




## DESCRIÇÃO

### " PREPARAÇÃO DE ARIL E VINIL-NITRILOS "

A preparação e o uso de aril e vinil-nitrilos é bem conhecida no ramo da química orgânica sintética. A porção de nitrilo pode servir como um equivalente sintético para alguns outros substituintes como a amina ou o aldeído primários. Alternativamente, os nitrilos podem ser convertidos em cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres ou amidas. Compostos apresentando a porção de nitrilo também servem como intermediários úteis para a preparação de sistemas de anel heterocíclico.

Os aril-nitrilos podem ser preparados por uma série de métodos bem conhecidos na técnica. Uma estratégia é a transformação de um ácido carboxílico, uma amida, ou um éster, no nitrilo correspondente quando os substratos apropriados são fáceis de obter e se não houver na molécula outra funcionalidade sensível que impeça que o substrato seja submetido às necessárias condições de reacção. A adição de aromático electrofílico de clorossulfonil-isocianato a um substrato apropriado pode ser utilizada para a preparação de aril-nitrilos mas, frequentemente, podem surgir isómeros posicionais e, muitas vezes, outra funcionalidade na molécula complica estas reacções. A reacção Sandmeyer produz nitrilos por diazotização de uma anilina apropriada seguida pela deslocação do sal de diazónio com cianeto cuproso. Esta metodologia é limitada pela exigência de que o passo de diazotização seja efectuado em ácido forte, o potencial para a decomposição explosiva do sal de diazónio intermediário, e questões de alienação associadas com cobre estequiométrico ou em excesso. As deslocações directas de aril-haletos por cianeto cuproso a temperatura elevada



são bem conhecidas na técnica mas os rendimentos são comprometidos pela quelação do produto pelos sais de cobre residuais (Ellis, G.P., et al., *Chem. Rev.*, 87, 779 (1987)) e pelas questões associadas ao uso de cobre que tenham a ver com resíduos e meio ambiente.

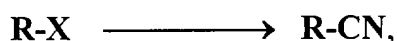
Tschaen, D.M. et. al., *Synth. Commun.*, 1994, 24(6) . 887-90 descreve um método para a conversão de aril-brometos em aril-cianetos, envolvendo o tratamento do aril-haleto com cianeto de zinco na presença de uma quantidade catalítica de paládio(0). A quantidade de cianeto de zinco necessária para a reacção é de 0,6 equivalentes molares (60 moles por cento), enquanto quantidades catalíticas de cianeto de zinco, assim como de cianeto de potássio não apresentaram qualquer reacção.

A preparação de vinil-nitrilos é tipicamente completada pela reacção de um reagente organometálico de vinilo, como o correspondente organolítio ou organocuprato, com uma fonte de cianeto electrofílica como cloreto de cianogénio. Estas reacções devem ser tipicamente efectuadas a temperaturas muito baixas e as condições de reacção limitam a diversidade de funcionalidade permitida no substrato.

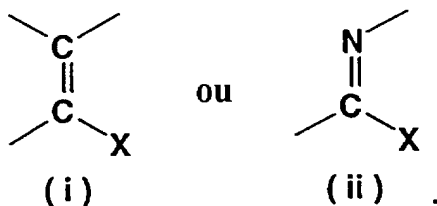
As reacções de cianação catalisadas por paládio para a preparação de aril e vinil-nitrilos têm sido relatadas na literatura. Dependendo do substrato, estas reacções muitas vezes prosseguem vagarosamente e, vulgarmente, não se completam num prazo razoável, mesmo quando efectuadas a temperaturas elevadas. Vários catalisadores de paládio e de reagentes adicionais, como cianeto de zinco, cianotrimetilsilano, alumina, éteres de coroa e excesso de iodeto de cobre(I), foram sugeridos para acelerar estas reacções. Muitas destas condições de reacção, que foram reveladas para as cianações catalisadas por paládio, têm um substrato específico e ainda não foi relatado um método generalizado.

Esta invenção proporciona um processo melhorado para a preparação de aril e vinil-nitrilos compreendendo a reacção do correspondente aril e vinil-haleto ou substratos de triflato com uma fonte de iões cianeto, um catalisador de paládio e uma quantidade catalítica de uma fonte de ião de metal, seleccionado a partir do grupo consistindo em ião de cobre(I), de cobre(II), ou de zinco(II), num meio de reacção adequado. O processo da invenção fornece aril e vinil-nitrilos em rendimentos superiores, a velocidades de reacção mais elevadas, e gera significativamente menos cobre ou zinco residuais do que métodos comparáveis.

Esta invenção é útil para a transformação genericamente representada pela seguinte equação:



onde R representa um radical caracterizado por uma disposição de átomos compreendendo um primeiro átomo de carbono com hibridação  $sp^2$ , duplamente ligado a um segundo átomo com hibridação  $sp^2$  que tanto pode ser carbono como azoto, exibindo o referido primeiro átomo de carbono com hibridação  $sp^2$  um substituinte, X, que é seleccionado a partir de iodo, bromo ou trifluorometanossulfoniloxi como ilustrado pela fórmula:



A disposição dos átomos pode ser parte de uma cadeia ou anel. A natureza dos



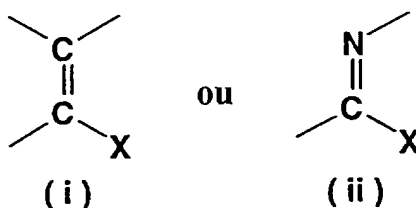
outros grupos ligados quer ao primeiro carbono com hibridação  $sp^2$  quer ao segundo átomo com hibridação  $sp^2$  não é crítica para uso do processo da invenção desde que o composto seja estável sob as condições utilizadas.

