

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 94 375

NOME: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de epoxiêsteres e de intermediários usados no referido processo"

INVENTORES: Joseph Robert Flisak, Paul George Gassman, Ivan Lantos, Wilford Lee Mendelson

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

País:	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
Data:	14 de Junho de 1989
Nº	07/366 059

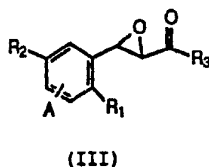
"Processo de preparação de epoxiêsteres e de intermediários usados no referido processo"

para que

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, pretende obter privilégio de invenção em Portugal

R E S U M O

O presente invento refere-se a um processo de preparação de uma α -epoxicetona quiral de fórmula:



na qual

R_1 é $(L)_a - (CH_2)_b - (T)_c - B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigênio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente, mono-substituídos com Br, Cl, CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são, independentemente um do outro, seleccionados entre H, CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogêneo ou NO_2 ;

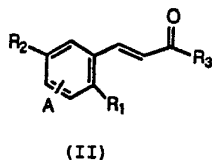
ou R_1 é H e R_2 é $(L)_a - (CH_2)_b - (T)_c - B$,

onde a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R_3 é um fenilo ou naftilo não substituídos ou substituídos por um ou dois halogêneos, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo;

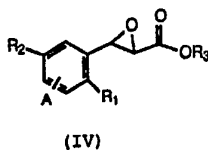


caracterizado por compreender a reacção de uma cetona α,β -insaturada de fórmula:



na qual R_1 , R_2 , A e R_3 são definidos como anteriormente, com um poliaminoácido, um oxidante e uma base, numa mistura de água e de um solvente orgânico, o qual é um solvente de hidrocarboneto não aromático e não clorado.

Estes compostos são usados na preparação de epoxiésteres com a fórmula



na qual R_1 , R_2 , A e R_3 são definidos como anteriormente. Em particular, epoxiésteres com a fórmula (IV) não racêmicos são úteis como intermediários na preparação de compostos farmacêuticos.



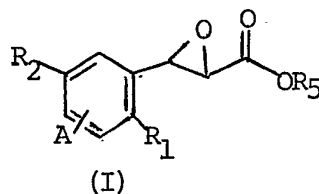
MEMÓRIA DESCRITIVA

CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se a processos químicos e novos intermediários químicos que são úteis na preparação de compostos farmacologicamente importantes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os compostos de fórmula estrutural (I):



na qual

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigênio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente mono-substituídos com Br , Cl , CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H , CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogêneo ou NO_2 ; ou

R_1 é H e R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$,

na qual a , b , c , L , T e B são definidos como anteriormente; e

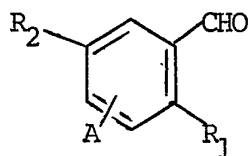
R_5 é um alquilo inferior,

são intermediários úteis na síntese de compostos farmacologicamente importantes, por exemplo, dos antagonistas de leucotrieno. Tais compostos estão descritos em pedidos copendentes, tais como EP-A



O 365 149, EP-A 0 358 240, EP-A 0 313 697, EP-A 0 296 732 e EP-A 0 291 731. Os antagonistas de leucotrieno são compostos farmacêuticos úteis que têm sido utilizados para tratar os sintomas de asma e broncoespasmo em mamíferos. Um exemplo de um tal antagonista é o composto ácido 2(S)-hidroxi-3(R)-[2-(carboxietil)7-3-[2-(8-feniloctil)fenil]7]propiónico, composto este que contém dois centros quirais. Como muitas vezes acontece, a actividade terapêutica ótima é apenas proporcionada por uma configuração dos dois centros quirais. É, assim, desejável produzir este material numa forma que seja altamente enriquecida em apenas uma configuração absoluta dos centros quirais.

Os processos correntes para a preparação destes compostos farmacêuticos prosseguem através da mediação dos α -epoxiésteres racêmicos de fórmula (I). Estes compostos são produzidos via uma condensação de Darzens. Assim, fazem-se reagir benzaldeídos substituídos de fórmula estrutural (V):



(V)

na qual R_1 , R_2 e A são definidos como anteriormente, com α -haloacetatos de etilo ou metilo, para dar os α -epoxiésteres desejados. Os benzaldeídos substituídos são produzidos por métodos comuns na arte, por exemplo, Perchonock et al., J. Med. Chem., 29, 1442-52 (1986); Perchonock et al., J. Med. Chem., 28, 1145-47 (1985); e os pedidos de patente copendentes EP-A 0 365 149, EP-A 0 358 240, EP-A 0 313 697, EP-A 0 296 732 e EP-A 0 291 731, todos eles aqui incorporados por referência.

Fazem-se reagir os epoxiésteres produzidos pela condensação de Darzens com um mercaptano, tipicamente com um éster de um ácido mercaptoalquil- ou mercaptoarilcarboxílico, para produzir um éster hidroxissulfido. Por hidrólise do diéster, resolução dos enantiômeros, via cristalização fraccionada do sal formado com um agen-



te de resolução opticamente activo, produz-se o antagonista de leucotrieno opticamente puro.

Há muitos processos para a preparação de α -epoxiésteres de fórmula (I). Entre estes métodos bem conhecidos estão a condensação de Darzens, a oxidação peróxídica alcalina de ésteres malónicos de alquilidina, a oxidação perácida de ésteres α,β -insaturados e o fecho alcalino de halo-hidrinás. Ver por exemplo, House, H.O., Modern Synthetic Reactions, 292-329, 422-436, W.A. Benjamin, Inc., Philip-pines (1972). No entanto, todos estes métodos produzem um produto epóxido racémico. Houve uma descrição de uma condensação de Darzens quirál, Abdel-Magid et al., Tet. Lett., 25, 3273-76 (1984), mas depende do uso de auxiliares quirais caros.

São conhecidos processos de produção de α -epoxicetonas não racémicas. Annunziata et al., Tet. Lett., 26, 2471-74 (1985), descreve uma condensação de haletos de fenacilo com benzaldeídos na presença de albumina do soro bovino. Outros processos consistem geralmente na oxidação peroxídica alcalina da cetona α,β -insaturada em presença de um auxiliar quirál. Neste aspecto, Marsman et al., J. Org. Chem., 44, 2312 (1970) descreveram o uso de cloreto de benzilquinino; Banfi et al., Synthetic Comm. 13, 12 1049-52 (1983) descreveram o uso de ciclodextrinas; Colonna et al., Tet. Lett., 27, 3, 387-90 (1986) descreveram o uso de albumina de soro bovino; e Julia et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 19, 929-30 (1980) descreveram o uso de poliaminoácidos. Estes processos têm tido vários graus de sucesso, com os rendimentos estereoquímicos, talvez, mais promissores a serem obtidos com as oxidações em presença de poliaminoácidos. Julia et al., Annales de Química, 79, 102-4 (1982) apresentam rendimentos químicos tão altos como 78-85% e o excesso enantiomérico (e.e.) de 78-93% para calconas simples. No entanto, estes métodos mostraram-se ineficazes para os produtos arilo substituído do presente invento. Adicionalmente, as condições reaccionais de Julia et al. requerem o uso de hidrocarbonetos aromáticos ou de halocarbonetos, como solventes, para obter indução assimétrica aceitável no produto epóxido. Em particular, o hexano e o ciclohexano são indicados como dando indução assimétrica muito pobre.

(Ver Julia et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1317-24 (1982)). Os solventes hidrocarbonetos aromáticos e halocarbonetos não são favoráveis para uso em processos industriais devido à sua toxicidade.

A conversão de uma cetona num éster é, por vezes, conseguida pela reacção de Baeyer-Villiger. Esta envolve a reacção de uma cetona com um perácido seguida de um rearranjo que insere um oxigénio entre o carbonilo e um dos dois substituintes do carbonilo. Os factores electrónicos determinam, normalmente, a razão relativa dos dois produtos possíveis que podem ser obtidos. No entanto, uma vez que os epóxidos são bem conhecidos por serem lábeis como ácidos, uma tal reacção nunca foi descrita com uma arilepoxicetona.

Os epoxiésteres resultantes da reacção de Baeyer-Villiger de um perácido com uma cetona α,β -insaturada têm sido apresentados na arte química. No entanto, na maioria dos casos obtém-se uma mistura complexa de produtos em que apenas uma porção dos produtos contém um epóxido, e o rearranjo de Baeyer-Villiger insere o oxigénio tanto entre o carbonilo e o epóxido, como entre o carbonilo e a ligação dupla. Os α -epoxiésteres são desfavorecidos e formam-se apenas em quantidades mínimas se se formarem de todo. (Ver DeBoer et al., J. Org. Chem., 39, 1, 77-83 (1974); Yokayama et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 38, 9, 1498-1500 (1965); Payne et al., J. Org. Chem., 24, 284-6 (1959); Walton et al., J. Org. Chem., 22, 1161-5 (1957)).

Foi apresentado um rearranjo de Baeyer-Villiger pouco comum ocorrendo com peróxido de hidrogénio sob condições alcalinas para certas 2-ceto, Δ -3A-nor-esteroides (Levine et al., J. Org. Chem., 31, 3189-92 (1966) e Rucker, et al., Arch. Pharm., 317, 561-4 (1984)) para produzir uma α -epoxilactona. Isto está em contraste com os resultados obtidos com oxidações de outros substratos com peróxidos sob condições alcalinas, que resultam, exclusivamente, na epoxidação.

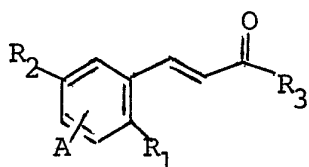
As α -epoxicetonas e os epoxiésteres do presente invento são novas. Adicionalmente, exceptuando algumas calconas substituídas na posição 2 por um grupo alcóxido C₃₋₇, as cetonas α,β -insatu-

radas deste invento são também novas. Têm sido apresentados exemplos de 2-alcoxicalconas por Nagesam et al., Acta Cienc Indica Ser. Chem., 10, 165-9 (1984), Profft et al., J. Prakt. Chem., 19, 192-201 (1963) e Tsatsas et al., Prakt. Akad. Athenon, 35, 418-23 (1960).

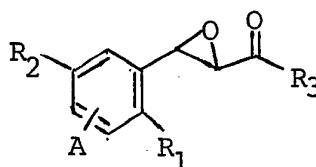
SUMÁRIO DO INVENTO

Os objectivos do presente invento são proporcionar novos intermediários e um processo de preparação destes novos intermediários que são úteis na preparação de compostos farmacêuticos.

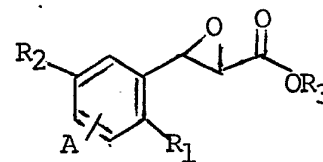
Num aspecto este invento compreende compostos de acordo com as fórmulas (II), (III) ou (IV):



(II)



(III)



(IV)

nas quais

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigénio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente mono-substituídos com Br , Cl , CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H , CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogénio ou NO_2 ; ou

R_1 é H e R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$ na qual a , b , c , L , T e B são definidos como anteriormente; e

R_3 pode ser fenilo, fenilo substituído, naftilo ou naftilo substituído, onde os substituintes podem ser um ou dois halogénios, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo.



Noutro aspecto, este invento é um processo melhorado para a epoxidação assimétrica de cetonas α,β -insaturadas de fórmula (II), caracterizado por compreender a reacção de uma cetona α,β -insaturada com um oxidante, uma base e um poliaminoácido, numa mistura de água e um solvente hidrocarboneto alifático.

Ainda noutro aspecto, este invento é um processo para a conversão de α -epoxicetonas de fórmula (III) em α -epoxiésteres de fórmula (IV), que compreende o tratamento da α -epoxicetona com um perácido.

Num aspecto adicional, este invento proporciona um processo para a preparação de epoxiésteres racêmicos ou não racêmicos, que compreende (a) a reacção de uma cetona α,β -insaturada de fórmula (II) com um oxidante, uma base e, opcionalmente, um poliaminoácido; e (b) a reacção da α -epoxicetona resultante com um perácido.

BREVE DESCRIÇÃO DA FIGURA

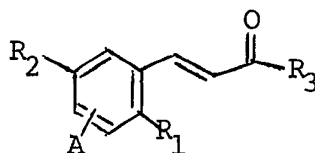
A figura 1 demonstra o efeito de um tempo de pré-equilíbrio sobre a velocidade da epoxidação assimétrica da (E)-1-(2-nafalenil)-3-[(2-(8-feniloctil)fenil)]prop-2-en-1-ona. Agitou-se o substrato olefina com hidróxido de sódio e poli-L-leucina numa mistura de água e n-hexano durante 0 h, 16 h, ou 44 h, como indicado, antes da adição do peróxido de hidrogénio.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Descobriu-se um processo melhorado para a epoxidação assimétrica de cetonas α,β -insaturadas. O melhoramento compreende a condução da epoxidação num solvente hidrocarboneto alifático simples, como descrito anteriormente, que melhore a utilidade comercial do processo e que resulte em altos rendimentos com excelente enantioselectividade. Adicionalmente, mostrou-se que o pré-equilíbrio da cetona insaturada com o poliaminoácido antes da oxidação aumenta grandemente a velocidade da reacção. Inventou-se, também, um novo

processo para a produção de epoxiésteres. Este processo consiste no tratamento de uma α -epoxicetona com um perácido para efectuar a produção de um epoxiéster com alto rendimento. Numa concretização preferida, para produzir os antagonistas de leucotrieno mencionados anteriormente, pode-se acoplar um processo de produção de uma α -epoxicetona não racémica com o processo de produção dos intermediários úteis de epoxiésteres não racêmicos, do presente invento.

A estrutura da cetona α,β -insaturada utilizada neste processo é dada pela fórmula estrutural (II):



(II)

na qual

R_1 é $(L)_a - (CH_2)_b - (T)_c - B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigénio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente, mono-substituídos com Br , Cl , CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H , CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogénio ou NO_2 ; ou

R_1 é H e R_2 é $(L)_a - (CH_2)_b - (T)_c - B$, na qual a , b , c , L , T e B são definidos como anteriormente; e

R_3 é fenilo, fenilo substituído, naftilo ou naftilo substituído, onde os substituintes podem ser um ou dois halogénios, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo.

A epoxidação é conduzida por mistura de um poliaminoácido com água num solvente hidrocarboneto, opcionalmente, com um quelan-



te de metais, tal como o ácido etileno-diamina-tetra-acético (EDTA), mistura de uma base e adição do substrato cetona. Adiciona-se então lentamente o oxidante a esta pasta. Se necessário podem adicionar-se base e oxidante adicionais durante a reacção.

Forma-se um poliaminoácido por polimerização de N-carboxi-anidrido de um dos L-aminoácidos de ocorrência natural, ou de um dos seus correspondentes enantiómeros D, como é bem conhecido na arte. No entanto, nem todos os poliaminoácidos são igualmente eficazes para induzirem assimetria no produto. Os poliaminoácidos adequados são a polialanina, a polileucina e a poli-isoleucina. A polileucina é particularmente preferida. Podem também ser usados copolímeros adequados destes aminoácidos preferidos. O número de resíduos no poliaminoácido não é crítico, mas são preferidos polímeros de peso molecular de cerca de 500 a cerca de 65 000. Podem ser utilizados outros catalisadores opticamente activos, tais como o brometo de efedrínio, a albumina de soro bovino, ciclodextrina e cloreto de benzilquinínio, mas a sua indução assimétrica é, normalmente, menor do que a obtida com poliaminoácidos.

Uma forma particularmente activa do catalizador poliaminoácido prepara-se por aumento prévio do volume do catalisador por acção da água ("presswelling") antes da reacção. Isto consegue-se por agitação do catalisador numa mistura de água e solvente orgânico em presença da base durante cerca de 1 a cerca de 72 horas. O substrato cetona α,β -insaturada pode ser adicionado antes do período de pré-equilíbrio ou subsequentemente ao período de equilíbrio, antes da adição do peróxido. Este procedimento efectua um aumento da velocidade de epoxidação. Um tempo de pré-equilíbrio de 12-48 horas produz resultados eficazes. Apresenta-se uma amostra de perfil reaccional retratando o efeito do tempo do equilíbrio sobre a velocidade da epoxidação na figura 1.

Os poliaminoácidos usados neste processo podem ser recuperados a partir da mistura reaccional e subsequentemente reciclados. Estes polímeros "reciclados" reproduzirão o mesmo nível, ou mesmo níveis mais altos, de indução assimétrica do que os polímeros originais. Isto está em contraste com as descrições anteriores em que se

encontraram níveis mais baixos de indução assimétrica. (Julia, S., et al., Angew Chem. Int. Ed. Engl., 19, 929-930 (1980)).

A estereoquímica do poliaminoácido determina a estereoquímica do epóxido resultante, e isto parece trabalhar complementarmente. Ou seja, se uma poli-L-leucina produz um enantiômero, a poli-D-leucina produzirá o outro. Este processo é particularmente adequado para a epoxidação de olefinas trans. A epoxidação de olefinas cis dá geralmente resultados pobres.

Para o propósito da epoxidação, é preferido um sistema de duas fases, de água e de um solvente orgânico. Os solventes orgânicos incluem solventes halocarbonetos, solventes hidrocarbonetos aromáticos e alifáticos, que sejam imiscíveis com a água. Os solventes halocarboneto, tais como o tetracloreto de carbono, o cloreto de metileno, o 1,2-dicloroetano, e os solventes hidrocarboneto aromático, como o tolueno, são úteis nesta reação. Adicionalmente, solventes hidrocarboneto alifático simples, tais como alcanos de cadeia linear ou ramificada de cicloalcanos C₃₋₈, ou éteres de petróleo, que tenham sido previamente reivindicados como sendo de pequeno valor devido à sua tendência para produzir indução assimétrica pobre, têm-se revelado particularmente úteis neste processo. Solventes hidrocarboneto alifático tais como o pentano, o hexano, o ciclo-hexano, o heptano e éteres de petróleo são convenientes. O hexano é preferido.

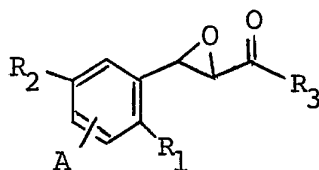
Peróxidos e perácidos, tais como o peróxido de hidrogênio, hidroperóxidos de alquilo, tais como o hidroperóxido de t-butilo, e oxidantes inorgânicos, tais como hipocloritos de metal alcalino e peróxido de sódio são úteis como oxidantes neste processo. O peróxido de hidrogênio é preferido.

Como os oxidantes como o peróxido de hidrogênio são geralmente algo instáveis sob as condições reacionais, longos tempos de reação requerem, por vezes, a adição de oxidante adicional para substituir aquele que se decompõe naturalmente com o tempo. É útil, mas não essencial, a utilização de quelantes de metais na mistura reacional para ligar qualquer quantidade traço de metais que possa estar presente. Quantidades traço de metais, como o ferro, pro-

vocam a decomposição dos oxidantes peróxidos e diminuem, assim, a quantidade eficaz de oxidante disponível para realizar a reacção de epoxidação. Quelantes de metais, como as poliaminas orgânicas, inibem esta decomposição e são úteis neste processo em concentrações de cerca de 0,01 a 5% p/v. O ácido etilenodiaminatetra-acético (EDTA) é preferido.

As condições alcalinas são necessárias para efectuar a reacção de epoxidação. A base usada para o conseguir pode ser um bicarbonato, carbonato ou hidróxido inorgânico; ou um hidróxido de amónio quaternário orgânico, tal como o hidróxido de tetra-alquilo C_{1-4} -amónio. São favorecidos os hidróxidos de metais alcalinos, como os hidróxidos de lítio, sódio ou potássio. O hidróxido de sódio é preferido.

Outro aspecto do presente invento é a produção de um α -epoxiéster através do rearranjo do tipo Baeyer-Villiger de uma α -epoxi-cetona de estrutura (III):



(III)

na qual

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigénio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente mono-substituídos com Br , Cl , CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H , CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogéneo ou NO_2 ; ou

R_1 é H e R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$, na qual a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R_3 é fenilo ou naftilo não substituídos ou substituídos por um ou dois halogêneos, grupos alquila C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo.

Descrevemos agora um processo para a produção de arilepoxiésteres por tratamento de arilepoxicetonas com um perácido. Tipicamente, dissolve-se a cetona num solvente halocarboneto ou hidrocarboneto, e trata-se com um perácido. Solventes adequados para este processo são o cloreto de metileno, o 1,2-dicloroetano, o tetracloreto de carbono, o clorofórmio, o hexano e o pentano. O cloreto de metileno e o hexano são preferidos. Perácidos que são particularmente úteis neste processo são o ácido perbenzóico e o ácido 3-cloroperbenzóico. O ácido 3-cloroperbenzóico é preferido. No caso em que a α -epoxicetona que sofre este processo é opticamente activa, a actividade óptica é preservada no α -epoxiéster.

A escolha do grupo R_3 nos compostos usados neste processo pode ser muito prática. Como, na maioria dos casos, o grupo R_3 será removido num ponto posterior, a escolha de R_3 pode ser baseada no seu preço, disponibilidade e facilidade de uso na preparação ou isolamento da cetona α,β -insaturada ou da epoxicetona ou do epoxiéster. Pode também ser escolhido com base nas suas propriedades para conferir cristalinidade, solubilidade ou reactividade à epoxicetona intermediária ou ao subsequente epoxiéster. Estas propriedades ajudarão na facilidade de condução da reacção, isolamento dos produtos e purificação dos produtos. Em geral, os substituintes captadores de electrões tendem a favorecer a reacção mais rápida no processo de epoxidação, enquanto que os substituintes doadores de electrões facilitam o rearranjo de Baeyer-Villiger desejado.

Um sub-conjunto de substituintes é mais convenientemente empregue no processo global dos dois passos, o qual compreende (a) a reacção de uma cetona α,β -insaturada de fórmula (II) com um oxidante e uma base e, opcionalmente, um poliaminoácido, e (b) a reacção da α -epoxicetona resultante com um perácido para formar um α -epoxiéster de fórmula (IV). O fenilo, o 4-bromofenilo, o 4-metil-



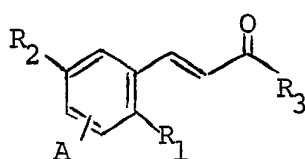
fenilo, o 4-fluorofenilo e o naftilo são preferidos neste processo para a formação de um α -epoxiéster não racêmico. O 2-naftilo é mais favorecido devido à sua suave epoxidação, ao seu rearranjo limpo na reação Baeyer-Villiger, e à sua tendência para conferir cristalinidade aos produtos. Será apreciado pelos peritos na arte que este processo de dois passos é útil na produção tanto de ésteres racêmicos como não racêmicos, dependendo do processo usado para produzir a α -epoxicetona. Deste modo, qualquer método comum na arte, que seja útil na produção de α -epoxicetonas a partir de cetonas α,β -insaturadas, é útil neste processo. Processos comuns nesta arte são descritos por exemplo em House, H. O., Modern Synthetic Reactions, 292-329, 422-436, W. A. Benjamin, Inc., Philippines (1972), e são aqui incorporados por referência. A agitação de uma cetona α,β -insaturada num solvente alcoólico como o metanol ou o etanol, na presença de peróxido de hidrogênio e uma base, tal como um alcóxido de metal alcalino, tal como efectivamente, metóxido ou etóxido de sódio, potássio ou lítio, é um exemplo comum. Incluem, mas não estão limitados a, epoxidação por agitação de uma cetona α,β -insaturada num solvente adequado em presença de um oxidante e uma base. A epoxidação não racêmica deste invento é outro exemplo específico de tais processos, mas não está entendida como sendo uma limitação nesta combinação.

O éster não racêmico produzido por este processo é um intermediário muito útil que pode ser usado para a produção de α -epoxiamidas, ésteres e ácidos não racêmicos. A porção epóxido pode, também, ser adicionalmente transformada por uma adição nucleófila para preparar diois não racêmicos, mercapto ou tio-alcóis não racêmicos ou amino-alcóis não racêmicos; ou o epóxido pode ser reduzido a um álcool não racêmico por métodos comuns na arte. Em todos os casos a actividade óptica é retida nas transformações anteriores. Ver, por exemplo J. M. Chong, et al., J. Org. Chem., 50, 1560 (1965); K. Kato, et al., J. Chem Soc. Perkin I, 1618 (1980); T. Hshiyama, J. Chem. Soc. Perkin I, 1725 (1984); J. Denis, et al., J. Org. Chem. 51, 46 (1986); Patente Japonesa Nº 61145159A, que são aqui incorporadas por referência. Tais transformações e reduções são realizadas de acordo com métodos bem conhecidos dos peritos na arte.

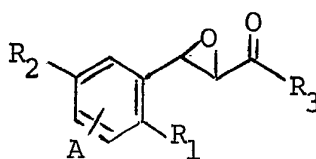


Este processo de preparação de α -epoxiésteres não racêmicos é, particularmente, bem sucedido para a preparação de antagonistas de leucotrieno tais como os descritos nos pedidos dos co-pendentes E.U.A. Nºs Ser. 07/195 355, 07/066 588 e 07/066 592. O presente invento permite a produção de α -epoxiésteres directamente na forma não racémica desejada. Estes ésteres são, então, convertidos em antagonistas de leucotrieno por processos estabelecidos, tais como os descritos por Gleason *et al.*, *J. Med. Chem.*, 30, 959-61 (1987). Este invento resulta, então, na eliminação do passo de resolução necessário em processos racêmicos anteriores e resulta, também, numa duplicação da eficácia da conversão do benzaldeído substituído a um α -epoxiéster, uma vez que se produz muito pouco do enantiômero indesejado.

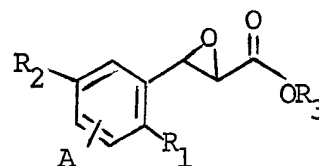
De acordo com o processo do presente invento, o benzaldeído substituído (V) é convertido numa cetona α,β -insaturada de fórmula (II) por reacção com uma acetofenona ou acetonaftona substituída usando métodos comuns na arte. Faz-se reagir a cetona α,β -insaturada com uma base, um oxidante, e, opcionalmente, um quelante de metais e um poliaminoácido, para dar uma α -epoxicetona de fórmula (III), a qual se faz reagir adicionalmente com um perácido para produzir o α -epoxiéster de fórmula (IV). Deste modo, os intermediários (II), (III) e (IV),



(II)



(III)



(IV)

nas quais

R_1 é $(L)_a - (CH_2)_b - (T)_c - B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigénio ou CH_2 ;



B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente mono-substituídos com Br, Cl, CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H, CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogêneo ou NO_2 ; ou

R_1 é H e R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$, na qual a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

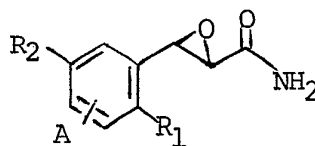
R_3 é fenilo ou naftilo não substituídos ou substituídos por um ou dois halogêneos, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo, são úteis e importantes intermediários para a produção de compostos farmacêuticos por este processo.

Quando o processo de epoxidação é realizado neste invento com um catalisador de transferência de fase, tal como o cloreto de tetra-alquilamônio, e hidróxido de metal alcalino, sem um poliamino-ácido, a epoxicetona intermediária resultante é racêmica. Se for usado um poli-L-aminoácido ou um poli-D-aminoácido, forma-se um epóxido não racêmico. Assim, tanto os racematos como os dois intermediários não racêmicos de fórmula (III) e (IV) estão compreendidos neste invento. Em particular, compostos em que R_1 é undecilo, dodecilo, tridecilo, deciloxilo, undeciloxilo, dodeciloxilo, fenil-heptilo, feniloctilo, ou fenilnonilo, são úteis. Os compostos seguintes são especialmente preferidos:

- (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona;
- (E)-1-fenil-3- $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona;
- (E)-1-(4-metilfenil)-3- $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona;
- (E)-1-(4-bromofenil)-3- $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona;
- (E)-1-(4-fluorofenil)-3- $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona;
- (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\overline{2}$ -(dodecil)fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona;
- (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\overline{2}$ -(undeciloxi)fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona;
- (2R-trans)-(2-naftalenil) $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ oxiranil $\overline{7}$ metanona;
- (2R-trans)-fenil $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ oxiranil $\overline{7}$ metanona;
- (2R-trans)-(4-metilfenil) $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ oxiranil $\overline{7}$ metanona;

(2R-trans)-(4-bromofenil) / $\bar{3}$ -/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxiranil/metanona;
 (2R-trans)-(4-fluorofenil) / $\bar{3}$ -/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxiranil/metanona;
 (2R-trans)-(2-naftalenil) / $\bar{3}$ -/ $\bar{2}$ -(dodecil)fenil/oxiranil/metanona;
 (2R-trans)-(2-naftalenil) / $\bar{3}$ -/ $\bar{2}$ -(undeciloxi)fenil/oxiranil/metanona;
 3-/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);
 3-/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-fenilo;
 3-/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-metilfenilo);
 3-/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-bromofenilo);
 3-/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-fluorofenilo);
 3-/ $\bar{2}$ -(dodecil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);
 3-/ $\bar{2}$ -(undeciloxi)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo); e
 3-/ $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-fenilo.

As α -epoxiamidas, que se produzem por processos comuns na arte, são derivados particularmente importantes dos compostos de fórmula (IV). Tipicamente, a agitação de um α -epoxiêster de fórmula (IV) num solvente adequado, tal como um álcool ou acetona, com hidróxido de amônio, ou a saturação da solução com amônia, produz as correspondentes α -epoxiamidas de fórmula (VI). Deste modo, as epoxiamidas têm a estrutura:



(VI)

na qual

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;



b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigênio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente mono-substituídos com Br, Cl, CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H, CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogênio ou NO_2 ; ou

R_1 é H e R_2 é $(\text{L})_a - (\text{CH}_2)_b - (\text{T})_c - \text{B}$; na qual a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente. Convenientemente R_1 é fenil-heptilo, feniloctilo, fenilnonilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, deciloxilo, undeciloxilo ou dodeciloxilo. Preferencialmente A é H.

Estas α -epoxiamidas podem ser convertidas em antagonistas de leucotrieno da mesma maneira que se descreveu anteriormente, por tratamento da α -epoxiamida de fórmula (VI) com um mercaptano adequado, em presença de uma base, e, subsequentemente, por hidróliza-ção da carboxiamida a um ácido com ácido aquoso ou alcoólico. São preferidos os ácidos minerais, tais como o ácido clorídrico ou sulfúrico. Tipicamente, trata-se um éster de fórmula (IV), tal como o 3- γ -(2-(8-feniloctil)fenil)oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naf-talenilo, com uma solução de acetona e hidróxido de amônio ao re-fluxo para formar a (2R-trans)-3- γ -(2-(8-feniloctil)fenil)oxirano-carboxamida. O tratamento subsequente com um mercaptano, tal como o 3-mercaptopropionato de metilo, e uma base, tal como a trietila-mina, produz uma mistura das correspondentes 2-sulfido-3-hidroxi-carboxamida e 3-sulfido-2-hidroxicarboxamida, que podem ser separa-das cromatograficamente. A hidrólise da 2(S)-hidroxi-3(R)- γ -(2-(metil-carboxi)etiltio)-3- γ -(2-(8-feniloctil)fenil)oxirano-carboxamida com hidróxido de sódio numa mistura de metanol e água, seguida de hi-drólise acídica usando HCl 6N dá o composto ácido 2(S)-hidroxi-3-(R)- γ -(2-(carboxietiltio)-3- γ -(2-(8-feniloctil)fenil)propiónico. A (2R-trans)-3- γ -(2-(8-feniloctil)fenil)oxirano-carboxamida é um compos-to intermediário preferido.



Os exemplos seguintes pretendem não limitar, de qualquer maneira, o âmbito deste invento, mas sim fornecer uma ilustração do uso deste invento. A nomenclatura e as abreviaturas comuns à arte química são usadas nos exemplos. Os pontos de fusão não estão corrigidos. A cromatografia líquida foi conduzida numa coluna quiral HPLC Baker Chiralpak OP(+) (25 cm x 4,6 mm) ou Waters C-18 μ -Bondapak[®] (30 cm x 3,9 mm), utilizando o solvente e o caudal especificados. As análises por cromatografia em camada fina foram realizadas em placas de Analtech sílica gel GF (250 μ m) usando o solvente especificado como eluente; a visualização foi efectuada tanto por luz ultravioleta como por carbonização com ácido fosfomolibdico e ácido sulfúrico a 50%. A polileucina e a polialanina podem ser adquiridas da Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, ou podem ser preparadas pelos processos deste invento. A não ser que indicado em contrário, todos os espectros de RMN-¹³C (ressonância magnética do carbono) foram obtidos a 90 MHz e os espectros de RMN-¹H (ressonância magnética do protão) foram obtidos a 360,13 MHz, usando um espectrômetro Bruker Instruments WM 360 em solução de deuteroclorofórmio. Os espectros de ¹³C foram corridos usando a sequência de vibração GASPE (Gated-Spin-Echo). As anotações para RMN-¹H são as seguintes: s, singuleto; d, duplete; 7-triplete; br, largo; m, multiplete; J, constante de acoplamento em Hertz. A pureza óptica dos epoxiésteres e das epoxicetonas foi determinada por RMN-¹H em deuteroclorofórmio usando 5-20 equivalentes do reagente quiral de referência (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol. Usou-se a integração dos protões do oxirano quiral para determinar a pureza enantiomérica.

EXEMPLO 1

Preparação do 3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\sqrt{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-fenilo.

a) Preparação de (E)-1-fenil-3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\sqrt{7}$ -2-propen-1-ona.

Adicionou-se a uma solução arrefecida de etanol absoluto

(105 ml) num balão de vidro de fundo redondo de 250 ml, equipado com agitação superior e um banho de gelo, pequenos pedaços de sódio metálico (1,04 g, 0,06 mole). Após o sódio se ter dissolvido, retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional a 25°C. Adicionou-se, sucessivamente, acetofenona (2,44 g, 0,02 mole) e 2-(8-feniloctil)benzaldeído (6,0 g, 0,020 mole). Após 2,5 h a reação completou-se como confirmado pelo TLC (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1; sílica gel GF). Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida, tratou-se com água (50 ml), e extractou-se o produto para éter dietílico. Lavaram-se as fases de éter combinadas, com água e secaram-se sobre MgSO_4 , e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o produto bruto (8 g) em cloreto de metileno: n-hexano (3:1) e purificou-se por cromatografia flash sobre sílica gel (320 g), eluindo com a mesma mistura de solventes. Combinaram-se as fracções apropriadas para dar a propenona (4,24 g, 53,5%) na forma de um óleo. IV (filme fino) 2924, 2858, 1660, 1590-1600 (s), 1330, 1210 (cm^{-1}); RMN- ^1H (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8,14 (d, 1 H, protão olefínico, $J = 15,6$ Hz), 7,50 (d, 2 H, $J = 15,6$ Hz, protão olefínico), 7,12-8,04 (m, 14 H), 2,77 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz, ArCH_2), 2,58 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz, ArCH_2), 1,56 (m, 4 H), 1,29 (b, 8 H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 190,53, 143,32, 142,92, 142,52, 138,31, 133,43, 132,71, 130,23, 130,17, 128,60, 128,52, 128,39, 128,20, 126,55, 126,31, 125,53, 123,34, 35,94, 33,40, 31,73, 31,44, 29,40, 29,26; TLC R_f 0,50 (CH_2Cl_2 :n-hexano, 3:1, sílica gel GF); HPLC RT 17,7 min (Waters μ -Bondapak[®] C-18; 30 cm x 3,9 mm; CH_3CN : água, 85:15; 1,5 ml/min; Detecção de UV 230 nm). Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}$ C, 87,84; H, 8,08, Encontrado: C, 87,53; H, 8,07.

b) Preparação de (2R-trans)fenil- β - β -(8-feniloctil)fenil/oxiranil/metanona.

Dissolveu-se (E)-1-fenil-3- β -(8-feniloctil)fenil-2-propen-1-ona (0,123 g, 0,315 mmole) em tolueno (1,1 ml) com poli-L-alanina (0,07 g) e adicionou-se uma solução arrefecida de hidróxido de sódio (0,120 g, 3 mmole) em peróxido de hidrogénio (H_2O_2 a 30% em água, 1,5 ml). Após 20 h de agitação à temperatura ambiente, adicionou-se hidróxido de sódio adicional (0,08 g) em peróxido de hi-

drogênio (1,0 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 24 horas adicionais. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se o bolo filtrado (principalmente polímero) com tolueno. Evaporou-se o filtrado para dar um óleo (0,12 g) que se purificou por cromatografia em sílica gel (6 g) eluindo com cloreto de metileno: n-hexano 1:3, seguido de uma mistura 1:1. O produto era um óleo âmbar. A RMN-¹H (CDCl₃, 360 MHz, com 15 equivalentes de (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol como reagente quiral de referência) deu 80% e.e. por exame das intensidades dos picos dos prótons do metino oxirano. CD: $[\alpha]_{327}^{25} -10,250$ (c 0,1 mg/mL, CH₃CN); IR (filme fino) 2930 (s), 2855, 1690 (s), 1600, 1503, 1405, 1230 (s), 1004, 890 (br) cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 360 MHz) δ 1,11-1,32 (m, 8 H), 1,52 (m, 4 H), 2,57 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,64-2,71 (m, 2 H), 4,23 (d, 1 H, J = 1-8 Hz, próton oxirano), 4,27 (d, 1 H, J = 1-8 Hz, próton oxirano), 7,16-7,62 (m, 12 H), 8,03 e 8,04 (d, 2 H); TLC R_f 0,41 (CH₂Cl₂, Silica gel GF); HPLC RT 9,79 min (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH₃OH; 1 mL/min; Detecção UV a 230 nm, sem separação dos enantiômeros); espectro de massa CI/CH₄ m/e 413 (M + H)⁺; CI/NH₃ 430 (M + NH₄)⁺. Anal. Calc. para C₂₉H₃₂O₂: C, 84,42; H, 7,81. Encontrado: C, 83,26; H, 7,75.

c) Preparação de 3- β -(8-feniloctil)fenil β oxirano-carboxilato de (2R-trans)-fenilo.

Tratou-se a oxiranilmetanona (80% e.e., 0,35 g, 0,85 mmole) do exemplo 1b e cloreto de metileno (10 ml) num balão de vidro de fundo redondo (25 ml) equipado com um agitador magnético, com ácido 3-cloroperbenzôico (85%, 0,35 g, 1,73 mmole). Agitou-se a solução em refluxo durante 15 h, tempo ao fim do qual a reação se mostrou completa pelo TLC. Arrefeceu-se a solução a 10°C, e removeu-se o ácido 3-clorobenzôico, precipitado por cromatografia em sílica gel (20 g), eluindo o produto com CH₂Cl₂: n-hexano, 3:1. Obteve-se o produto na forma de um óleo com rendimento de 45%. A RMN-¹H (CDCl₃, 360 MHz, com 9 equivalentes de (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol como reagente quiral de referência) deu 81,6% e.e. por exame das intensidades dos picos dos prótons metino oxirano. CD: $[\alpha]_{231}^{25} -20,400$ (c 0,1 mg/mL, CH₃CN); RMN-¹H (CDCl₃, 360 MHz) δ 1,32 (br, 8 H), 1,61 (m, 4H), 2,56 (t, 2 H, J = 8 Hz), 2,74 (m,



2 H), 3,64 (d, 1 H, $J = 1,7$ Hz, próton oxirano), 4,43 (d, 1 H, $J = 1,5$ Hz, próton oxirano), 7,16-7,69 (m, 14 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 166,89, 151,40- 142,40, 141,38, 132,59, 129,57, 129,36, 128,66, 128,36, 128,20, 126,36, 126,31, 125,53, 124,39, 121,13, 56,49, 56,16, 35,91, 32,84, 31,39, 31,14- 29,55, 29,43, 29,34, 29,23; TLC R_f 0,61 (CH_2Cl_2 , Silica gel GF), 0,56 (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1); espectro de massa CI/NH_3 m/e 446 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_3$: C, 81,27; H, 7,53. Encontrado: C, 83,92; H, 7,80.

EXEMPLO 2

Preparação de 3- $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-fluorofenilo).

a) Preparação de (E)-1-(4-fluorofenil)-3- $\overline{2}$ -(8-feniloctil)-fenil $\overline{7}$ -2-propen-1-ona.

Adicionou-se a uma solução arrefecida de etanol (95%, 89 ml) num balão de vidro de fundo redondo de 250 ml equipado com agitação superior, pequenos pedaços de sódio metálico (0,937 g, 40,8 mmole). Após o sódio se ter dissolvido removeu-se o banho de arrefecimento e a temperatura da reacção era 24°C. Tratou-se a solução com 4-fluoroacetofenona (2,34 g, 17,0 mmole) e 2-(8-feniloctil)benzaldeído (5,0 g, 17,0 mmole) a uma velocidade tal que a temperatura não excedeu 28°C. Agitou-se a solução amarela durante 3 h à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional in vácuo a um óleo. Dissolveu-se o produto bruto em éter dietílico e lavou-se com água (100 ml). Secou-se a fase de éter (MgSO_4) e evaporou-se sob pressão reduzida para produzir um óleo. Colocou-se o óleo num exsiccador de vácuo a 0,2 mm Hg durante 19 h, produzindo a cetona insaturada na forma de um óleo pálido, 6,62 g (94%). IV (filme fino) 3080, 3040, 2940, 2860, 1670, 1600 (s), 1360, 1235, 1215 cm^{-1} ; TLC R_f 0,53 (CH_2Cl_2 : hexano, 3:1, Silica gel GF); HPLC RT 10,62 min. (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 0,8 mL/min; Detecção de UV a 230 nm).

b) Preparação de (2R-trans)-(4-fluorofenil)- $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\overline{7}$ oxiranil $\overline{7}$ metanona.

Arrefeceram-se pastilhas de hidróxido de sódio (5,4 g, 135 mmole) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2 a 30% em água, 72 ml, 698 mmole), a 0°C num balão de vidro de fundo redondo de 200 ml agitado magneticamente. Após 0,5 h, o hidróxido de sódio dissolveu-se, e adicionaram-se n-hexano (56 ml) e poli-L-leucina (sigma, 3,78 g). Após 15 min. adicionou-se o composto do exemplo 2a (pureza de 92%, 4,5 g, 9,97 mmole) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 22 h. Filtrou-se a poli-L-leucina e lavou-se com éter quente e saturou-se com cloreto de sódio. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se, e evaporou-se a um semi-sólido. Dissolveu-se a oxiranilmetanona bruta em n-hexano em ebulição (cerca de 60 ml) e colocou-se no frigorífico durante 20 h. Recolheram-se os cristais brancos resultantes e secaram-se a 1 mm Hg, rendendo 3,0 g (69%) do produto desejado. O produto estava >98% e.e., como determinado por HPLC. Pf 53-54°C; RMN- 1H ($CDCl_3$, 360 MHz) δ 1,21 (b, 8 H), 1,53 (b, 4 H), 2,57 (t, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 2,65 (m, 2 H), 4,14 (d, 1H, $J = 2,04$ Hz, próton oxirano), 4,25 (d, 1 H, $J = 1,81$ Hz, próton oxirano), 7,13-7,34 (m, 11 H), 8,08 (m, 2 H, acoplado ao F); TLC R_f 0,29 (CH_2Cl_2 : n,hexano, 3:1, Silica gel GF); HPLC RT 9,2 min (2R-enantiômero), 12,25 min (2S-enantiômero) (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 0,8 mL/min; Detecção de UV a 230 nm). Anal. Calc. para $C_{29}H_{31}FO$: C, 80,90; H, 7,26; F, 4,41. Encontrado: C, 80,72; H, 7,28; F, 4,42.

c) Preparação do 3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\sqrt{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-fluorofenilo).

Dissolveu-se a oxiranilmetanona (1,5 g, 3,47 mmole) do exemplo 2b em 1,2-dicloroetano (30 ml) e tratou-se com ácido 3-cloroperbenzôico (85%, 1,6 g, 90 mmole) e 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (3 mg, estabilizador para o ácido 3-cloroperbenzôico). Agitou-se a solução em refluxo durante 16 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional (5°C), e removeu-se o ácido 3-clorobenzoico precipitado, por filtração, e lavou-se com 1,2-dicloroetano (10 ml). Adicionou-se água gelada (50 ml) contendo tiosulfato de sódio (0,5 g) e separaram-se as fases. Lavou-se a fase aquosa com cloreto de metileno e lavaram-

-se as fases orgânicas combinadas com bicarbonato de potássio aquoso diluído (2%), água, e salmoura. Evaporou-se a solução para dar um óleo amarelo que não solidificou em repouso. Manteve-se o óleo sob pressão reduzida (0,5 mm Hg) até peso constante (1,4 g); pureza pela área dos picos em HPLC, 87%. A RMN de prótons indicou a presença (δ 8,16, 8,23) de 10-15% de uma impureza identificada como 1- $\underline{2}$ -(8-feniloctil)fenil-1-formato-1-(4-fluorobenzoato)metano. Para o produto desejado: RMN- ^1H (CDCl_3 , 360 MHz) δ 3,63 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz, próton oxirano), 4,42 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz, próton oxirano); TLC R_f 0,39 (CH_2Cl_2 : n,hexano, 3:1, Silica gel GF); HPLC RT 7,48 min, área do pico 87,4%, (coluna Rainin ODS; 25 cm x 4,6 mm; CH_3CN : água: ácido acético, 90:10:1; 2 mL/min; Detecção de UV a 230 nm).

EXEMPLO 3

Preparação de 3- $\underline{2}$ -(8-feniloctil)fenil-oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-bromofenilo).

a) Preparação de (E)-1-(4-bromofenil)-3- $\underline{2}$ -(8-feniloctil)-fenil-2-propen-1-ona.

Preparou-se a cetona α,β -insaturada a partir de 4-bromoacetofenona (33,8 g, 0,169 mole), 2-(8-feniloctil)benzaldeído (50,0 g, 0,170 mole), e sódio (9,12 g, 0,39 mole) em etanol (95%, 875 ml) pelo procedimento do exemplo 1a. O rendimento depois da destilação foi 66,36 g (82%). P.e. 238-240°C (0,025 mm Hg); IV (filme fino) 2905, 2855, 1710 (br), 1580-1600 (s), 1455, 1400, 1320 (b), 1210, 1180, 1009 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 1,28-1,44 (8 H), 1,56 (4 H), 2,56 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz, ArCH_2), 2,75 (t, 2 H, $J = 7,8$ Hz, ArCH_2), 7,13-7,69 (m, 9 H), 7,38 (d, 1 H, $J = 15,5$ Hz, próton olefínico) 7,62, (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 7,87 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 8,13 (d, 1 H, $J = 15,5$ Hz, próton olefínico); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 188,99, 143,31, 142,81, 142,72, 136,87, 133,06, 131,77, 130,34, 130,09, 129,91, 128,26, 128,09, 127,71, 126,43, 126,25, 125,43, 122,43, 35,86, 33,27, 31,66, 31,35, 29,31, 29,26, 29,17; TLC R_f 0,57 (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1, Silica gel GF); HPLC RT 14,3 min (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 1 ml/

/min; Detecção de UV a 230 nm), RT 8,21 min (Waters μ -PORASIL; 30 cm x 3,9 mm; n-hexano: isopropanol, 90:10; 0,8 mL/min; Detecção de UV a 231 nm); espectro de massa (CI/metano) m/e 475 (M)⁺, Anal. Calc. para C₂₉H₃₁OBr: C, 73,36; H, 6,57; Br, 16,80. Encontrado: C, 73,36; H, 6,70; Br, 17,28.

b) Preparação de (2R-trans)-(4-bromofenil)-[3-[2-(8-feniloctil)fenil]oxiranil]metanona

Agitou-se magneticamente uma suspensão de poli-L-leucina (0,45 g) em n-hexano (8 ml), a 15°C durante 0,5 horas, e tratou-se com uma solução arrefecida de NaOH (0,64 g, 16 mmole) em peróxido de hidrogênio (H₂O₂ a 30 % em água, 8,4 ml). Arrefeceu-se a solução a 10-15°C durante 10 minutos e então adicionou-se a calcona do exemplo 3a (0,60 g, 1,26 mmole). Monitorizou-se a reacção por TLC (CH₂Cl₂: n-hexano, 3:1; Silica gel GF; carbonizando com ácido fosfomolibdico e ácido sulfúrico a 50%). Após 17 horas a reacção estava quase completa. A parte densa da mistura reaccional foi filtrada e o balão enxaguado com tolueno quente. Lavou-se a poli-L-leucina recolhida para a libertar do produto, com n-hexano quente e salmoura, e separou-se a fase orgânica e lavou-se com salmoura. A evaporação rendeu um óleo denso que solidificou lentamente. A HPLC quiral mostrou o produto a >98% e.e. (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH₃OH; 0,8 mL/min; Detecção de UV a 231 nm).

Preparação alternativa de (2R-trans)-(4-bromofenil)-[3-[2-(8-feniloctil)fenil]oxiranil]metanona.

Agitou-se uma solução da calcona do exemplo 3a (40,5 g, 0,085 mole) em CCl₄ (400 ml) com agitação superior eficaz, à temperatura ambiente, durante 5 minutos, e tratou-se a solução com poli-L-leucina (32 g) e agitou-se a mistura a 25°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 5-9°C e tratou-se, então, com uma solução de NaOH (45,0 g 1,12 mole) em peróxido de hidrogênio (H₂O₂ a 30% em água, 500 ml, 2,27 mole) arrefecido a 5°C, e água (50 ml). Arrefeceu-se periodicamente a reacção para prevenir qualquer formação de espuma. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 16 horas, filtrou-se e lavou-se com cloreto de metileno



(400 ml) e água quentes. Transferiu-se a mistura reaccional para um funil de separação e separaram-se as fases. A fase aquosa lavou-se com cloreto de metileno, e as fases orgânicas combinadas lavaram-se com salmoura, e secaram-se (MgSO_4). Dissolveu-se o semi-sólido resultante (37 g) em n-hexano em ebulição (ca. 350 ml) e colocou-se no frigorífico durante 16 horas. A filtração da solução de hexano rendeu 31,7 g (76%) da oxiranilmetanona desejada, que se mostrou >96,9% e.e. via HPLC. Pf. 57-58°C; $[\alpha]_D^{25}$ -36,2° (c 1,0, EtOH, 25°C), $[\alpha]_D^{25}$ -49,6°; IV (nujol) 1689, 1590, 1420, 1240, 1074, 1015, 900, 760 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 360 MHz) δ 1,14-1,28 (m, 8 H), 1,48-1,59 (m, 4 H), 2,59 (t, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 4,15 (d, 1 H, $J = 1,83$ Hz, protão oxirano), 4,26 (d, 1 H, $J = 1,76$ Hz, protão oxirano), 7,17-7,35 (m, 9 H), 7,64 (d, 2 H, $J = 8,52$ Hz), 7,92 (d, 2 H, $J = 8,52$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 192,36, 142,79, 141,33, 134,13, 133,11, 132,22, 129,82, 129,34, 128,58, 128,36, 128,18, 126,42, 125,53, 124,14, 60,40, 57,54, 35,89, 32,68, 31,33, 31,17, 29,38, 29,27, 29,18; TLC R_f 0,41 (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1, Silica gel GF); HPLC RT 11,9 min, 18,5 min para (enantiômero-2S) (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 0,8 ml/min; Detecção de UV a 230 nm). Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrO}$: C, 70,87; H, 6,35; Br, 16,25. Encontrado: C, 70,45; H, 6,41; Br, 16,15.

c) Preparação de 3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-bromofenilo).

Tratou-se a oxiranilmetanona anterior, do exemplo 3b (2,0 g, 40,5 mmole) em cloreto de metileno (22 ml), com ácido 3-cloroperbenzôico (85%, 2,0 g, 9,86 mmole), e agitou-se a mistura reaccional em refluxo durante 16 horas. O TLC mostrou que apenas uma quantidade traço do material de partida restava. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 10°C, e removeu-se o ácido 3-clorobenzôico precipitado, por filtração. Lavou-se o precipitado com cloreto de metileno frio, evaporaram-se as fases orgânicas combinadas no evaporador rotativo. A HPLC (Spherisorb^R ver em baixo) indicou a presença de 5% (área do pico) de uma impureza identificada como 1- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ -1-formato-1-(4-bromobenzoato)metano. Isolou-se o produto desejado numa forma pura dissolvendo o produto em isopropanol em ebu-



lição, e deixando a solução em repouso a 5°C durante 16 horas. Filtrou-se o produto cristalino e lavou-se com um pequeno volume de isopropanol frio e secou-se a 30°C em vácuo para dar o oxirano-carboxilato 1,2 g (58%) opticamente puro via HPLC quiral; p.f. 53-56°C; $[\alpha]_D^{25} -54,4^\circ$ (c 1,0, EtOH); IV (nujol) 1768 (s), 1480, 1343, 1240, 1175, 1070, 1018, 850 cm^{-1} . RMN- ^1H (CDCl_3 , 360 MHz) δ 1,30 (br, 8 H), 1,64 (m, 4 H), 2,58 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 2,75 (m, 2 H), 3,61 (d, 1 H, $J = 1,71$ Hz, protão oxirano), 4,40 (d, 1 H, $J = 1,71$ Hz, protão oxirano), 7,08-7,33 (m, 9 H), 7,06 (d, 2 H, $J = 8,92$ Hz), 7,52 (d, 2 H, $J = 8,96$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 166,57, 149,29, 142,76, 141,36, 132,62, 132,38, 129,38, 128,73, 128,34, 126,39, 125,56, 124,37, 122,89, 119,46, 56,58, 56,00, 35,90, 32,81, 31,38, 31,11, 29,52, 29,41, 29,23; TLC R_f 0,66 (CH_2Cl_2 : hexano, 3:1, Silica gel GF), R_f 0,60 (CHCl_3); HPLC RT 16,64 min (Spherisorb[®] Silica; 25 cm x 4,6 mm; hexano:isopropanol, 9:1, 0,8 ml/min; Detecção de UV a 230 nm). Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrO}_2$: C, 68,64; H, 6,16; Br, 15,74. Encontrada: C, 68,24; H, 6,18; Br, 15,68.

EXEMPLO 4

Preparação de 3- β -(8-feniloctil)fenil β -oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-metilfenilo).

a) Preparação de (E)-1-(4-metilfenil)-3- β -(8-feniloctil)fenil β -2-propen-1-ona.

Adicionou-se a uma solução arrefecida de etanol absoluto (325 ml), sódio (5,4 g, 0,225 mole) e agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, e, então, adicionaram-se 4-metilacetofenona (7,35 g, 54,8 mmole) em etanol absoluto (100 ml) e 2-(8-feniloctil)-benzaldeído (16,14 g, 54,8 mmole). Após 18 horas tratou-se a mistura reaccional com HCl concentrado (20 ml), água (150 ml) e extrac-tou-se com cloreto de metileno (2 x 600 ml). Secaram-se os extrac-tos combinados (MgSO_4), filtraram-se, e concentraram-se para produ-zir um óleo amarelo. Destilou-se o óleo (Kugelrohr, 220-225°C, 0,005 mm Hg) para produzir 18,3g (81%) da calcona na forma de um óleo ama-relo. RMN- ^1H (CDCl_3 , 360 MHz) δ 1,41 (br, 8 H), 1,69 (br, 4 H),

2,49 (s, 3 H, ArCH₃), 2,68 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,87 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,23-7,44 (m, 9 H), 7,56 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, protão olefínico), 7,79 (d, 1 H), 8,05 (d, 2 H, J = 8,07 Hz), 8,27 (d, 1 H, J = 15,5 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 189,56, 143,32, 143,03, 142,68, 141,78, 135,56, 133,35, 129,96, 129,15, 128,50, 128,22, 128,04, 126,39, 126,15, 125,37, 123,06, 35,81, 33,23, 31,57, 31,30, 29,28, 29,12, 21,47 (ArCH₃); espectro de massa CI/CH₄ m/e 411 (M + H)⁺. Anal. Calc. para C₃₀H₃₄O: C, 87,76; H, 8,35. Encontrado: C, 87,86; H, 8,27.

b) Preparação de (2R-trans)-(4-metilfenil)-3-2-(8-feniloctil)fenil7oxiranil7metanona.

Adicionou-se a uma mistura agitada de poli-L-leucina (120 g), n-hexano (1770 ml), e peróxido de hidrogênio (H₂O₂ a 30% em água, 2000 ml) a 15°C, uma solução de NaOH (183 g, 4,575 mole) em água (300 ml) durante 30 minutos. Agitou-se a reacção e manteve-se a <35°C com um banho de gelo durante 2 horas. Adicionou-se ao longo de 10 minutos, a 30°C, a propen-1-ona do exemplo 4a (147,48 g, 0,359 mole) em n-hexano (300 ml). Agitou-se a mistura amarela a 25°C. Após 18 horas, adicionou-se peróxido de hidrogênio adicional (500 ml) e a temperatura, que tinha aumentado para 35°C, baixou-se para 25°C com um banho de gelo. Após um total de 42 horas, filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se o polímero insolúvel com hexano quente (600 ml). Recolheram-se as fases orgânicas combinadas e lavaram-se com salmoura, secaram-se (MgSO₄), e evaporaram-se para deixar um óleo laranja. Este material era de pureza suficiente para ser usado no subsequente passo de oxidação, exemplo 4c. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz, Bruker) δ 7,95 (d, 2 H), 7,1-7,4 (m, 11 H), 4,22 (d, 1 H, J = 1,5 Hz, protão oxirano), 4,18 (d, 1 H, J = 1,5 Hz, protão oxirano), 2,58-2,65 (m, 2 H), 2,54-2,57 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,40-1,55 (m, 4 H), 1,02-1,29 (m, 8 H); HPLC RT 10,9 min (Waters u-Bondapak[®]; 30 cm x 3,9 mm; CH₃CN: água, 7:3; 2 ml/min; Detecção de UV a 230 nm).

c) Preparação de 3-2-(8-feniloctil)fenil7oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(4-metilfenilo).



Tratou-se a oxiranilmetanona (144,63 g, 0,34 mole) do exemplo 4b em n-hexano (6 l, Baker) num balão de vidro de 12 l equipado com agitação superior e manta de aquecimento, com ácido 3-cloroperbenzôico (85%, 64,23 g, 0,316 mole). Manteve-se a solução em refluxo durante 4 horas, adicionou-se ácido 3-cloroperbenzôico adicional (18,0 g, 0,09 mole) e manteve-se a mistura reaccional em refluxo 16 horas. Arrefeceu-se a reacção a 10°C, e removeu-se por filtração o sub-produto ácido 3-clorobenzôico. Lavou-se a fase orgânica com bicarbonato de sódio saturado (2 x 1 l), secou-se (MgSO₄), e evaporou-se para produzir um óleo amarelo. A cristalização a partir de n-hexano deu o epoxiéster na forma de um sólido amarelo pálido, 103,1 g (69%). P.f. 38-39°C; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz, Bruker) δ 7,0-7,3 (m, 11 H), 7,03 (d, 2 H, J = 8,48 Hz), 4,40 (d, 1 H, J = 1,60 Hz protão oxirano), 3,60 (d, 1 H, J = 1,70 Hz, protão oxirano), 2,67-2,78 (m, 2 H), 2,56 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,61 (m, 4 H), 1,29 (br, 8 H).

EXEMPLO 5

Preparação de 3-2-(8-feniloctil)fenil7oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo).

a) Preparação de (E)-1-(2-naftalenil)-3-2-(8-feniloctil)-fenil7-2-propen-1-ona.

Adicionou-se a uma solução arrefecida (5°C) de etanol (95%, 3,53 l) num balão de 3 tubuladuras de 12 l, sob azoto, sódio metálico (36,8 g, 1,16 mole) durante um período de 30 minutos. Após o sódio se ter dissolvido, continuou-se a agitação durante 5 minutos e adicionou-se 2-(8-feniloctil)benzaldeído (200 g, 0,68 mole). Arrefeceu-se a mistura reaccional a 10 °C e adicionou-se 2-acetofenona (115,6 g, 0,679 mole) de uma só vez. Introduziram-se núcleos de cristalização do produto desejado (2 g) na mistura reaccional e agitou-se durante 18 horas à temperatura ambiente. Apareceu um precipitado amarelo após esse tempo. Tratou-se a reacção com água gelada (350 ml), arrefeceu-se a 10°C, e filtrou-se. Lavou-se o bolo filtrado com etanol aquoso a 50% (400 ml). Secou-se o produto, um

sólido amarelo, ao ar e pulverizaram-se todos os fragmentos. Secou-se o produto a 25°C (0,1 mm Hg) durante 24 horas para dar 248 g (89%): P.f. 41,0-42,5°C; IV (KBr) 1658, 1597, 1467, 1325, 1185, 1124, 1016, 970, 763 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8,55 (d, 1 H, naftilo-1H, $J = 1,2$ Hz), 8,21 (d, 1 H, $J = 15,5$ Hz, próton olefínico), 7,12-8,11 (m, 15 H), 7,62 (d, 1 H, $J = 15,6$ Hz), 2,75 (t, 2 H, $J = 7,71$ Hz), 2,57 (t, 2 H, $J = 7,71$ Hz), 1,59 (b, 4 H), 1,29 (b, 8 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 190,25, 143,31, 142,86, 142,40, 135,59, 135,46, 133,47, 132,57, 130,21, 130,15, 129,91, 129,47, 128,52, 128,34, 128,15, 127,79, 126,72, 126,58, 126,31, 125,47, 124,49, 123,34, 35,91, 33,39, 31,72, 31,42, 29,41, 29,38, 29,34, 29,23; TLC R_f 0,55 (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1, Silica gel GF); HPLC RT 17,7 min. (Waters μ -Bondapak[®] C-18; 30 cm x 3,9 mm; CH_3CN : água, 85:15; 1,5 ml/min; Detecção de UV a 230 nm). Anal. Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}$: C, 88,74; H, 7,67. Encontrado: C, 88,84; H, 7,68.

b) Preparação de (2R-trans)-(2-naftalenil)- β - β -(8-fenil-octil)feniloxiranilmetanona.

A hidróxido de sódio (255 g, 6,37 mole) dissolvido em água (650 ml) a 14-18°C adicionou-se poli-L-leucina (215 g) seguida de uma mistura do composto do exemplo 5a (250 g, 0,531 mole) e n-hexano (4,0 l). Agitou-se a mistura heterogênea à temperatura ambiente durante 16 horas, arrefeceu-se, então, a 10-15°C num banho de gelo. Adicionou-se sal di-sódico do ácido etilenodiaminatetra-acético, di-hidratado, (5 g) seguido de peróxido de hidrogênio (H_2O_2 a 30% em água, 1,126 l, 10,93 mole) a uma velocidade tal que a temperatura reaccional não excedeu 25°C. O fluxo de peróxido de hidrogênio estava dirigido para baixo da superfície da mistura reaccional por um tubo de polipropileno ligado ao funil de decantação. Esta adição demorou 2-3 horas. Agitou-se a mistura reaccional a 20-24°C durante 20 horas. Tratou-se a mistura reaccional com acetato de etilo (300 ml), e filtrou-se a mistura reaccional através de um funil de Buchner com o banco revestido (40-50°C). Lavou-se o precipitado (consistindo de poli-L-leucina e algum produto) com acetato de etilo em ebulição, misturou-se, então, em acetato de etilo (1,5 l) a 40-50°C durante 10-20 minutos e filtrou-se novamente. Colocaram-se

os filtrados combinados num funil de separação e lavou-se com água (3 x 500 ml) e salmoura (1 l). Secou-se a fase orgânica (MgSO_4 , 300 g), filtrou-se e evaporou-se (30-40°C, 14 mm Hg) para dar um sólido branco. Dissolveu-se o produto em n-hexano-tolueno em ebulição (95:5, 1,90 l), e filtrou-se a solução quente para remover todos os insolúveis. Manteve-se a solução à temperatura ambiente durante 1,5 horas, colocou-se, então, num frigorífico a 5°C durante 12 horas. Filtrou-se o produto cristalino e lavou-se com uma pequena porção do filtrado e hexano frio (100 ml). Secou-se o produto ao ar durante 3 horas e colocou-se, então, num exsiccador de vácuo (1 mm Hg, 25°C) durante 24 horas, rendendo o produto desejado 200 g (82%), que mostrou 96-97% e.e. por HPLC; p.f. 62-63°C; $\bar{\nu}_{\text{a}}_{\text{D}}$ +26,6° (c = 1,0, CH_2Cl_2), $\bar{\nu}_{\text{a}}_{\text{D}}$ +31,1°; IV (nujol) 1672, 1403, 1280, 1223, 750 (br), 692 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 360 MHz) δ 8,59 (d, 1 H, J = 1,30 Hz), 7,12-8,10 (m, 15 H), 4,36 (d, 1 H, J = 1,94 Hz), 4,33 (d, 1 H, J = 1,94 Hz), 2,66 (m, 2 H), 2,50 (t, 2 H, J = 7,75 Hz), 1,42-1,60 (m, 4 H), 1,02-1,19 (m, 8 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 193,13, 142,89, 141,47, 136,02, 133,56, 133,00, 132,49, 130,47, 129,72, 129,37, 129,06, 128,93, 128,55, 128,39, 128,22, 127,91, 127,12, 126,47, 125,56, 124,31, 123,69, 60,48, 57,67, 35,85, 32,73, 31,18, 29,39, 29,18, 29,10; TLC R_f 0,35 (CHCl_3 , Silica gel GF), 0,43 (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1); HPLC RT 12,1 min (enantiômero-2R), 18,8 min (enantiômero-2S) (OP(+)); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 0,8 ml/min; Detecção de UV a 231 nm), RT 6,0 min (Waters μ -Bondapak[®] C-18; 30 cm x 3,9 mm; CH_3CN : água, 9:1; 2 ml/min; Detecção de UV a 211 nm). Anal. Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 85,67; H, 7,40. Encontrado: C, 85,93; H, 7,48.

c) Preparação de 3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo).

A uma solução de ácido 3-cloroperbenzóico (85%, 28 g, 0,162 mole) em cloreto de metileno (300 ml) adicionou-se (2R-trans)-(2-naftalenil)- $\bar{3}$ - $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona (29 g, 0,062 mole) do exemplo 5b. Agitou-se a solução em refluxo durante 4 horas, arrefeceu-se a 15°C, e removeu-se o ácido 3-clorobenzoico precipitado por filtração. Evaporou-se o solvente a <35°C, e dissol-

veu-se o resíduo denso em isopropanol: tolueno quente (9:1, 300 ml), e deixou-se atingir a temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura no frigorífico durante 20 horas, e o produto filtrou-se e secou-se (25°C, 0,1 mm Hg) para dar o éster desejado, 25 g (81%), >99,8% e.e. por HPLC. P. f. 82-83°C; $[\alpha]_D^{25}$ -89,5 (c 1, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{546}^{25}$ -109, g; IR (nujol) 1752 (s), 1370, 1247, 1210, 1177, (br), 890, 740, 750 cm⁻¹; (KBr) 2920, 2850, 1762, (s), 1469, 1337, 1216, 1183, 900, 809, 746, 699 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 360 MHz) δ 7,14-7,91 (m, 16H), 4,49 (d, 1 H, J = 1,51 Hz, protão oxirano), 3,70 (d, 1 H, J = 1,72 Hz, protão oxirano), 2,80 (m, 2 H), 2,56 (t, 2 H, J = 7,72 Hz), 1,64 (m, 4 H), 1,34 (br, 8 H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 167,05, 147,88, 142,81, 141,43, 133,70, 132,61, 131,68, 129,65, 129,38, 128,69, 128,34, 128,18, 127,82, 127,71, 126,80, 126,40, 126,01, 125,53, 124,45, 120,43, 118,30, 56,60, 56,22, 35,90, 32,89, 31,38, 31,19, 29,61, 29,45, 29,28; TLC R_f 0,55 (CHCl₃, Silica gel GF); HPLC RT 7,25 min (Waters μ -Bondapak[®] C-18; 30 cm x 3,9 mm; CH₃CN: água, 9:1; 2 ml/min; Detecção de UV a 220 nm); RT 25,7 min, (enantiômero-2R); 30,46 min (enantiômero-2S); (OP(+)); 25 cm x 4,5 mm; CH₃OH; 0,50 ml/min; Detecção de UV a 220 nm). Anal. Calc. para C₃₃H₃₄O₃: C, 82,80; H, 7,20. Encontrado: C, 82,92; H, 7,09.

EXEMPLO 6

Preparação de 3- β -(8-feniloctil)fenil β oxirano-carboxilato de (2S-trans)-2-naftalenilo.

a) Preparação de (2S-trans)-(2-naftalenil)- β -(8-feniloctil)fenil β oxiranil β metanona.

A uma suspensão de poli-D-leucina (3,7 g) em n-hexano (90 ml) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂ a 30% em água, 84 ml) arrefecida a 10°C, adicionou-se hidróxido de sódio (5,83 g, 0,146 mole) em água (12 ml). Após 80 minutos, adicionou-se à reacção (E)-1-(2-naftalenil)-3- β -(8-feniloctil)fenil β -2-propen-1-ona (5,0 g, 11,2 mmole) (exemplo 5a). Após agitação durante 2 horas removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 52 horas. Adicionou-se peróxido de hidrogênio

adicional (10 ml) e a reacção continuou até que o TLC indicou a permanência de pouco material de partida (144 h). Filtrou-se o polímero, misturou-se em acetato de etilo quente (50 ml), e filtrou-se novamente. Extractou-se o filtrado aquoso com acetato de etilo (3 x) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se (MgSO_4), e evaporaram-se para dar um sólido moldável quase branco. A recristalização a partir de hexano/tolueno em ebulição (57 ml/68 ml) e secagem em vácuo rendeu 2,96 g (57,3%) da oxiranilmetanona do título, p.f. 59-62°C; $[\alpha]_D^{25} -23,3^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2); TLC R_f 0,35 (CHCl_3 , Silica gel GF), 0,43 (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1); HPLC RT 18,8 min (enantiômero-2S), 12,1 min (enantiômero-2R) (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 0,8 ml/min; Detecção de UV a 231 nm), RT 19,7 min (Waters μ -Bondapak[®] C-18, 30 cm x 3,9 mm; CH_3CN : água, 85:15; 1,5 ml/min; Detecção de UV a 231 nm). Anal. Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 85,67; H, 7,40. Encontrado: C, 86,07; H, 7,65.

b) Preparação de 3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2S-trans)-(2-naftalenilo).

(2S-trans)-(2-naftalenil)- $\bar{3}$ - $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona do exemplo 6a (2,74 g, 5,93 mmole) e ácido 3-cloroperbenzônico (85%, 2,47 g, 12,1 mmole) dissolveram-se em cloreto de metileno (25 ml) e aqueceram-se a 30°C durante 6 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e dissolveu-se numa solução quente de isopropanol:tolueno (10:1, 56 ml), arrefeceu-se, então, no frigorífico. Filtrou-se o produto e secou-se (25°C, 0,1 mm Hg), para dar 2,09 g (74%) do enantiômero 2S. P.f. 82-83°C; $[\alpha]_D^{25} +87,2^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2), $[\alpha]_{546}^{25} +91,9^\circ$; Anal. Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 82,80; H, 7,20; Encontrado: C, 82,96; H, 7,05.

EXEMPLO 7

Preparação do 3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de trans-2-naftalenilo racémico.

a) Preparação da trans-(2-naftalenil)- $\bar{3}$ - $\bar{2}$ -(8-feniloctil)-fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona.

Tratou-se a propen-1-ona do exemplo 5a (0,18 g, 0,446 mmole) em tolueno (20 ml), com uma solução arrefecida de hidróxido de sódio (2,2 g, 55 mmole) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2 a 30% em água, 3,0 ml, 97 mmole), e adicionou-se Aliquat 336 (cloreto de tricaprililmetilamônio, 0,05 g). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 16 horas, e adicionou-se, então, peróxido de hidrogênio (1,0 ml, 32 mmole) e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas adicionais. Tratou-se a reacção com éter dietílico (20 ml) e água (20 ml), e separaram-se as fases. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se ($MgSO_4$), e evaporou-se a um sólido. Cristalizou-se a oxiranilmetanona racêmica a partir de hexano em ebulição para dar um sólido branco 1,10 g (53%): p.f. 75-76°C; TLC R_f 0,43 (CH_2Cl_2 : n-hexano, 3:1, Silica gel GF); HPLC RT 11,7 min (Waters μ -Bondapak[®] C-18; 30 cm x 3,9 mm; CH_3CN : água, 85:15; 1,5 ml/min; Detecção de UV a 230 nm), RT 12,1 min (enantiômero-2R); 18,8 min (enantiômero-2S) (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 0,8 ml/min; Detecção de UV a 230 nm).

b) Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\sqrt{2}$ oxirano-carboxilato de trans-2-naftalenilo.

Tratou-se a oxiranilmetanona racêmica do exemplo 7a (0,75 g, 1,62 mmole) em cloreto de metileno (9 ml) com ácido 3-cloroperbenzôico (85%, 0,75 g, 4,3 mmole) e aqueceu-se a solução ao refluxo durante 4,5 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 10°C e filtrou-se o ácido 3-clorobenzôico. Evaporou-se o filtrado e recristalizou-se o sólido branco bruto a partir de álcool etílico para dar o éster racêmico desejado (0,505 g, 65%). P.f. 67-68°C; HPLC RT 26,03 min (enantiômero 2R); 30,47 min (enantiômero 2S) (OP(+); 25 cm x 4,6 mm; CH_3OH ; 0,8 ml/min; Detecção de UV a 231 nm); Anal. Calc. para $C_{33}H_{34}O_3$: C, 82,80; H, 7,20. Encontrado: C, 82,43; H, 7,22.

EXEMPLO 8

Preparação de (2S-trans)-3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\sqrt{2}$ oxirano-carboxamida

Arrefeceu-se a 5°C o éster do exemplo 6b, 3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloc-

til)fenil[7]oxirano-carboxilato de (2S-trans)-2-naftalenilo (2,03 g, 4,2 mmole), em metanol (21 ml) e adicionou-se gota a gota uma solução de amônia saturada em metanol (20 ml). Após agitação durante 5 horas a 10-15°C, evaporou-se a solução. Dissolveu-se o resíduo em tolueno e evaporou-se a um sólido. Dissolveu-se o sólido em tolueno e lavou-se com água, NaOH (10%), água, e, finalmente, salmoura. Após secagem (MgSO₄) e evaporação, dissolveu-se o resíduo em hexano: CH₂Cl₂ (8:2) em ebulição, filtrou-se e deixou-se em repouso a 20°C durante 4 horas. Recolheu-se o sólido e secou-se (0,1 mm Hg, 25°C) para dar a oxirano-carboxamida do título 1,11 g (76%): p.f. 80-82°C; α_D^{25} -8,3° (c 1, CH₂Cl₂); HPLC RT 5,48 min (enantiômero 2S); 9,99 min (enantiômero 2R) (Bakerbond Chiracel OC; 25 cm x 4,6 mm; hexano: isopropanol, 1:1; 1,0 ml/min; Detecção de UV a 211 nm); HPLC mostrou o produto a > 99% e.e. Anal. Calc. para C₂₃H₂₉O₂N: C, 78,59; H, 8,32; N, 3,99. Encontrado: C, 78,35; H, 8,34; N, 3,90.

EXEMPLO 9

Preparação de 3-[2-(4-fenoxibutil)fenil[7]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-1-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(1-naftalenil)-3-[2-(4-fenoxibutil)fenil[7]-2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 1'-acetonaftona com 2-(4-fenoxibutil)benzaldeído em solução de álcool para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(1-naftalenil)-[3-[2-(4-fenoxibutil)fenil[7]oxiranil[7]metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 9a com poli-L-alanina, hidróxido de potássio, peróxido de hidrogênio (30% aquoso), e ácido etilenodiaminotetra-acético numa mistura de ciclohexano/água para dar a epoxicetona do título.

- 36 -

c) Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenoxibutil)fenil $\sqrt{}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-1-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir a epoxicetona do exemplo 9b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiéster do título.

EXEMPLO 10

Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(dodecil)fenil $\sqrt{}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\sqrt{2}$ -(dodecil)fenil $\sqrt{}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-acetonaftona com 2-dodecilbenzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2-naftalenil) $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(dodecil)fenil $\sqrt{}$ oxiranil $\sqrt{}$ metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 10a com poli-L-alanina, hidróxido de potássio, ácido etilenodiaminotetra-acético e peróxido de hidrogênio em ciclo-hexano para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(dodecil)fenil $\sqrt{}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 10b com ácido 3-cloroperbenzôico em clorofórmio para dar o epoxiéster do título.

EXEMPLO 11

Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(12,12,12-trifluorododecil)fenil $\sqrt{}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-dimetilfenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2,4-dimetilfenil)-3- $\bar{2}$ -(12,12,-12-trifluorododecil)fenil $\bar{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2,4-dimetil-acetofenona com 2-(12,12,12-trifluorododecil)benzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2,4-dimetilfenil)/ $\bar{3}$ - $\bar{2}$ -(12,-12,12-trifluorododecil)fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 11a com poli-L-alanina, hidróxido de sódio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3- $\bar{2}$ -(12,12,12-trifluorododecil)fenil $\bar{7}$ -oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-dimetilfenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 11b com ácido perbenzóico em clóreto de metileno para dar o epoxiéster do título.

EXEMPLO 12

Preparação de 3- $\bar{2}$ -(undeciloxi)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\bar{2}$ -undeciloxifenil)fenil $\bar{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-acetonaftona com 2-undeciloxibenzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2-naftalenil)/ $\bar{3}$ - $\bar{2}$ -(undeciloxi)fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 12a com poli-L-alanina, hidróxido de lítio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(undeciloxi)fenil $\sqrt{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 12b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 13

Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)-5-(trifluorometil)fenil $\sqrt{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-diclorofenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2,4-diclorofenil)-3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)-5-(trifluorometil)fenil $\sqrt{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2,4-dicloroacetofenona com 2-(8-feniloctil)-5-trifluorometilbenzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2,4-diclorofenil) $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)-5-(trifluorometil)fenil $\sqrt{7}$ oxiranil $\sqrt{7}$ metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 13a com poli-L-alanina, hidróxido de potássio e hidroperóxido de t-butilo para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3- $\sqrt{2}$ -(8-feniloctil)-5-(trifluorometil)fenil $\sqrt{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-diclorofenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 13b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título

EXEMPLO 14

Preparação de 3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{7}$ -(8-ciclo-hexil)octil $\sqrt{7}$ fenil $\sqrt{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\sqrt{7}$ -(8-ciclo-hexil)octil $\sqrt{7}$ fenil $\sqrt{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-acetonaftona com 2-(8-ciclo-hexil)octilbenzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2-naftalenil)-3-(8-ciclo-hexil)oxirano-metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 14a com poli-L-alanina, hidróxido de potássio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-(8-ciclo-hexil)oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 14b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar a epoxiêster do título.

EXEMPLO 15

Preparação de 3-(6-fenil-hexil)feniloxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2-naftalenil)-3-(6-fenil-hexil)fenil-2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-acetonaftona com 3-(6-fenil-hexil)benzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2-naftalenil)-3-(6-fenil-hexil)feniloxirano-metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 15a com poli-L-alanina, hidróxido de potássio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-(6-fenil-hexil)feniloxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 15b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 16

Preparação de 3-5-nitro-2-(undeciloxi)fenil7oxirano-carboxilato de (2R-trans)-4-metoxifenilo.

a) Preparação de (E)-1-(4-metoxifenil)-3-5-nitro-2-(undeciloxi)fenil7-2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-acetonaftona com 2-undeciloxi-5-nitrobenzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(4-metoxifenil) 3-5-nitro-2-(undeciloxi)fenil7oxiranil7metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 16a com poli-L-alanina, hidróxido de potássio e peróxido de hidrogênio numa mistura de tolueno/água para dar a epoxi-cetona do título.

c) Preparação de 3-5-nitro-2-(undeciloxi)fenil7oxirano-carboxilato de (2R-trans)-4-metoxifenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 16b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 17

Preparação de 3-2-8-(2-furil)octil7fenil7oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-dimetilfenil.

a) Preparação de (E)-1-(2,4-dimetilfenil)-3-2-8-(2-furil)octil7fenil7-2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2,4-dimetilacetofenona com 2-(8-(2-furil)octil)benzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2,4-dimetilfenil)/ $\bar{3}$ -/ $\bar{2}$ -/ $\bar{8}$ -(2-furil)octil/fenil/oxiranil/metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 17a com poli-L-alanina, hidróxido de sódio e peróxido de hidrogênio numa mistura de tetracloreto de carbono e água para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-/ $\bar{2}$ -/ $\bar{8}$ -(2-furil)octil/fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-dimetilfenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 17b com ácido perbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 18

Preparação de 3-/ $\bar{3}$ -(noniloxi)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2-naftalenil)-3-/ $\bar{3}$ -(noniloxi)fenil/-2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-acetonaftona com 3-noniloxibenzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-2-naftalenil/ $\bar{3}$ -/ $\bar{3}$ -(noniloxi)-fenil/oxiranil/metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 18a com poli-L-alanina, hidróxido de lítio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-/ $\bar{3}$ -(noniloxi)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto de exemplo 18b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 19

Preparação de 3- $\bar{2}$ - $\bar{5}$ -bromo-6-(4-metilfenil)hexil $\bar{7}$ fenil $\bar{7}$ -oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-diclorofenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2,4-diclorofenil)-3- $\bar{2}$ - $\bar{5}$ -(6(4-metilfenil)hexil)-5-(bromo) $\bar{7}$ fenil $\bar{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2,4-dicloroacetofenona com 2-(4-metilfenil)hexil-5-bromo)-benzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2,4-diclorofenil) $\bar{3}$ - $\bar{2}$ - $\bar{5}$ -bromo-6-(4-metilfenil)hexil $\bar{7}$ fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 19a com poli-L-leucina, hidróxido de potássio e hidroperóxido de t-butilo para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3- $\bar{2}$ - $\bar{5}$ -bromo-6-(4-metilfenil)hexil $\bar{7}$ fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2,4-diclorofenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 19b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 20

Preparação de 3- $\bar{2}$ - $\bar{7}$ -(4-clorofenil)heptil $\bar{5}$ -(metil)fenil $\bar{7}$ -oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\bar{2}$ - $\bar{7}$ -(4-clorofenil)heptil $\bar{5}$ -(metil)fenil $\bar{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-acetonaftona com 2- $\bar{7}$ -(4-clorofenil)heptil $\bar{5}$ -metilbenzaldeído para



dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2-naftalenil)-/3-/2-(7-(4-clorofenil)heptil/7-5-(metil)fenil/7oxiranil/7metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 20a com poli-L-leucina, hidróxido de potássio e peróxido de hidrogênio numa mistura de éter de petróleo/água para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-/2-/7-(4-clorofenil)heptil/7-5-(metil)-fenil/7oxirabo-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 20b com ácido 3-cloro perbenzônico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 21

Preparação de 3-/2-/8-(4-metoxifenil)octil/7fenil/7oxirano-carboxilato de (2R-trans)-3-trifluorofenilo.

a) Preparação de (E)-1-(3-trifluorometilfenil)3-/2-/8-(4-metoxifenil)octil/7fenil/7-2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 3-trifluorometilacetofenona com 2-(8-(4-metoxifenil)octil)benzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(3-trifluorometilfenil)/3-/2-/8-(4-metoxifenil)octil/7fenil/7oxiranil/7metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 21a com poli-L-alanina, hidróxido de potássio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-/2-/8-(4-metoxifenil)octil/7fenil/7oxirano-carboxilato de (2R-trans)-3-trifluorometilfenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o com-

posto do exemplo 21b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 22

Preparação de 3- $\bar{2}$ - $\bar{10}$ -(2,4-dimetilfenil)decil $\bar{7}$ -3-(nitro)-feniloxirano-carboxilato de (2R-trans)-4-etilfenilo.

a) Preparação de (E)-1-(4-etilfenil)-3- $\bar{2}$ - $\bar{10}$ -(2,4-dimetilfenil)decil $\bar{7}$ -3-(nitro)fenil $\bar{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir (4-etilfenil)acetofenona com 2- $\bar{10}$ -(2,4-dimetilfenil)decil $\bar{7}$ benzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(4-etilfenil) $\bar{3}$ - $\bar{2}$ - $\bar{10}$ -(2,4-dimetilfenil)decil $\bar{7}$ -3-(nitro)fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 22a com poli-L-alanina, hidróxido de sódio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3- $\bar{2}$ - $\bar{10}$ -(2,4-dimetilfenil)decil $\bar{7}$ -3-(nitro)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-4-etilfenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 22b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 23

Preparação de 3- $\bar{2}$ - $\bar{8}$ -(2-tienil)octil $\bar{7}$ -3-(trifluorometil)-fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-1-naftalenilo.

a) Preparação de (E)-1-(1-naftalenil)-3- $\bar{2}$ - $\bar{8}$ -(2-tienil)octil $\bar{7}$ -3-(trifluorometil)fenil $\bar{7}$ -2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 1-acetonaftona com 2- $\bar{8}$ -(2-tienil)octil $\bar{7}$ -3-trifluorometilbenzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(1-naftalenil)/3-/2-/8-(2-tienil)octil/3-(trifluorometil)fenil/oxiranil/metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 23a com poli-L-leucina, hidróxido de sódio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-/2-/8-(2-tienil)octil/3-(trifluorometil)fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-1-naftalenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 23b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 24

Preparação de 3-/2-/8-(3-trifluorometil)fenil/octil/fenil/oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-bromofenilo.

a) Preparação de (E)-1-(2-bromofenil)-3-/2-/8-(3-trifluorometil)fenil/octil/fenil/2-propen-1-ona.

Utilizando o processo do exemplo 5a, fez-se reagir 2-bromoacetofenona com 2-/8-(3-trifluorometilfenil)octil/benzaldeído para dar o composto do título.

b) Preparação de (2R-trans)-(2-bromofenil)/3-/2-/8-(3-trifluorometil)fenil/octil/fenil/oxiranil/metanona.

Utilizando o processo do exemplo 5b, fez-se reagir o composto do exemplo 24a com poli-L-leucina, hidróxido de potássio e peróxido de hidrogênio para dar a epoxicetona do título.

c) Preparação de 3-/2-/8-(3-trifluorometil)fenil/octil/fenil/oxirano-carboxialto de (2R-trans)-2-bromofenilo.

Utilizando o processo do exemplo 5c, fez-se reagir o composto do exemplo 24b com ácido 3-cloroperbenzôico em cloreto de metileno para dar o epoxiêster do título.

EXEMPLO 25

Preparação de (2R-trans)-3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxamida.

Dissolveu-se o éster do exemplo 5c, 3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo). (462 g, 1 mole) em acetona (5 l) e hidróxido de amônio (1 l). Após breve agitação à temperatura ambiente aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 20 minutos, voltou-se a arrefecer à temperatura ambiente e concentrou-se a 1/3 do volume original num evaporador rotativo. Diluiu-se a solução com tolueno (10 l) e lavou-se com NaOH aq. a 10% (3 x 5 l), água (1 x 5 l) e salmoura (1 x 5 l). Evaporou-se adicionalmente a solução de tolueno a um volume de 2,5 l e adicionou-se n-hexano (7,5 l). Do arrefecimento no frigorífico (~12h), recolheu-se o sólido e secou-se para dar a oxiranocarboxamida do título. (302 g, 86%). P.f. 81-82°C; $\bar{a}_D^{20} +13,2$ (c 1, CH₂Cl₂, 25°C), $\bar{a}_{546}^{20} +16,1$.

EXEMPLO 26

Preparação de homopolímero D-leucina.

a) Preparação de NCA-D-leucina.

Desarejou-se a D-leucina (25,0 g, 0,191 mole) em tetra-hidrofurano seco (300 ml) com azoto durante 5 minutos. Arrefeceu-se a solução a 0-5°C, e equipou-se o balão com um condensador mantido a -5°C. Passou-se uma corrente de fosgênio através da mistura reaccional até se terem adicionado 35 g (0,354 mole). Removeu-se o banho de arrefecimento e permitiu-se que a reacção atingisse 25°C. Agitou-se a mistura reaccional a 50-60°C durante 2 horas, e agitou-se a 25°C durante 2 horas adicionais. Desarejou-se a reacção com azoto, concentrou-se a 30°C, e dissolveu-se em hexano:tolueno (125:100 ml), e arrefeceu-se a 5°C durante 16 horas. O produto filtrou-se e secou-se (25°C a 0,1 mm Hg). A recristalização (hexano:tolueno, (125: 87 ml) deu, após secagem, um sólido branco, 16,79 g (56%), p.f. 72-74°C.

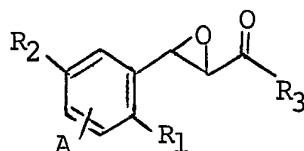
b) Preparação de poli-D-leucina.

Espalhou-se o produto anterior num tabuleiro e colocou-se numa câmara húmida (70% humidade, 25°C). Seguiu-se a polimerização do carboxianidrido pelo desaparecimento da ligação anidrido no espectro de infra-vermelho (IV). A polimerização completou-se por I. após 8 dias, dando o homopolímero desejado com rendimento quantitativo.

Baseadas nesta descrição, muitas variações e modificações a estes processos serão aparentes aos peritos nas artes químicas. Tais modificações entendem-se compreendidas dentro do âmbito deste invento e reivindicações que se seguem.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de uma α -epoxicetona quiral de fórmula:



(III)

na qual

R_1 é $(L)_a - (CH_2)_b - (T)_c - B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigénio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente, mono-substituídos com Br , Cl , CF_3 , alcoxi C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H , CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogénio ou NO_2 ; ou

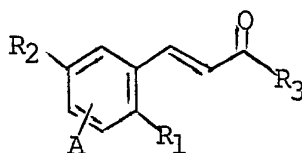
R_1 é H e R_2 é $(L)_a - (CH_2)_b - (T)_c - B$,

onde

a , b , c , L , T e B são definidos como anteriormente; e

R_3 é fenilo ou naftilo não substituídos ou substituídos por um ou dois halogénios, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo;

caracterizado por compreender a reacção de uma cetona α, β -insaturada de fórmula:



(II)

na qual R_1 , R_2 , A e R_3 são definidos como anteriormente, com um poliaminoácido, um oxidante e uma base, numa mistura de água e de um solvente orgânico, o qual é um solvente de hidrocarboneto não aromático e não clorado.

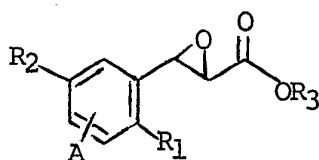
2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente de hidrocarboneto ser um alcano C_{3-8} , de cadeia linear ou ramificada, um cicloalcano ou um éter de petróleo adequado.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o poliaminoácido ser polialanina ou polileucina.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o oxidante ser o peróxido de hidrogênio.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o solvente de hidrocarboneto ser hexano.

6 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



(IV)

na qual

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$,

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigênio ou CH_2 ;

B é alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente, mono-susbtituídos com Br, Cl, CF_3 , alcoxi C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} ;

R_2 e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H, CF_3 , alquilo C_{1-4} , halogéneo ou NO_2 ; ou

R_1 é H e R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$,

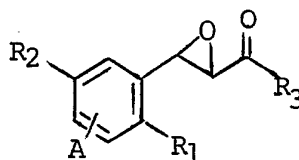
onde

a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R_3 é fenilo ou naftilo, não substituídos ou substituídos por um ou dois halogéneos, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo;

caracterizado por compreender:

a reacção de uma α -epoxicetona de fórmula:



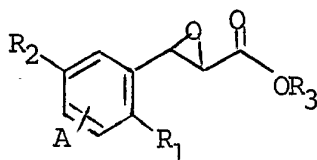
(III)

na qual os substituintes, R_1 , R_2 , R_3 e A são definidos como anteriormente para a fórmula (IV), com um perácido.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o perácido ser ácido 3-cloroperbenzóico.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por ser realizado num cloreto de metileno.

9 - Processo de preparação de um α -epoxiéster de fórmula:



(IV)

na qual

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente um do outro, oxigênio ou CH₂;

B é alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente, mono-substituídos com Br, Cl, CF₃, alcoxi C₁₋₄, ou alquilo C₁₋₄;

R₂ e A são seleccionados, independentemente um do outro, entre H, CF₃, alquilo C₁₋₄, halogêneo ou NO₂; ou

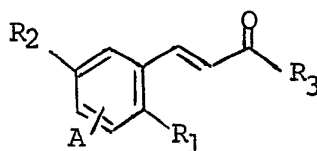
R₁ é H e R₂ é (L)_a-(CH₂)_b-(T)_c-B;

onde a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R₃ é fenilo ou naftilo não substituídos ou substituídos por um ou dois halogêneos, grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ ou trifluorometilo;

caracterizado por compreender:

(a) a reacção de uma cetona α,β -insaturada de fórmula:



(II)

na qual os substituintes R₁, R₂, R₃ e A são definidos como anteriormente na fórmula (IV), com um oxidante, na presença de uma base, para dar uma α -epoxicetona; e

(b) a reacção da α -epoxicetona com um perácido para dar um composto de fórmula (IV).

10 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por compreender, adicionalmente, a adição de um poliaminoácido no passo (a).

11 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a base ser um hidróxido de um metal alcalino.

- 52 -

12 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o oxidante ser o peróxido de hidrogênio.

13 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o perácido no passo (b) ser o ácido 3-cloroperbenzôico.

14 - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o poliaminoácido ser poli-L-leucina.

15 - Processo de acordo com a reivindicação 10 para a preparação do 3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo) caracterizado por compreender:

a) a reacção de (E)-1-(2-naftalenil)-3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)-fenil $\bar{7}$ -2-propen-1-ona com peróxido de hidrogênio, na presença de hidróxido de sódio, e com poli-L-leucina para se obter a (2R-trans)-(2-naftalenil)- $\bar{3}$ - $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona; e

b) a reacção da (2R-trans)-(2-naftalenil)- $\bar{3}$ - $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxiranil $\bar{7}$ metanona do passo (a) com ácido 3-cloroperbenzôico para se obter 3- $\bar{2}$ -(8-feniloctil)fenil $\bar{7}$ oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo).

Lisboa, 12. JM. 1990

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

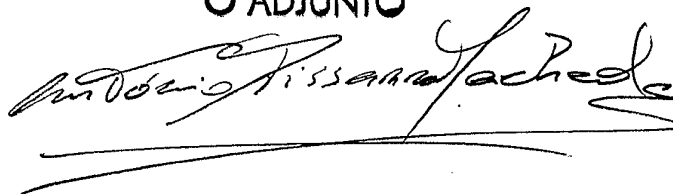
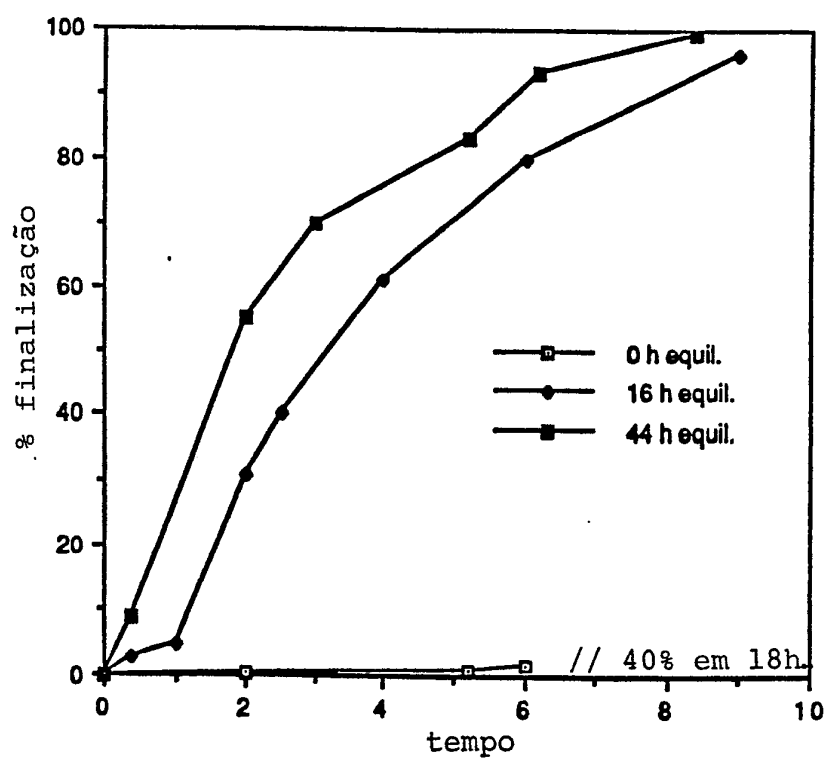


FIGURA 1



SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION