t.-butoxi)vinil-1-oxi,  $R^2$  ser ciclopentadienilo e  $R^3$  ser o radical de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\lambda$ -glucofuranose que pode ser reduzido pelo átomo de hidrogénio hidroxilo.

16<sup>a</sup>.- Processo para a preparação de compostos de fórmulas II e IIa



35 em que Me,  $R^2$ ,  $R^3$ , x e y são como se definiu na reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir 1 mole de um sal das fórmulas

1



5

10

com 1 a 3 ou 1 a 4 moles, respectivamente de um açúcar mono-hidroxi-funcional, monotiol-funcional ou monamino-funcional, protegido, opticamente activo, tio-açúcar, amino-açúcar ou derivados do mesmo pertencentes ao grupo de álcoois de açúcar, ésteres de um ácido de açúcar, ácido de aldo açúcar ou ácidos de ceto-açúcar; amino-açúcares, açúcar mercaptais ou deoxi-açúcares da fórmula  $R^3H$ .

15

17ª.- Processo para a preparação de álcoois secundários e terciários e aminas secundárias, caracterizado por compreender a reacção de aldeídos, cetonas ou aldiminas N-subs-tituídas ou cetiminas com 1 mole de um composto de fórmula I ou Ia de acordo com a reivindicação 1, por mole de grupo aldeído, ceto ou imino.

20

18ª.- Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por ser levado a efeito a temperaturas entre -80 e 30°C.

25

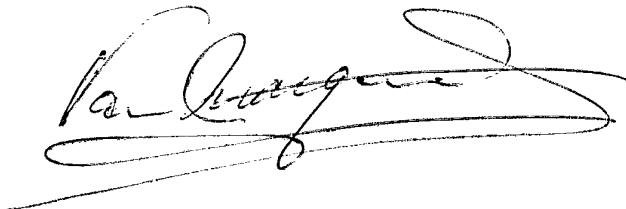
19ª.- Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por ser levado a efeito na presença de um solvente inerte e sob um gás protector inerte.

Lisboa, 21 JUL 1927

30

Por CIBA-GEIGY AG

O AGENTE OFICIAL



35