O processo da invenção é efectuado pela combinação de um aril ou vinil-haleto ou substrato de triflato com uma fonte de iões cianeto, um catalisador de paládio e uma quantidade catalítica de uma fonte de ião de cobre(I), cobre(II), ou zinco(II) num meio de reacção apropriado. Uma vez completada a reacção, tal como medida pelo consumo total do substrato, o nitrilo resultante é isolado por extracções normalizadas e filtrações. Se se desejar, o produto de nitrilo pode ser mais purificado por cromatografia, cristalização ou destilação, consoante for apropriado.

A ordem e a maneira de combinar os reagentes não são importantes e podem variar de acordo com as conveniências. O substrato, fonte de iões cianeto, catalisador de paládio e uma quantidade catalítica de uma fonte de ião de cobre(I), cobre(II), ou zinco(II) podem, em primeiro lugar, ser combinados e adicionar-se então o meio de reacção. Alternativamente, o substrato pode, em primeiro lugar, ser dissolvido num meio de reacção apropriado e este soluto pode ser adicionado a uma mistura da fonte de iões cianeto, catalisador de paládio, e quantidade catalítica de uma fonte de ião de cobre(I), cobre(II), ou zinco(II). Também, um soluto do substrato num meio de reacção apropriado pode ser adicionado a uma lama da fonte de iões cianeto, catalisador de paládio e catalisador de cobre(I), cobre(II), ou zinco(II) no mesmo meio de reacção. Além disso, uma primeira lama contendo parte dos reagentes num meio de reacção apropriado pode ser adicionado a uma segunda lama dos restantes reagentes num meio de reacção apropriado tal como for desejado ou conveniente. Todos estes métodos são úteis para o processo da presente invenção.

As reacções utilizando o processo da invenção são, preferivelmente, efectuadas a temperatura de refluxo do meio de reacção escolhido. As reacções podem ser efectuadas a temperaturas abaixo de refluxo se tal for conveniente ou desejado. O técnico especializado verificará que as velocidades de reacção diminuem, tipicamente, à medida que a temperatura baixa. A potenciação global da velocidade da reacção devida ao processo da invenção torna, contudo, as reacções a temperatura inferior sinteticamente úteis, em muitos casos.

Tal como referimos anteriormente, os compostos úteis como substratos para a presente invenção são compostos de arilo e de vinilo genericamente caracterizados pela disposição de átomos compreendendo um primeiro átomo de carbono com hibridação  $sp^2$  duplamente ligado a um segundo átomo de carbono com hibridação  $sp^2$  que tanto pode ser carbono como azoto tal como é ilustrado pelas fórmulas:



Um átomo de carbono com hibridação  $sp^2$  é um átomo que usa orbitais com hibridação  $sp^2$  para formar ligações com os três átomos a que está ligado. Do mesmo modo, um átomo de azoto com hibridação  $sp^2$  é um átomo que usa orbitais com hibridação  $sp^2$  para formar ligações com os dois átomos a que está ligado. Estes orbitais com hibridação  $sp^2$  surgem da hibridização de um electrão 2s e de dois electrões 2p (March, *Advanced Organic Chemistry* Terceira Edição (1985), páginas 6-9, John Wiley and Sons, Nova York, NY). O primeiro átomo de carbono com hibridação  $sp^2$  exhibe um substituinte que é seleccionado a



partir de iodo, bromo ou trifluorometanossulfoniloxi. É este substituinte que é deslocado para produzir os correspondentes produtos de aril e vinil-nitrilo que resultam do processo da invenção.

O técnico especializado verificará que vários tipos de moléculas orgânicas contêm os necessários átomos com hibridação  $sp^2$  na configuração exigida para serem úteis como substratos para o processo da invenção. A classe de moléculas orgânicas conhecidas como alcenos, por exemplo, é distinguida pela ligação dupla carbono-carbono. Esta ligação dupla carbono-carbono é construída a partir de dois átomos de carbono com hibridação  $sp^2$  ligados um ao outro (Morrison e Boyd, *Organic Chemistry*<sup>1</sup>, Sexta Edição (1992), Secção 8,2, páginas 273-275, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ). Os alcenos em que pelo menos um dos carbonos com hibridação  $sp^2$  exibe um substituinte X, como atrás definido, correspondem à disposição de átomos de fórmula (I) e são, portanto, substratos úteis para a preparação de vinil-nitrilos pelo processo da invenção. A ligação dupla do alceno pode ser parte de uma cadeia ou anel. Quando parte de uma cadeia, a ligação dupla pode ser terminal ou estar dentro da cadeia. Quando parte de um anel, a ligação dupla pode ser exocíclica ou incorporada no sistema de anel. A cadeia ou sistema de anel de que faz parte a ligação dupla pode ser mais substituída desde que sejam preenchidas as exigências atrás referidas.

Outra classe de compostos que correspondem à disposição de átomos de fórmula (I) são aqueles compostos que contêm pelo menos um anel de benzeno. Os anéis de benzeno são caracterizados por seis átomos de carbono com hibridação  $sp^2$  ligados em conjunto a um anel (Morrison e Boyd, *id.*, Secção 14.8, páginas 501-503). Os compostos que incorporam pelo menos um anel de benzeno na sua estrutura, onde pelo menos um dos carbonos hidridizados por  $sp^2$  exibe um substituinte X como atrás definido, correspondem à disposição de

---

<sup>1</sup> Química Orgânica (N.T.)



átomos de fórmula (I) e são, portanto, substratos úteis para a preparação de aril-nitrilos pelo processo da invenção.

Compostos contendo o sistema de anel de piridina são ilustrativos da disposição de átomos de fórmula (ii). O sistema de anel de piridina é caracterizado por cinco átomos de carbono com hibridação  $sp^2$  e um átomo de azoto com hibridação  $sp^2$  ligados em conjunto num anel (Morrison e Boyd, *id.*, Secção 30.6, páginas 1066-1067). Os compostos de anel de piridina onde um substituinte X está ligado ao átomo de carbono adjacente ao átomo de azoto satisfazem as exigências da fórmula (ii). O técnico especializado verificará também que os compostos do anel de piridina onde um substituinte X está ligado a um carbono não adjacente ao átomo de azoto satisfazem as exigências da fórmula (I). Deste modo, os compostos que incorporam pelo menos um anel de piridina na sua estrutura, onde pelo menos um dos carbonos com hibridação  $sp^2$  exibe um substituinte X como atrás definido, são portanto substratos úteis para a preparação de aril-nitrilos pelo processo da invenção.

Os compostos de arilo que são substratos úteis para o processo da invenção incluem compostos contendo um anel de aromático. Estes anéis podem ser isolados ou fundidos na molécula e podem ser opcionalmente substituídos desde que as exigências atrás definidas sejam satisfeitas. Exemplos de anéis de aromático que podem ser incorporados em compostos úteis como substratos para o processo da invenção incluem benzeno, naftaleno, pentaleno, indeno, azuleno, heptaleno, bifenileno, indaceno, acenaftileno, fluoreno, fenaleno, antraceno, fluoranteno, acefenantrileno, aceantrileno, trifenileno, bifenil, pireno, criseno, naftaceno, pleiadeno, piceno, perileno, pentafeno, pentaceno, tetrafenileno, hexafeno, hexaceno, rubiceno, coroneno, trinaftileno, heptafeno, heptaceno, pirantreno, ovaleno, indano, tetralina, acenafteno, colantreno, aceantreno, acefenantreno, violantreno, isoviolantreno, naftoperileno, indenoindeno, benzocicloocteno e afins.



Os compostos de arilo que são substratos úteis para o processo da invenção também incluem compostos contendo um anel heterocíclico. Estes anéis podem ser isolados ou fundidos na molécula e podem ser opcionalmente substituídos desde que as exigências atrás descritas sejam satisfeitas. Exemplos de anéis heterocíclicos que podem ser incorporados em compostos úteis como substratos para o processo da invenção incluem furano, tiofeno, pirrole, isopirroles, pirazole, imidazole, isoimidazole, triazoles, ditioles, oxatiale, isoxazole, oxazole, tiazole, isotiazole, oxadiazoles, oxatriazoles, dioxazoles, oxatiazole, oxatiale, piranos, pirones, dioxinas, piridina, piridizina, pirimidina, pirazina, triazinas, oxazinas, isoxazinas, oxatiazinas, oxadiazinas, azepina, benzazepinas, oxepina, benzoxepinas, tiepina, benzotiepinas, diazepina, benzo-diazepinas, benzofurano, isobenzofurano, tionafteno, isotionafteno, indole, isoindole, indolenina, pirindinas, piranopirazoles, benzopirazole, benzisoxazole, benzoxazole, antranilo, benzopiranos, benzopironas, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, naftiridina, piridopiridinas, benzoxazinas, benzisoxazina, carbazole, xanteno, acridina, purina e afins.

O técnico especializado verificará que, se estiver presente mais do que um substituinte de iodo, bromo ou trifluorometanossulfoniloxi numa posição arílica ou vinílica no substrato, são possíveis misturas de produtos de mono e poli-cianação. A exacta natureza da mistura de produto dependerá das condições de reacção e do específico substrato utilizado.

A fonte de iões cianeto para o processo desta invenção é preferivelmente pouco solúvel no meio de reacção. As fontes de iões cianeto que são completamente solúveis no meio de reacção, tais como o cianeto de tetrabutylamónio, não proporcionam as vantagens do processo da invenção. Um cianeto de metal alcalino, como potássio ou cianeto de sódio, é especialmente



preferido. A fonte de íões cianeto pode estar presente entre uma quantidade estequiométrica e cerca de 10 equivalentes baseados na quantidade de substrato. Preferivelmente estarão presentes entre um e dois equivalentes molares da fonte de íões cianeto. Quando sólido, prefere-se que, para o processo da presente invenção, a fonte de íões cianeto seja moída até ficar em pó.

O catalisador de paládio para o processo da presente invenção deve ser um catalisador de paládio(0) como tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), e tetraquis(metildifenilfosfino)paládio(0). Onde o catalisador de paládio(0) estiver complexado a ligantes, pelo menos um dos ligantes pode estar ligado a um suporte sólido insolúvel, se se desejar. Preferivelmente, o catalisador de paládio é tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0). O catalisador de paládio pode estar presente desde cerca de 2 a cerca de 25 moles por cento baseado na quantidade de substrato. A quantidade de catalisador de paládio preferida vai de cerca de 5 a cerca de 10 moles por cento, e cerca de 5 moles por cento é a mais preferida para o processo da presente invenção. Também é preferido que o catalisador de paládio(0) seja preparado imediatamente antes de ser utilizado. Quando o catalisador de paládio(0) for tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), prefere-se que seja preparado na altura usando trifenilfosfina que tenha sido recristalizada a partir de etanol. O catalisador de paládio(0) pode, alternativamente, ser gerado *in situ* a partir de uma fonte apropriada de paládio(II). Esta alternativa é outro modelo de realização da presente invenção.

O catalisador de metal para o processo da presente invenção deve ser uma fonte de íão de cobre(I), como cianeto de cobre(I), um haleto de cobre(I) como iodeto ou brometo de cobre(I), ou potássio dicianocobre(I); uma fonte de íão de cobre(II), como acetato, acetilacetato, brometo, carbonato, fluoreto, hexafluoroacetilacetato, metóxido, nitrato, perclorato, sulfato, tetrafluorobo-



rato, trifluoroacetato, trifluoroacetilacetato, ou trifluorometanossulfonato de cobre(II); ou uma fonte de ião de zinco(II), tal como cianeto ou acetato de zinco(II), ou um haleto de zinco(II) como fluoreto, cloreto, brometo, ou iodeto de zinco(II). Quando o catalisador de metal é cobre, o catalisador de cobre é preferivelmente uma fonte de ião cobre(I). Quando o catalisador de metal é zinco(II), prefere-se que seja iodeto de zinco(II). É especialmente preferido que o catalisador de metal seja cobre(I) e é mais preferido que o catalisador de cobre seja iodeto de cobre (I). O catalisador de metal pode estar presente entre cerca de 4 moles por cento até cerca de 50 moles por cento com base na quantidade de substrato. A quantidade de catalisador de metal que vai de cerca de 5 a cerca de 25 moles por cento é a preferida, e cerca de 5 até cerca de 10 moles por cento é a mais preferida para o processo da presente invenção.

Os meios de reacção úteis para o processo da invenção devem ser capazes de dissolver uma quantidade suficiente do substrato para que a reacção prossiga. Os solventes orgânicos úteis como meios de reacção para o processo desta invenção incluem éteres como tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, dioxano, éter dietílico e éter di-isopropílico, alquil-nitrilos como acetonitrilo e propionitrilo, e acetatos de alquilo como acetato de metilo e acetato de etilo. Enquanto todos estes solventes orgânicos são úteis, certos solventes são preferidos. Os solventes orgânicos preferidos incluem os éteres, especialmente tetra-hidrofurano, e os alquil-nitrilos, especialmente acetonitrilo e propionitrilo. Prefere-se que os meios de reacção usados para o processo da reacção sejam anidros. Enquanto não é necessário excluir rigorosamente a água do processo da presente invenção, a água em excesso diminuirá a velocidade da reacção. É também preferido que o meio de reacção seja desoxigenado fazendo passar bolhas de azoto através dele antes de ser utilizado no processo da invenção. A não desoxigenação do meio de reacção compreende a eficiência da reacção.



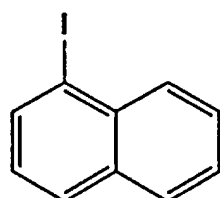
O processo pode ser efectuado numa vasta gama de concentrações, entre cerca de 0,05 molares até cerca de 1 molar do substrato, dependendo da solubilidade do particular substrato no meio de reacção escolhido. A reacção pode também ser efectuada em lamas do substrato desde que uma quantidade suficiente do substrato seja solúvel no meio de reacção para que a reacção prossiga. Preferivelmente, o processo é efectuado a uma concentração de cerca de 0,4 molares até cerca de 1 molar. Uma concentração de cerca de 0,4 molares até cerca de 0,8 molares é a mais preferida.

A vantagem do processo da invenção é conseguida pela adição de uma quantidade catalítica de uma fonte de ião de cobre(I), cobre(II), ou zinco(II), até uma reacção de cianação catalisada por paládio(0). Esta vantagem é melhor demonstrada pela comparação das reacções de cianação com e sem a adição de ião de metal catalítico. As condições típicas de reacção estão descritas no parágrafo que se segue.

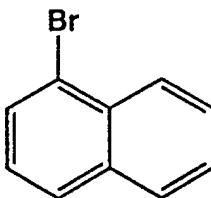
O substrato, 2,0 equivalentes da fonte de iões cianeto e 0,5 equivalentes do catalisador de paládio(0) são combinados num frasco. As reacções paralelas são efectuadas com e sem 0,1 equivalentes do catalisador de metal para demonstrar a vantagem obtida pelo processo da invenção. Depois dos reagentes serem combinados, o frasco de reacção é colocado sob vácuo e volta então a ser cheio com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento é repetido por duas vezes, deixando o frasco sob azoto. Introduzem-se bolhas de azoto no meio de reacção desejado durante 5 minutos e, então, o meio de reacção (5,0 mL de meio de reacção/gm de substrato) é adicionado ao frasco de reacção. A mistura de reacção é então aquecida até refluxo sob azoto e a reacção é monitorizada por HPLC até estar completa.

As reacções comparativas, como atrás descritas, usando

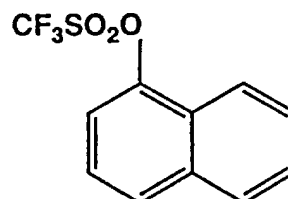
tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) como o catalisador de paládio(0) e cianeto de potássio como a fonte de iões cianeto, foram efectuadas na série de derivados de naftaleno que se segue



I



II



III

Os resultados obtidos a partir destas reacções estão resumidos no Quadro I.

QUADRO I

Substrato	Meio de reacção	SEM ADIÇÃO DE CuI		COM ADIÇÃO DE CuI	
		Tempo (hr)	% Nitrilo <sup>a</sup>	Tempo (hr)	% Nitrilo <sup>a</sup>
I	THF	1	2	2	100
I	CH <sub>3</sub> CN	8,0	12	0,25	100
II	CH <sub>3</sub> CN	23,0	37	7,0	97
III	CH <sub>3</sub> CN	22,8	41	0,63	100

<sup>a</sup> % de produto relativo ao restante material de partida

Os dados apresentados no Quadro I demonstram claramente a vantagem obtida através do uso do método da presente invenção. Em qualquer dos casos, as velocidades de reacção foram aumentadas dramaticamente por adição de uma quantidade catalítica do catalisador de cobre(I) às misturas de reacção. Adicionalmente, na maioria dos casos as conversões do material de partida em produto foram também dramaticamente aumentadas.

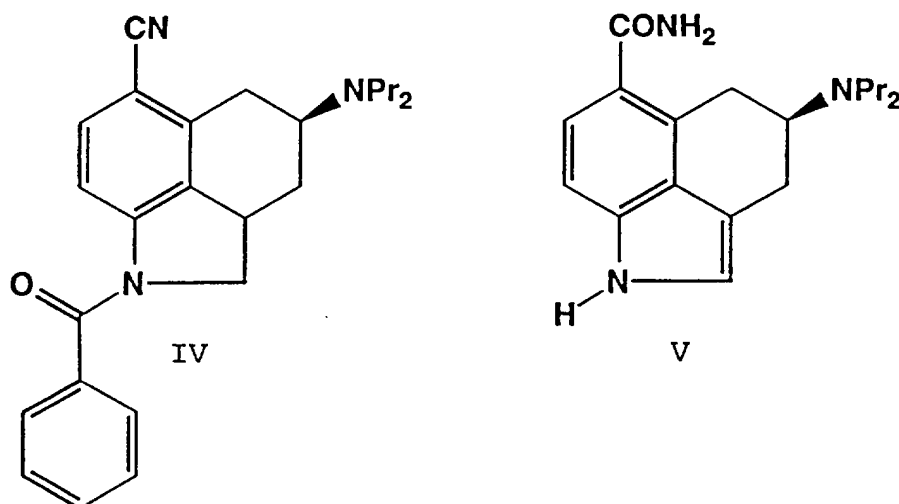
As reacções comparativas como atrás descritas, usando tetra-hidrofurano como solvente, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) como o catalisador de paládio(0) e cianeto de potássio como a fonte de iões cianeto foram efectuadas sobre 1-iodonaftaleno (I), variando o catalisador de metal. Os resultados destas experiências estão resumidos no Quadro II.

### QUADRO II

CATALISADOR	QUANTIDADE	TEMPO (HR)	% NITRILO
nenhum	nenhuma	1	2
CuI	5 moles %	2	100
CuI	10 moles %	1	99
CuCN	10 moles %	3	100
CuOTf	10 moles %	4	94
Cu(OTf) <sub>2</sub>	10 moles %	3	57
Cu(OTf) <sub>2</sub>	10 moles %	19	100
CuBr	10 moles %	3	100
CuBr <sub>2</sub>	10 moles %	6	100
ZnI <sub>2</sub>	10 moles %	2,7	94

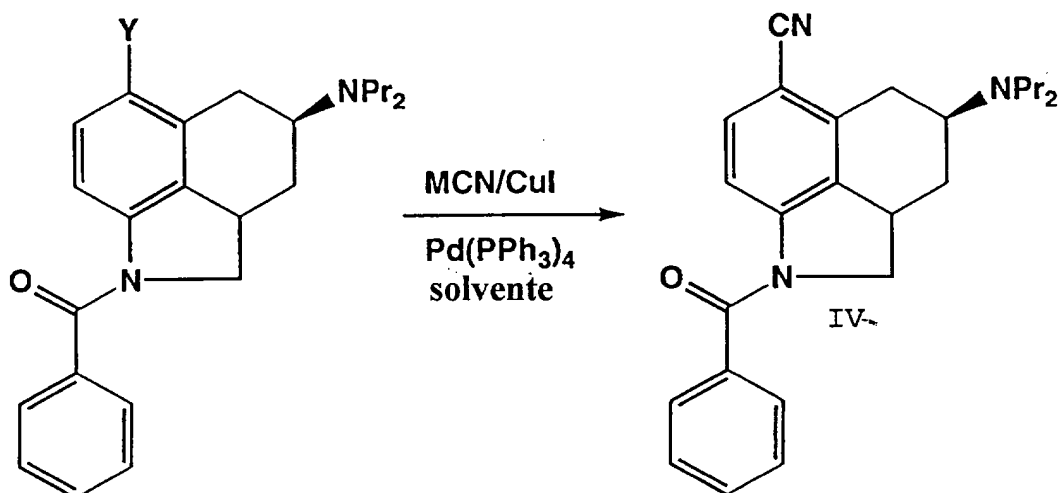
O âmbito da presente invenção pode ser mais ilustrado pela comparação dos resultados de experiências variando a fonte de iões cianeto e de solvente no mesmo substrato. (+)-1-Benzoílo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]-indole-6-carbonitrilo (IV) é um intermediário fundamental na preparação de (-)-4-dipropilamino-1,3,4,5-tetra-hidrobenz[cd]-indole-6-carboxamida (V).

~~\_\_\_\_\_~~



A 6-carboxamida (V) é um potente agonista de 5-HT<sub>1a</sub> com indicações terapêuticas para pacientes com depressão refractária e emese. Este intermediário foi preparado a partir do correspondente 6-bromo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]-indole em 76% de rendimento usando cianeto de cobre estequiométrico em N-metil-2-pirrolidinona (Martinelli, M.J., *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **31**, 7579 (1990)). Os 6-bromo e 6-iodo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]-indoles foram, cada, submetidos ao processo da presente invenção. Os resultados destas experiências estão resumidos no Quadro III.

QUADRO III

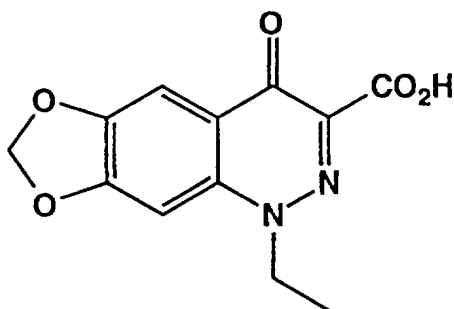


Y	M	mol % CuI	SOLVENTE	TEMPO (hr)	% IV
I	K	0	THF <sup>1</sup>	18	8
I	K	10	THF <sup>1</sup>	2,4	100
I	Na	10	THF <sup>1</sup>	0,5	100
I	K	10	CAN <sup>2</sup>	0,5	99
I	Na	10	CAN <sup>2</sup>	0,5	99
I	K	10	EtOAc <sup>3</sup>	4,7	96
I	Na	10	EtOAc <sup>3</sup>	0,6	98
Br	Na	10	EtCN <sup>3</sup>	3,1	97

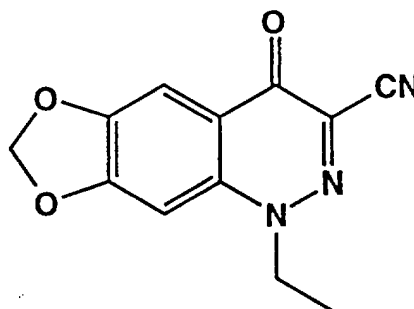
<sup>1</sup>tetra-hidrofurano, <sup>2</sup>acetonitrilo, <sup>3</sup>acetato de etilo, <sup>4</sup>propionitrilo

Os rendimentos mais elevados e a redução na quantidade de cobre residual gerados nestas reacções, demonstram ainda as vantagens do processo da presente invenção. Os resultados destas experiências também servem para demonstrar a diversidade da funcionalidade de substrato tolerada pelo processo da invenção.

A cinoxacina, 1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo[1,2]dioxolo[4,5-g]cinolina-3-ácido carboxílico (VI), é um antibacteriano usado para infecções do tracto urinário. Um intermediário na sua síntese, 1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo[1,2]dioxolo[4,5-g]cinolina-3-carbonitrilo (VII) é preparado por processos da técnica anterior a partir do correspondente composto 3-bromo fazendo-o reagir com quantidades estequiométricas de cianeto de cobre. Para



VI

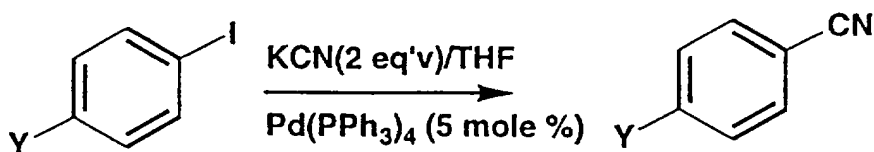


VII

reduzir a quantidade de cobre no produto final até níveis aceitáveis, uma quantidade da cinoxacina é sacrificada durante a síntese da técnica anterior. Sujeitando 3-bromo-1-etilo-1,4-dihidro-4-oxo[1,2]dioxolo[4,5-g]cinolina às condições do processo da invenção usando 0,25 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) e 0,50 equivalentes de iodeto cuproso, formaram-se 92% de VII após 5 horas ao submeter o propionitrilo a refluxo. O processo da invenção reduziu significativamente a quantidade de cobre necessária a este passo na síntese de cinoxacina. Esta reacção demonstra ainda a diversidade estrutural tolerada pelo processo da presente invenção.

Enquanto uma vasta variedade de diversidade estrutural no substrato é tolerada pelo processo da invenção, nem todos os substratos são adequados. A natureza electrónica do substrato, por exemplo, pode moderar ou inibir o efeito catalítico da presente invenção. Este fenómeno é ilustrado pela comparação das conversões de iodobenzenos substituídos sob condições normalizadas. Os resultados destas experiências estão resumidos no quadro que se segue.

QUADRO IV



Y	CuI (moles %)	TEMPO (hr)	% NITRILO <sup>a</sup>
H	0	4	11
H	10	1,5	100
OCH <sub>3</sub>	0	4	14
OCH <sub>3</sub>	10	4	97
C(O)CH <sub>3</sub>	0	4	47
C(O)CH <sub>3</sub>	10	1	100
NO <sub>2</sub>	0	1	98
NO <sub>2</sub>	10	5	48

<sup>a</sup> Como determinado por cromatografia de gás.

Os efeitos benéficos do processo da presente invenção perdem-se no iodobenzeno nitro-substituído. Este resultado sugere que os substratos nitro-substituídos podem não ser substratos adequados para o processo da presente invenção.

#### Sistema de ensaio

As reacções foram ensaiadas por cromatografia de gás num cromatógrafo de gás HP5890 com um detector de ionização de chama e usando uma coluna (Fisher Scientific) DB-1 de 30 m (0,25 µm). As temperaturas de injeccção e de detecção eram, ambas, de 300°C. A rotina de temperatura começou a 50°C durante 2 minutos e, então, a temperatura do forno aumentou a uma velocidade de 25°C/minuto até ter atingido a temperatura final de 300°C, e foi mantido a essa temperatura durante 20 minutos.

#### EXEMPLO 1

##### Reacção de 1-iodonaftaleno

Um frasco contendo 1,00 gm (3,94 mMol) de 1-iodonaftaleno, 0,23

gm (0,20 mMol) tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 0,51 gm (7,87 mMol) de cianeto de potássio em pó, e 0,075 gm (0,39 mMol) de iodeto de cobre(I) foi colocado sob vácuo e, então, carregado com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento foi repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas bolhas de azoto em tetra-hidrofurano durante 5 minutos e então, adicionaram-se 5,0 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPCL. O curso dos tempos de reacção está resumido no quadro que se segue.

<u>Tempo (hr)</u>	<u>% nitrilo</u>
0,85	74
2,1	96
3,1	99

#### Sistema de ensaio

As reacções foram ensaiadas por HPLC usando uma coluna Zorbax SB-C8 (4,6 mm x 25 cm). Foram detectados picos com um detector de UV a 230 nm. Os ensaios foram efectuados a um velocidade de fluxo de 1 mL/min com um programa de gradiente. Os sistemas de solvente foram de acetonitrilo:metanol a 1:1 e 25 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> em água ajustada a um pH de 2,5 com H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. O gradiente usa 50% do acetonitrilo:metanol a 1:1 durante 0 a 5 minutos, sobe para 60% aos 10 minutos, mantém-se estável durante 15 minutos e, então, volta a baixar para 50% aos 20 minutos. Prepararam-se amostras para análise pela adição de uma gota da mistura de reacção em 6 mL de metanol:soluto aquoso tampão a 1:1.

## EXEMPLO 2

### Reacção de 1-bromonaftaleno

Um frasco contendo 1,00 gm (4,83 mMol) de 1-bromonaftaleno, 0,28 gm (0,24 mMol) tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 0,63 gm (9,66 mMol) de cianeto de potássio em pó, e 0,092 gm (0,48 mMol) de iodeto de cobre(I) foi colocado sob vácuo e então carregado com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento foi repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas bolhas de azoto em acetonitrilo durante 5 minutos e então, adicionaram-se 5,0 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPCL. O curso dos tempos de reacção está resumido no quadro que se segue.

<u>Tempo (hr)</u>	<u>% nitrilo</u>
0,6	27
3,5	87
4,4	92
5,55	95
7,1	97
23,2	100

## EXEMPLO 3

### Reacção de 1-trifluorometanossulfoniloxinaftaleno

Um frasco contendo 0,50 gm (1,81 mMol) de 1-trifluorometanosulfoniloxinaftaleno, 0,10 gm (0,09 mMol) tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 0,24 gm (3,62 mMol) de cianeto de potássio em pó, e 0,34 gm (0,18 mMol) de iodeto de cobre(I) foi colocado sob vácuo e então carregado com azoto. Este ciclo

de evacuação/enchimento foi repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas bolhas de azoto em acetonitrilo durante 5 minutos e, então, adicionaram-se 2,5 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPCL. A reacção completou-se dentro de 0,63 horas.

#### EXEMPLO 4

Reacção de 6-bromo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indole

Um frasco contendo 0,50 gm (1,13 mMol) 6-bromo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole, 0,065 gm (0,057 mMol) tetraquis-(trifenilfosfina)paládio(0), 0,11 gm (2,27 mMol) de cianeto de sódio em pó, e 0,022 gm (0,116 mMol) de iodeto de cobre(I) foi colocado sob vácuo e então carregado com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento foi repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas bolhas de azoto em propionitrilo durante 5 minutos e, então, adicionaram-se 2,5 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPLC. O curso dos tempos de reacção está resumido no quadro que se segue.

<u>Tempo (hr)</u>	<u>% nitrilo</u>
1,0	85
1,6	95
3,1	97
4,0	99
5,2	99
6,4	100

#### EXEMPLO 5

Reacção de 6-iodo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole em acetonitrilo

Um frasco contendo 1,00 gm (2,05 mMol) de 6-iodo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole, 0,12 gm (0,10 mMol) tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 0,20 gm (4,10 mMol) de cianeto de sódio em pó e 0,039 gm (0,21 mMol) de iodeto de cobre(I) foi colocado sob vácuo e então carregado com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento foi repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas bolhas de azoto em acetonitrilo durante 5 minutos e, então, adicionaram-se 5,0 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPCL. A reacção completou-se em 0,50 horas.

#### EXEMPLO 6

Reacção de 6-iodo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole em acetato de etilo

Um frasco contendo 1,00 gm (2,05 mMol) de 6-iodo-4-dipropilamino-1,2,2a,3,4,5-hexa-hidrobenz[cd]indole, 0,12 gm (0,10 mMol) tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 0,20 gm (4,10 mMol) de cianeto de sódio em pó, e 0,039 gm (0,21 mMol) de iodeto de cobre(I) foi colocado sob vácuo e então carregado com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento foi repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas bolhas de azoto em acetato de etilo durante 5 minutos e, então, adicionaram-se 5,0 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPCL. A reacção completou-se a 98% em 0,55 horas e a 100% em 1,07 hr.

### EXEMPLO 7

#### Reacção de 3-bromo-1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo[1,2]dioxolo[4,5-g]cinolina

Um frasco contendo 0,20 gm (0,67 mMol) de 3-bromo-1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo[1,2]dioxolo[4,5-g]cinolina, 0,19 gm (0,17 mMol) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 0,33 gm (6,73 mMol) de cianeto de sódio em pó, e 0,064 gm (0,34 mMol) de iodeto de cobre(I) foi colocado sob vácuo e, então, carregado com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento foi repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas bolhas de azoto em propionitrilo durante 5 minutos e então, adicionaram-se 10 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPLC. O curso dos tempos de reacção está resumido no quadro que se segue.

<u>Tempo (hr)</u>	<u>% nitrilo</u>
0,67	76
1,93	88
3,12	92
5,0	92

### EXEMPLO 8

#### Preparação de benzonitrilo

Um frasco contendo 1,00 gm (6,4 mMol) de bromobenzeno, 0,38 gm (0,32 mMol) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 0,64 gm (13,12 mMol) de cianeto de sódio em pó, e 0,12 gm (0,67 mMol) de iodeto de cobre(I) é colocado sob vácuo e então carregado com azoto. Este ciclo de evacuação/enchimento é repetido por duas vezes e deixou-se o frasco sob azoto. Foram introduzidas

bolhas de azoto em tetra-hidrofurano durante 5 minutos e, então, adicionaram-se 5,0 mL ao frasco de reacção. A mistura de reacção foi então aquecida até refluxo sob azoto com agitação e a reacção foi monitorizada por HPLC até estar completa. A mistura de reacção foi então arrefecida até temperatura ambiente, filtrada e o composto titulado isolado por destilação fraccionária do filtrado.

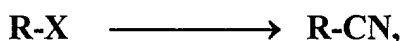
Lisboa, 28 de Abril de 2000



JORGE CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA

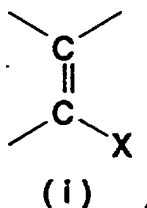
## REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para a transformação de:



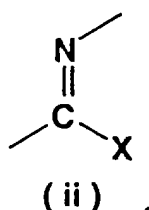
compreendendo a reacção do substrato, R-X, com uma fonte de iões cianeto, um catalisador de paládio(0) e uma quantidade catalítica de ião de metal, seleccionado a partir do grupo consistindo em ião de cobre(I), cobre(II), ou zinco(II), num meio de reacção adequado, onde R representa um radical caracterizado por uma disposição de átomos compreendendo um primeiro átomo de carbono com hibridação  $sp^2$  que pode ser quer carbono quer azoto, exibindo o referido átomo de carbono com hibridação  $sp^2$  um substituinte, X, que é seleccionado a partir de iodo, bromo ou trifluorometanossulfoniloxi.

2. O processo de Reivindicação 1, onde R é um radical, compreendendo a disposição de átomos de fórmula (i):



onde X é seleccionado a partir de iodo, bromo ou trifluorometanossulfoniloxi.

3. O processo de Reivindicação 1, onde R é um radical compreendendo a disposição de átomos de fórmula (ii):



onde X é seleccionado a partir de iodo, bromo ou trifluorometanossulfonilo.

4. O processo de Reivindicação 1, onde a fonte de iões cianeto é seleccionada a partir de cianeto de sódio ou cianeto de potássio.

5. O processo de Reivindicação 1, onde o catalisador de paládio(0) é tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0).

6. O processo de Reivindicação 1, onde o ião de metal é cobre(I) ou cobre(II).

7. O processo de Reivindicação 6, onde o ião de metal é cobre(I) e a fonte de ião de cobre(I) é iodeto de cobre(I).

8. O processo de Reivindicação 1, onde o meio de reacção é seleccionado a partir de tetra-hidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo ou acetato de etilo.

9. O processo de Reivindicação 8, onde o meio de reacção é tetra-hidrofurano.

10. O processo de Reivindicação, 8 onde o meio de reacção é seleccionado a partir de acetonitrilo ou propionitrilo.

Lisboa, 28 de Abril de 2000



JORGE CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA