

100107

"INTERMEDIÁRIOS QUIRÁLICOS PARA COMPOSTOS DE TIAZOLE
ANTIDIABÉTICOS"

=====

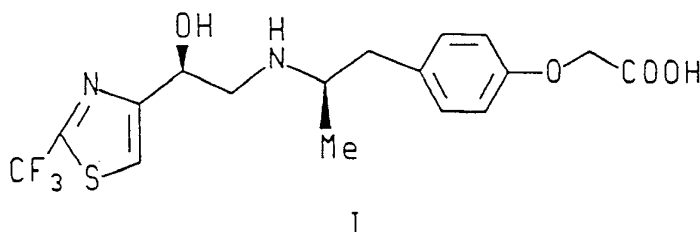
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a dois novos intermediários opticamente puros, (R)-4-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-trifluoro(-)metiltiazole e (S)-4-oxiranil-2-trifluorometiltiazole, úteis na síntese de uma classe de potentes agentes antidiabéticos. O invento abrange ainda um processo de redução, selectivo quanto aos enantiómeros, para a sua preparação.

Antecedentes do invento

O composto representado na fórmula I e os compostos afins foram descritos na patente nos E.U.A. nº 4 886 814 como sendo úteis antidiabéticos.



O presente invento diz respeito a novos intermediários chave para a síntese do composto I, sendo esses intermediários o (R)-4-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-trifluorometiltiazole (II) e o (S)-4-oxiranil-2-trifluorometiltiazole (III), e a um processo de redução selectiva, no que diz respeito aos enantiómeros, para a preparação destes compostos que permite obtê-los essencialmente livres das suas formas enantioméricas.

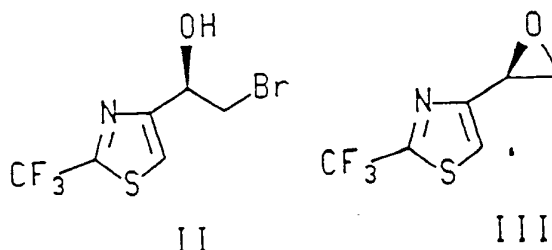
A forma racémica da bromohidrina (II) apresentada adiante já foi descrita na literatura assim como a forma racémica do epóxido. Contudo, a S-bromohidrina (II) e o S-epóxido (III) são ambos, à data, desconhecidos sob as suas formas quirálicas purificadas.

É vantajosa a preparação da bromohidrina e do epóxido sob a forma opticamente pura uma vez que o produto final da fórmula I tem a configuração S no centro quirálico substituído com hidroxilo, Consequentemente, é muito desejável um processo em que a desejada estereoquímica seja directamente obtida.

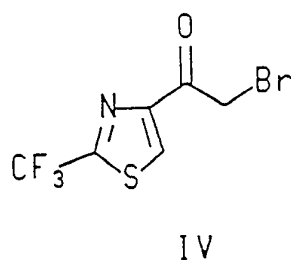
O processo de redução selectiva no que diz respeito aos estereómeros de acordo com o presente invento envolve a utilização de um agente redutor de borano e de um catalisador oxaborolidina quirálico. Corey e outros (Journal of the American Chemical Society [Revista da Sociedade Americana de Química], 109, 5551-3 e 7925-6, 1987) descreveram na sua generalidade a redução de um número limitado de cetonas com boranos usando oxaborolidinas quirálicas de modo a elicitar uma selectividade no que diz respeito a enantiómeros. Contudo, estudos recentes realizados por Jones e outros (Journal of Organic Chemistry [Revista de Química Orgânica], 56, 763-9, 1991) demonstraram que o método perde a sua eficácia quando se encontram presentes na mistura de reacção moléculas possuidoras de locais de coordenação com borano. Os exemplos de compostos que contêm locais de coordenação com borano incluem - mas não se limitam a - compostos tais como ácidos borónicos, boroxinas, prolinoles, aminas, tiazoles e oxazoles. Esta perda de eficácia manifesta-se numa diminuição da selectividade no que diz respeito aos enantiómeros. O presente invento diz respeito a um processo em que o efeito deletério dos referidos locais de coordenação com borano foi ultrapassado.

Sumário do invento

O presente invento diz respeito ao (R)-4-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-trifluorometiltiazole (II) e ao (S)-4-oxiranil-2-trifluorometiltiazole (III), ambos os compostos estando substancialmente livres do seu correspondente enantiómero.



Também abrangido pelo âmbito do presente invento está um processo para a preparação dos atrás mencionados compostos a partir do precursor cetona aquirálica IV.



A referida cetona IV é reduzida selectivamente no que diz respeito a enantiómeros usando um agente redutor borano tal como o complexo borano metil sulfureto, catecolborano ou borano tetrahydrofurano na presença de um catalisador oxazaborole num solvente éter cíclico tal como dioxano ou tetrahydrofurano de modo a dar origem, sob a forma essencialmente opticamente pura, a (R)-4-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-trifluorometiltiazole (II). Um agente redutor preferido é o complexo borano metil sulfureto; um catalisador preferido é o (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirroló[1,2-c][1,3,2]oxazaborole e um solvente preferido é o tetrahydrofurano. O processo de acordo com o presente invento tem como resultado a obtenção de um elevado excesso percentual de enantiómero.

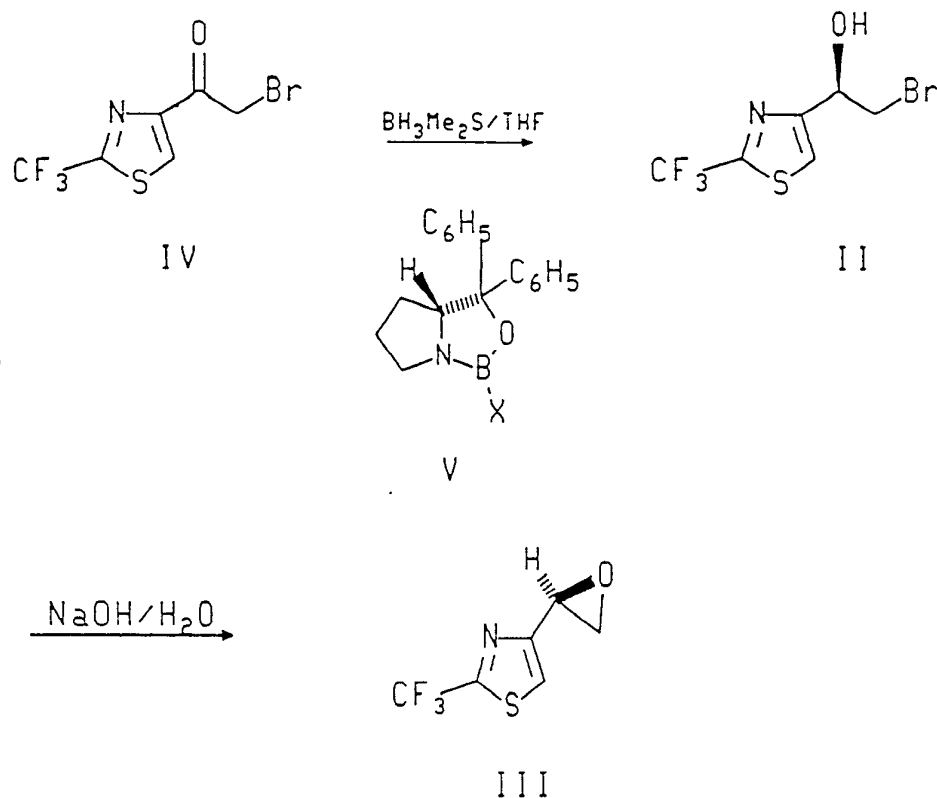
A bromohidrina (II) é subsequentemente processada, dando origem ao (S)-4-oxiranil-2-trifluorometiltiazole (III) mediante o tratamento com hidróxido de sódio. Esta desidrobrominação dá origem ao produto ciclizado sem racemização do centro quirálico.

Descrição pormenorizada do invento

O presente invento permite preparar dois novos e opticamente puros intemediários chave com as estruturas II e III atrás apresentadas. Os compostos apresentados, o (R)-4-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-trifluorometiltiazole (II) e o (S)-4-oxiranil-2-trifluorometiltiazole (III), são obtidos sob uma forma opticamente pura, substancialmente livre dos seus correspondentes enantiómeros.

Também abrangido pelo âmbito do presente invento está um processo de redução selectiva no que diz respeito aos enantiómeros para a preparação do composto II.

ESQUEMA I



O processo (ver Esquema I) inclui o tratamento da cetona, 4-bromoacetil-2-trifluorometiltiazole, com cerca de 1,1 a 2,0 equivalentes molares de um agente redutor de borano na presença de um catalisador oxazaborolidina quirállica num solvente éter cíclico a uma temperatura compreendida entre -20 e $+40^\circ\text{C}$. Os exemplos de agentes redutores de borano adequados incluem - mas não se limitam a - complexo borano metil sulfureto, catecolborano e borano tetrahydrofurano. Prefere-se acima de tudo o sistema em que se utiliza o complexo borano metil sulfureto. A expressão "catalisador oxazaborolidina quirállica" designa compostos com a estrutura geral V em que X representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ou fenil(alquilo com 7 a 9 átomos de carbono). Prefere-se o caso em que X representa metilo, n-butilo ou fenilo.

Prefer-se acima de tudo o caso em que X representa metilo. A estereoquímica R representada no catalisador da fórmula V é crítica para a obtenção da desejada estereoquímica R no produto bromohidrina (II). A expressão "solvente éter cíclico" significa qualquer cicloalcano com 4 a 6 átomos de carbono contendo quer um quer dois átomos de oxigênio no anel, tal como tetrahydrofurano ou dioxano. Prefere-se o tetrahydrofurano. A temperatura ideal de reacção é a temperatura ambiente, sendo a temperatura ambiente definida como a temperatura da sala onde é realizada a reacção, quando essa temperatura está compreendida entre +18 e +25°.

O progresso da reacção é monitorizado por métodos bem conhecidos dos técnicos da especialidade. Esta monitorização indica que a redução se completa, em geral, após um período compreendido entre 15 minutos e 3 horas, incluindo a adição de reagentes. Nesta altura, a mistura de reacção é arrefecida até 0°C e subitamente arrefecida mediante uma cuidadosa (gota a gota) adição de metanol. O isolamento e a purificação são facilmente levados a cabo mediante procedimentos bem conhecidos dos técnicos da especialidade, obtendo-se a (R)-bromohidrina (II) substancialmente livre do seu enantiómero S.

O processo inclui ainda o tratamento do (R)-4-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-trifluorometiltiazole opticamente puro com hidróxido de sódio de modo a realizar uma desidrobrominação e a concomitante ciclização que permite obter o (S)-4-oxiranil-2-trifluorometiltiazole (III) opticamente puro sem que haja racemização do centro quirático.

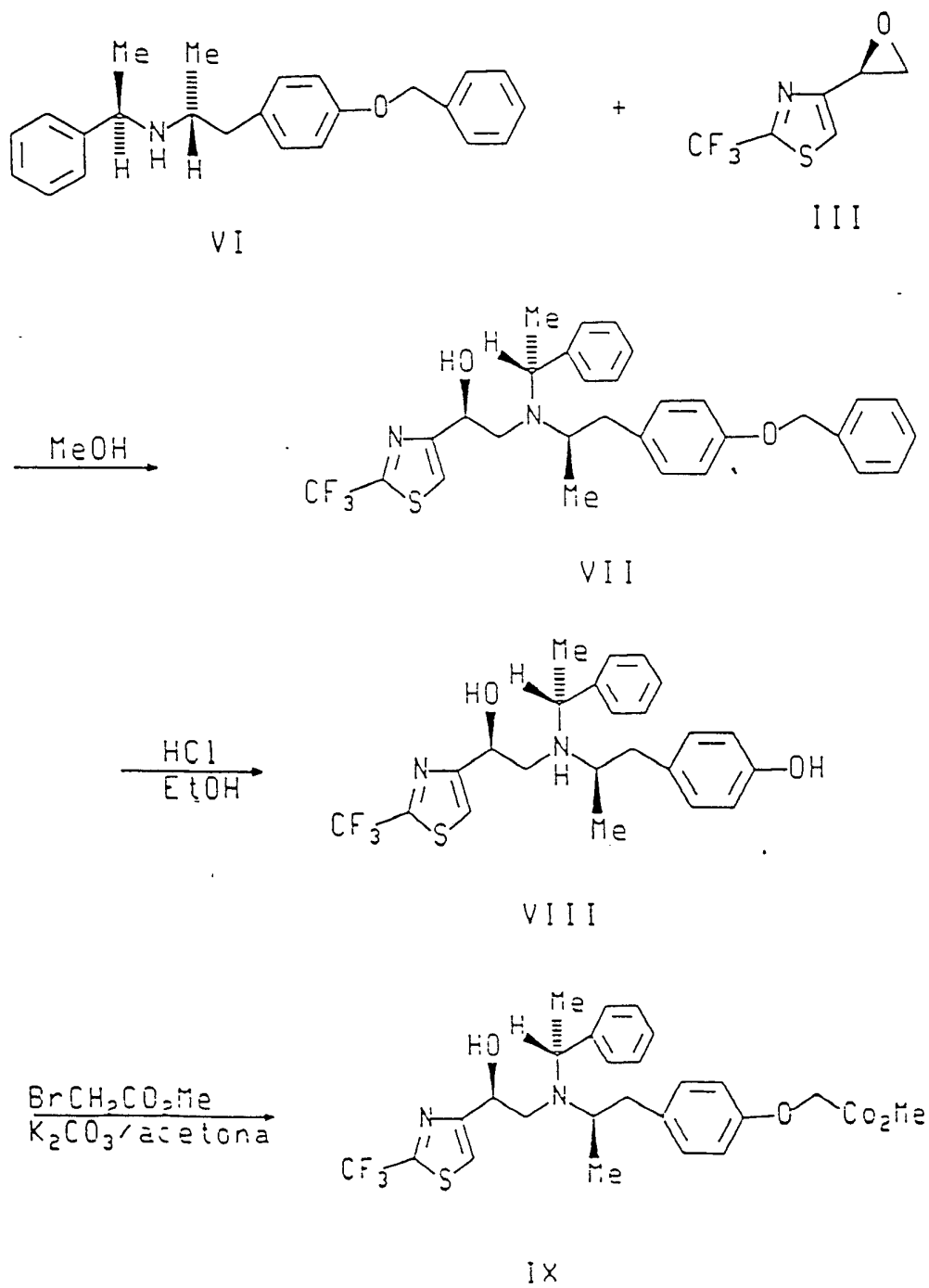
O composto de partida cetona (IV) utilizado neste processo é facilmente preparado a partir de compostos comercializados e seguindo o procedimento conhecido (patente nos E.U.A. nº 4 886 814). A reacção da trifluorometil acetamida com o reagente

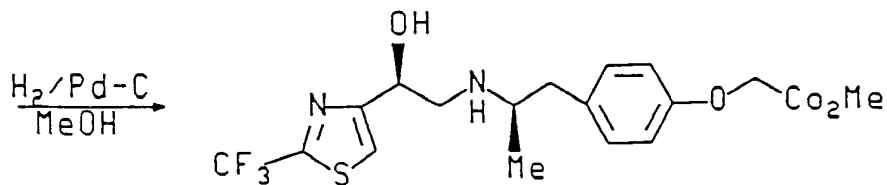
de Lawesson em dimetoxietano dá origem ao derivado tioacetamida que por sua vez é transformado em 4-bromoacetil-2-trifluorometil-tiazole (IV) mediante a reacção com 1,4-dibromo-2,3-butanodiona em acetonitrilo.

O (S)-epóxido (III), que é o produto do processo de acordo com o presente invento, é processado de modo a obter-se a atrás mencionado agente antidiabético da fórmula I mediante a reacção com o composto da fórmula VI em metanol que dá origem ao produto de anel epóxido aberto (VII) tal como é apresentado no subsequente Esquema II.

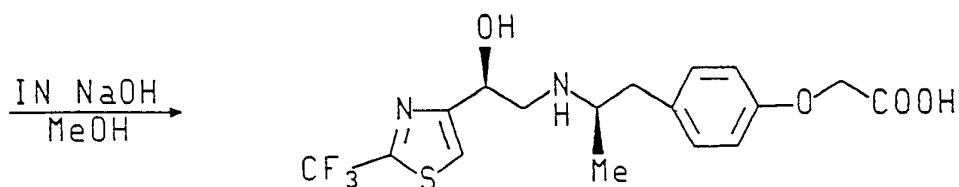
Os processos químicos usados para processar o produto de anel aberto (VII) de modo a obter-se o produto final também são relatados na patente atrás mencionada. Assim, a reacção de VII com HCl (g) em etanol desprotege o fenol e dá origem a VIII que, por sua vez, é obrigado a reagir com metilbromoacetato a carbonato de potássio dando origem ao composto O-alquilado (IX). Este composto é hidrogenado com paládio sobre carbono em metanol e a amina resultante é saponificada com hidróxido de sódio 1N em metanol dando origem ao produto desejado (I).

ESQUEMA II





X



I

O processamento para se obter o composto antidiabético da fórmula I também é levado a cabo mediante a reacção do epóxido III com metil O-[4-(2-aminopropil)fenil]glicolato de modo a obter-se directamente o penúltimo composto do Esquema II. Este composto é simplesmente saponificado com NaOH 1N dando origem ao composto I.

Os métodos para a utilização do composto I como agente antidiabético em seres humanos encontram-se descritos na patente nos E.U.A. nº 4 886 814.

O presente invento é melhor ilustrado pelos seguintes exemplos. Deve, contudo, entender-se que o âmbito do presente invento não é limitado pelos pormenores específicos destes exemplos.

EXEMPLO I

(R)-4-(2-Bromo)-1-hidroxietil-2-trifluorometiltiazole

Complexo borano metil sulfureto (2M em THF, 50 ml, 100 mmol) e 4-bromoacetil-2-trifluorometiltiazole (20,15 g, 73,5 mmol) foram adicionados separada e simultaneamente, no decurso de uma hora, a (R)-tetrahydro-1,3,3-trifenil-1H,3H-pirrólo[1,2-c]-[1,3,2]oxazaborole (1,2 g, 3,53 mmol) em tetrahydrofurano (50 ml) à temperatura ambiente. Uma vez completada a redução, a mistura de reacção foi arrefecida até 0°C e bruscamente arrefecida com metanol (adição gota a gota de 115 ml) ao mesmo tempo que a temperatura era mantida em valores iguais ou inferiores a 13°C. A mistura arrefecida foi agitada a uma temperatura compreendida entre 5 e 10°C durante dez minutos e, depois, à temperatura ambiente durante 45 minutos. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (180 ml), lavado com tampão fosfato aquoso com pH 4 (180 ml) e secado (MgSO₄). O solvente foi removido sob vácuo dando origem a 4-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-trifluorometiltiazole sob a forma de um óleo cor de âmbar (20,14 g, 99%, 90% ee).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H), 5,13 (dd, J=4 Hz, J=7 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=4 Hz, J=10 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=7 Hz, J=10 Hz, 1H), 2,88 (s largo, 1H).

EXEMPLO 2

(R)-4-(2-Bromo)-1-hidroxietil-2-trifluorotiazole

Complexo borano metil sulfureto (2M em THF, 1,4 eq., 2,75 ml, 5,48 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 4-bromoacetil-2-trifluorometiltiazole (2,05 g, 7,48 mmol) e de

(R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrólo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole (56 mg, 0,20 mmol) em tetrahidrofurano (16 ml) à temperatura ambiente. Uma vez completada a adição (uma hora) a mistura de reacção foi agitada durante mais 75 minutos, arrefecida até 0°C e bruscamente arrefecida mediante a adição gota a gota de metanol (10 ml). A mistura de reacção arrefecida foi agitada durante 15 minutos a 0°C e durante 45 minutos à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre cloreto de metileno (20 ml) e tampão fosfato aquoso (20 ml), As fracções foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (20 ml) e secada (MgSO₄), dando origem ao produto bruto sob a forma de um óleo amarelo (1,10 g, 102%, 94% ee), $\alpha_D = -19,25^\circ$ (C=1 acetona).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H), 5,13 (dd, J=4 Hz, J=7 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=4 Hz, J=10 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=7 Hz, J=10 Hz, 1H), 2,88 (s largo, 1H).

EXEMPLO 3

(R)-4-(2-Bromo)-1-hidroxietil-2-trifluoroetilthiazole

Complexo borano metil sulfureto (2M em THF, 1,4 eq., 5,2 ml, 10,6 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 4-bromoacetil-2-trifluorometiltiazole (2,05 g, 7,48 mmol) e de (R)-tetrahydro-1-n-butil-3,3-difenil-1H,3H-pirrólo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborole (129 mg, 0,40 mmol) em tetrahidrofurano (30 ml) à temperatura ambiente. Uma vez completada a adição (uma hora) a mistura de reacção foi agitada durante mais uma hora, arrefecida até 0°C e bruscamente arrefecida mediante a adição gota a gota de metanol (20 ml). A mistura de reacção arrefecida foi agitada durante 16 horas e deixada aquecer até à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi partilhado

entre cloreto de metileno (30 ml) e tampão fosfato aquoso com pH 4 (30 ml), As fracções foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (30 ml) e secada (MgSO_4), dando origem ao produto bruto sob a forma de um óleo amarelo pálido (2,083 g, 100%, 88% ee), $\alpha_D = -17,7^\circ$ (C=1 acetona).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H), 5,13 (dd, J=4 Hz, J=7 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=4 Hz, J=10 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=7 Hz, J=10 Hz, 1H), 2,88 (s largo, 1H).

EXEMPLO 4

(S)-Oxiranil-2-trifluorometiltiazole

O composto em epígrafe do Exemplo 1 (20,07 g, 72,7 mmol), foi tratado, sob vigorosa agitação, com hidróxido de sódio (4N, 18,7 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi agitada durante dez minutos após o que lhe foram adicionados cloreto de metileno (200 ml) e água (200 ml). As fracções foram separadas e a fracção orgânica foi lavada por três vezes com água e secada (MgSO_4). O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado sobre gel de sílica (eluição com clloreto de metileno) de modo a obter-se o 4-oxiranil-2-trifluorometiltiazole sob a forma de um óleo amarelo claro (10,15 g, 71%), $\alpha_D = -10,96^\circ$ (C=1,31, CH_2Cl_2).

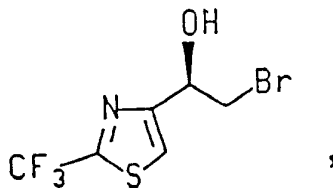
Lisboa, 20 de Julho de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA

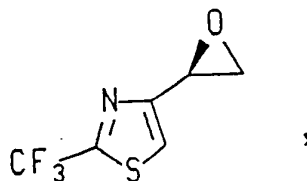
REIVINDICAÇÕES

1ª - Composto caracterizado por apresentar a fórmula



essencialmente livre da sua forma enantiomérica.

2ª - Composto caracterizado por apresentar a fórmula



essencialmente livre da sua forma enantiomérica.

Lisboa, 20 de Julho de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA