

(11) Número de Publicação: **PT 1192139 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

C07D 215/14 (2011.01) **C07C 69/96** (2011.01)
C07C 68/06 (2011.01) **C07C 271/12** (2011.01)
C07C 269/06 (2011.01) **C07C 43/303** (2011.01)
C07C 33/03 (2011.01) **C07C 47/22** (2011.01)
C07C 57/04 (2011.01)

(22) Data de pedido: **2000.06.15**

(30) Prioridade(s): **1999.06.24 US 141042 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.04.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.04.18**
139/2012

(73) Titular(es):

ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6D-2 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK IL 60064-3500 **US**

(72) Inventor(es):

LAWRENCE KOLACZKOWSKI **US**
SOU-JEN CHANG **US**
DANIEL J. PLATA **US**
ERIC J. STONER **US**
MICHAEL S. ALLEN **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CARBAMATO E DE CARBONATO SUBSTITUÍDOS COM QUINOLINA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CARBONATO E DE CARBAMATO SUBSTITUÍDOS COM QUINOLINA, QUE SÃO INTERMEDIÁRIOS IMPORTANTES NA SÍNTSE DE ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS SUBSTITUÍDOS EM O-6. O PROCESSO EMPREGA REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS POR METAIS A FIM DE SE OBTER UM CARBONATO OU CARBAMATO DAS FÓRMULAS (I) OU (II), OU UM SUBSTRATO QUE POSSA SER REDUZIDO PARA SE OBTER OS MESMOS.

RESUMO

"Preparação de derivados de carbamato e de carbonato substituídos com quinolina"

A presente invenção refere-se a um processo de preparação de derivados de carbonato e de carbamato substituídos com quinolina, que são intermediários importantes na síntese de antibióticos macrólidos substituídos em 0-6. O processo emprega reações de acoplamento catalisadas por metais a fim de se obter um carbonato ou carbamato das fórmulas (I) ou (II), ou um substrato que possa ser reduzido para se obter os mesmos.

DESCRIÇÃO

"Preparação de derivados de carbamato e de carbonato substituídos com quinolina"

Este pedido reivindica a prioridade do pedido provisório US n.º 60/141 042, apresentado em 24 de junho de 1999.

Domínio técnico da invenção

A presente invenção refere-se à preparação de derivados de carbonato e carbamato substituídos com quinolina, que são intermediários importantes na síntese de antibióticos macrólidos substituídos em 0-6. Num aspetto, a invenção refere-se aos processos de preparação de compostos de carbonato ou carbamato substituídos com quinolina e a processos para a preparação destes compostos através de um derivado de alcenol.

Antecedentes da invenção

A 6-O-metileritromicina A (claritromicina) é um potente antibiótico macrólido divulgado pela Patente U.S. n.º 4 331 803.

O processo de fabrico da claritromicina pode ser considerado em geral um procedimento de quatro etapas, com a eritromicina A como material de partida:

Etapa 1: Converter opcionalmente o grupo oxo-9 a uma oxima,

Etapa 2: Proteger os grupos hidroxilo 2' e 4";

Passo 3: Metilar o grupo hidroxilo-6; e

Passo 4: Desproteger as posições 2', 4" e 9.

Após a descoberta da claritromicina, novos compostos antibióticos macrólidos foram descobertos e divulgados na Patente U.S. n.º 5 886 549 do mesmo titular, apresentada em 3 de julho de 1997. Os compostos são geralmente preparados por processos conhecidos. No entanto, a substituição na posição 6 com substituintes diferentes do grupo metilo não é fácil de realizar e é acompanhada por reações colaterais, subprodutos e baixos rendimentos.

Desenvolvimentos recentes proporcionaram sínteses mais eficientes e limpas para a alquilação do grupo hidroxilo-6. Os novos processos permitem substituintes distintos do metilo na posição 6 dos derivados de eritromicina. O pedido US n.º 60/149 968 do mesmo titular, apresentado em 24 de junho de 1999, revela um processo para a preparação de derivados de eritromicina e de cetólidos de eritromicina substituídos em O-6, que envolve um processo catalisado com paládio e emprega derivados de carbonato ou carbamato.

A preparação dos derivados de carbonato e carbamato envolve a utilização de uma variedade de intermediários substituídos com quinolina. Em *Chem. Farm Bull.*, 1979, 27(1), 270-273, é descrita a síntese de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol.

O pedido de patente europeia EP579102 descreve compostos de carbamato, a sua síntese, os correspondentes derivados de sililcarbamato e materiais para a fase estacionária de aplicações de HPLC de fase reversa constituídos por sililcarbamatos

No pedido de patente europeia EP628542, um processo de preparação de carbamatos orgânicos a partir de uma amina básica, dióxido de carbono e um agente alquilante é descrito. A Patente U.S. 4 739 106 descreve um processo para a preparação de derivados de 2-carbamooloxialquil-1,4-dihidropiridina e intermediários úteis para o processo.

No pedido de patente europeia EP477159 descreve-se um processo para a preparação de uretanos e carbonatos a partir de uma amina ou de um álcool, dióxido de carbono e um halogeneto de alilo. No pedido de Patente Alemã DE2554790 são descritos compostos organoestânicos tetrasubstituídos, úteis para o controlo de insetos e pragas e como herbicidas, bem como um processo para o seu fabrico.

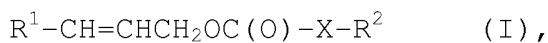
O pedido de patente europeia EP878463 descreve compostos bicíclicos úteis como moduladores da função dos receptores metabotrópicos do glutamato, bem como a sua síntese. No pedido de Patente Alemã DE2838701, é descrito um processo para a preparação de carbonatos orgânicos através da reação de um carbonato de metais alcalinos, gás de dióxido de carbono, um

álcool e um halogeneto orgânico na presença de um catalisador. No entanto, não se conhecem quaisquer publicações sobre derivados de carbonato ou carbamato substituídos com quinolina ou sobre os seus métodos de preparação.

Resumo da invenção

Revelam-se vários métodos para preparar intermediários substituídos com quinolina, a partir dos quais se obtém um carbonato, de preferência um composto de t-butilcarbonato ou t-butilcarbamato. Os processos aqui descritos e reivindicados empregam álcoois como compostos intermediários adequados. Os compostos intermediários fornecem um substrato adequado, a partir do qual se obtém um alcenol substituído com quinolina, ou então o intermediário é hidrogenado diretamente para dar os derivados de carbonato ou carbamato da invenção.

Num aspetto, a invenção refere-se a um processo de preparação de um composto da fórmula:



na qual R^1 é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais dos grupos:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro, e
- (v) halogénio;

R^2 é alquilo C_1-C_{10} ; X é $-O-$ ou $-NR^3$; e R^3 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou arilo, ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático. O processo comprehende as etapas de:

(a) preparar um intermediário selecionado do grupo constituído por:

- (i) $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$, em que R^4 é hidrogénio ou um grupo protetor de hidroxilo e
- (ii) $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$; e

(b) reduzir ou desproteger um intermediário obtido na etapa (a); e

(c) acoplar opcionalmente o composto obtido na etapa (b) com um reagente de acilação.

O intermediário (i) pode ser reduzido para se obter o derivado de alcenol. O alcenol sofre uma reação de acoplamento com reagentes de acilação, por exemplo halogenetos de acilo, anidridos de ácido, halogenetos de carbamoílo e derivados ácidos de heterociclos aromáticos e não aromáticos, para se obter os compostos da fórmula (I). O intermediário (ii) pode ser diretamente hidrogenado para dar o composto (I).

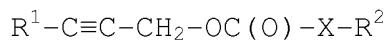
Um processo alternativo de preparação do composto da Fórmula (I) comprehende:

(a) preparar um composto da fórmula $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$, na qual R^1 e R^2 são como anteriormente definidos; X é $-O-$ ou $-NR^3-$; e R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático, e

(b) hidrogenar o composto obtido na etapa (a).

Ainda um outro aspeto da invenção refere-se à preparação de um composto da Fórmula (I), como definido atrás.

Ainda sob um outro aspeto, a invenção refere-se a um composto da fórmula:



na qual R^1 é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes selecionados entre (i) alquilo, (ii) alcoxi, (iii) arilo, (iv) nitro e (v) halo; R^2 é alquilo C_1-C_{10} ; X é $-O-$ ou $-NR^3-$; R^3 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou arilo; ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático.

Os processos da invenção proporcionam compostos de carbonato ou de carbamato úteis como intermediários na síntese de derivados de eritromicina, por exemplo, compostos de antibióticos macrólidos e de cetólidos de eritromicina. Os compostos da fórmula (I) são adequados para a preparação de derivados de eritromicina substituídos em 0-6, tendo um substituinte propenilo substituído com quinolilo em 0-6.

Descrição Detalhada da Invenção

Vários termos são aqui empregues para designar determinados elementos da presente invenção. Quando assim utilizados, subentendem-se os seguintes significados:

Os termos "alquilo inferior" ou "alquilo" como aqui empregues referem-se a radicais de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada. "Alquilo C_x a C_y" e "alquilo C_x-C_y", em que x e y são cada um número inteiro de 1 a 20, indicam um grupo alquilo contendo o número de carbonos tal como designado por x e y, por exemplo, o termo "alquilo C₁ a C₆" refere-se a um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono. Entre os grupos alquilo ou alquilo inferior típicos constam metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo.

O termo "alcenilo" como aqui empregue refere-se a radicais de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada contendo entre dois e seis átomos de carbono e que possuem pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de radicais alcenilo são vinilo, alilo, 2- ou 3-butenilo, 2-, 3- ou 4- pentenilo, 2-, 3-, 4-, ou 5-hexenilo e suas formas isoméricas.

O termo "alcinilo" como aqui empregue refere-se a radicais de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada, contendo entre dois e seis átomos de carbono e que possuem pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. As suas formas isoméricas, propargilo, propilidina e etinilo são exemplos de radicais de alcenilo.

O termo "solvente aprótico polar" refere-se a solventes orgânicos polares, que não possuem um protão facilmente removível e que incluem N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, triamida hexametilfosfórica, tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de etilo, ou uma sua mistura.

O termo "reagente de acilação" refere-se a um substituinte capaz de colocar um grupo acilo ou carbamoílo num

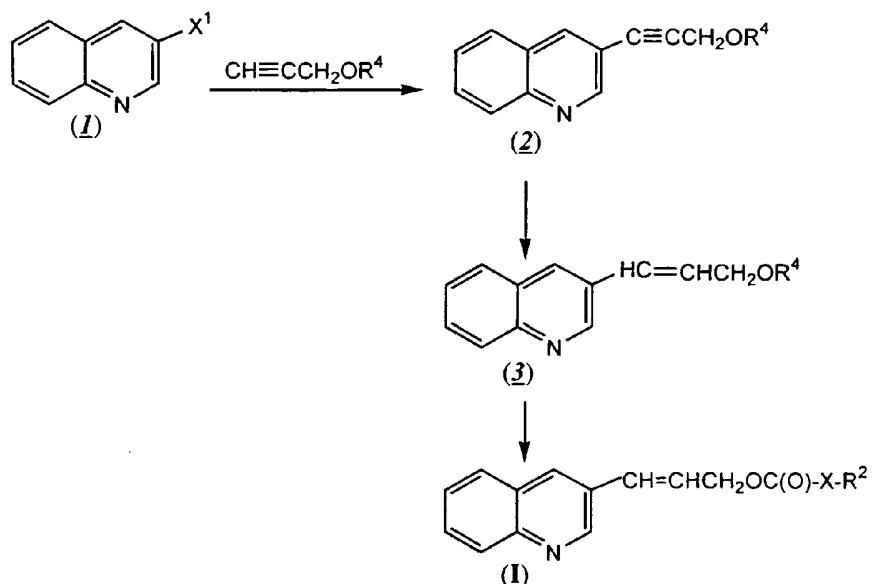
local nucleofílico, incluindo halogenetos de acilo, anidridos de ácidos, halogenetos de carbamoílo, derivados ácidos de heterociclos aromáticos e não aromáticos. Entre os reagentes de acilação típicos constam dicarbonato de di-terc-butilo, dicarbonato de di-isopropilo, cloroformato de t-butilo (não disponível comercialmente), 2-(t-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetonitrilo, N-t-butoxicarboniloxisuccinimida, 1-(t-butoxicarbonil)imidazol, cloreto de diciclo-hexilcarbamóilo, cloreto de difenilcarbamóilo, cloreto de diisopropilcarbamóilo, cloreto de ácido de morfolina, carbonildiimidazol.

O pedido US n.º 60/140 968 do mesmo titular, apresentado em 24 de junho de 1999, descreve um método de preparação de derivados de macrólidos substituídos em 0-6, que envolve o acoplamento de derivados de carbamato ou carbonato de alilo substituídos ou não substituídos com um núcleo macrólido e, em especial, um núcleo cetólido. O método é exemplificado por uma série de sínteses comuns que envolvem a introdução de substituintes de carbonato e carbamato de alilo substituídos ou não substituídos num composto-mãe principal.

São aqui descritos muitos processos para preparar os intermediários e os correspondentes compostos de carbonato ou carbamato. Processos típicos são apresentados nos Esquemas 1-3, os quais ilustram um processo da invenção. Formas isoméricas dos compostos descritos nos esquemas são contempladas e consideradas no âmbito da invenção reivindicada.

Uma maneira de preparar o intermediário de alcenol envolve o acoplamento de um álcool propargílico com uma haloquinolina e redução do composto assim obtido ao alcenol correspondente, como exemplificado no Esquema 1 adiante.

Esquema 1



De acordo com o Esquema 1, uma haloquinolina comercialmente disponível (**I**), em que X^1 é bromo, cloro ou iodo, é feita reagir com álcool propargílico substituído ou não substituído na presença de uma base e de um catalisador de paládio. A reação é realizada a uma temperatura de 20 °C a 100 °C. De preferência, a temperatura é de cerca de 25 °C a cerca de 90 °C.

O álcool propargílico é não substituído ou é substituído com um grupo R^4 protetor de hidroxilo. O grupo protetor pode ser um dos muitos grupos protetores de hidroxilo que se encontram normalmente disponíveis. Grupos protetores de hidroxilo para R^4 típicos são, mas não lhes estando limitados, tetra-hidropiranilo, benzilo, trimetilsilílico, triisopropilsilílico, t-butildimetsilílico, t-butildifenilsilílico, formilo, acetilo, pivalilo, mesilo e tosilo. Uma análise aprofundada de grupos protetores e dos solventes nos quais são mais eficazes pode ser encontrada em T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Pelo menos um carbono do material de partida à base de quinolina é substituído com um halogeneto selecionado do grupo constituído por bromo, cloro e iodo, por exemplo, bromoquinolina, cloroquinolina e iodoquinolina. A

haloquinolina é substituída opcionalmente com substituintes alifáticos ou aromáticos, bem como com porções contendo azoto, incluindo, mas não lhes estando limitados, alquilo, alcossi, arilo e nitro.

O catalisador utilizado pode ser paládio de valência zero ou pode ser gerado *in situ*, tal como a paladiotrifenilfosfina, por métodos conhecidos na arte. Ver, por exemplo, Beller et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34(17), 1848. O catalisador de paládio pode ser selecionado do grupo constituído por acetato de paládio, tetraquis(trifenilfosfina)paládio e tris(dibenzildenoacetato)dipaládio.

O tratamento com acetato de paládio ou paládio suportado suportado em carvão ocorre facilmente na presença de um promotor, de preferência uma fosfina. Uma fosfina adequada é selecionada entre trifenilfosfina, bis(difenilfosfina)metano, bis(difenilfosfina)etano, bis(difenilfosfina)propano, 1,4-bis(difenilfosfina)butano, bis(difenilfosfina)pentano, tri(otolil)fosfina e assim por diante. A razão de catalisador de paládio para fosfina varia geralmente de 1:1 até cerca de 1:8.

Um halogeneto, tal como um halogeneto de cobre ou um catalisador de transferência de fase, por exemplo, um halogeneto de tetrabutilamónio ou hidrogenossulfato de tetrabutilamónio, pode ser usado com os catalisadores à base de paládio para promover a reação de acoplamento. Os halogenetos de cobre preferidos são o brometo de cobre e o iodeto de cobre. De preferência, o catalisador de transferência de fase é brometo de tetrabutilamónio.

As bases úteis para a invenção são bases orgânicas ou inorgânicas. Bases inorgânicas típicas incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amónio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de amónio ou uma sua mistura. Entre as bases orgânicas constam dimetilaminopiridina, piridina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, diisopropiletamina, trietilamina, piperidina, pirrolidina, pirrol, triisopropilamina ou uma sua mistura.

A reação pode ser realizada num solvente aprótico. Solventes apróticos típicos podem ser selecionados entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, N-metil-2-pirrolidona, triamida hexametilfosfórica, tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter metil-t-butílico, tolueno, heptano, acetonitrilo e acetato de etilo. Os solventes preferidos são acetonitrilo e *N,N*-dimetilformamida.

As condições de reação típicas estão descritas a seguir na Tabela 1.

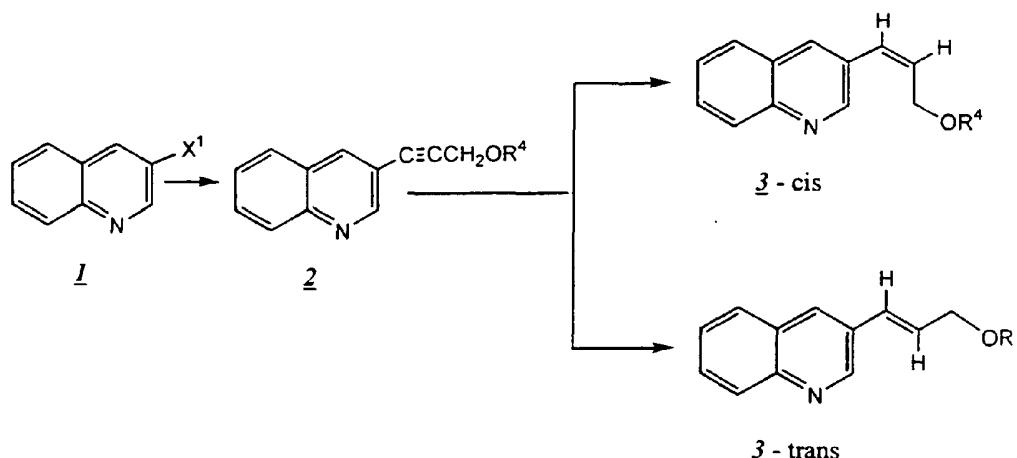
Tabela 1

Álcool	Amina	Catalisador/Promotor	Temp.	Solvente
Álcool propargílico	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	90 °C	CuI, Et ₃ N
	(iPr) ₂ NH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	75 °C	CuI, EtOAc
	piperidina, nBu ₄ NBr	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃	45 °C	CH ₃ CN
	K ₂ CO ₃ , CuBr	Pd a 10%/C, PPh ₃	75 °C	CH ₃ CN
	piperidina, nBu ₄ NBr	Pd a 5%/C, PPh ₃	50 °C	CH ₃ CN

As condições referidas na Tabela 1 são para fins ilustrativos.

O alcinol (2) obtido a partir da reação de acoplamento pode ser reduzido para se obter um alcenol (3). O alcinol (2) pode ser reduzido por semi-hidrogenação catalítica ou redução com um reagente do tipo hidreto de alumínio, que produzem respetivamente os isómeros *cis* e *trans* do alcenol intermediário, como ilustrado a seguir.

Esquema 2



No Esquema 2, o isómero *cis* (**3-cis**) do alcenol pode ser preparado por semi-hidrogenação catalítica com gás de hidrogénio, ou por hidrogenação por transferência catalítica com uma fonte de doadores de hidrogénio, tal como formato de amónio, ácido fórmico, formato de benziltrietylaminónio, hidrazina, ciclo-hexadieno e afins, ou uma sua mistura. Ambos os métodos utilizam um catalisador metálico, como paládio, platina ou níquel. Os catalisadores típicos para a semi-hidrogenação incluem, mas não lhes estando limitados, bis-diclorotrifenilfosfinapaládio(II), acetato de paládio, tetraquis(trifenilfosfina)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, paládio suportado em carvão, paládio em carbonato de cálcio, paládio em sulfato de bário, níquel-Raney e óxido de negro de platina.

Certos aditivos são adequados para a semi-hidrogenação catalítica e podem aumentar o rendimento em isómero *cis*. Um aditivo adequado é o 3,6-ditia-1,8-octanodiol, no entanto vários outros aditivos podem ser usados na hidrogenação.

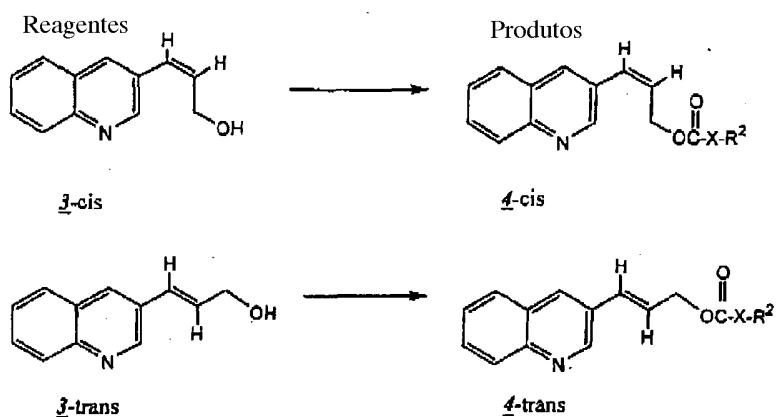
A reação entre alcinol e um reagente do tipo hidreto de alumínio dá origem ao isómero *trans* (**3-trans**). Normalmente, a reação é realizada entre -20 °C e 25 °C. Os reagentes do tipo hidreto de alumínio adequados para a reação são, por exemplo, hidreto de alumínio e lítio, hidreto de diisobutilalumínio ou Red-Al (hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio e sódio em tolueno). Entre cerca de 1 e cerca de 2 equivalentes molares de hidreto de alumínio reagem com 1 equivalente do material de partida de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol.

Um meio de reação adequado para a redução do reagente do tipo hidreto de alumínio é o tetra-hidrofuran anidro. A reação também pode ser realizada em solventes apróticos polares, tais como dimetoxietano ou éter metil-t-butílico e solventes apróticos não polares, tais como o tolueno.

Quando o grupo R⁴ do alcenol é um grupo protetor de hidroxilo, o composto é desprotegido antes da conversão do álcool a um fragmento carbonato ou carbamato. A desproteção do grupo de hidroxilo pode ser realizada em condições ácidas ou básicas, dependendo da natureza do grupo protetor, por métodos comuns conhecidos na arte. Um resumo dos procedimentos adequados para a desproteção do grupo de hidroxilo encontra-se em T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a ed., John Wiley & Son, Inc., 1991.

A conversão do alcenol (**3**) aos derivados de carbonato ou carbamato pode ser levada a cabo com uma grande variedade de reagentes. A mistura de produtos obtida mantém as proporções aproximadas de isómeros *cis* e *trans*, o que indica que a conversão conserva a orientação no centro regioquímico como a seguir se mostra.

Esquema 3



De acordo com o Esquema 3, um reagente de acilação é feito reagir com um alcenol substituído com quinolina (**3-cis** ou **3-trans**) obtido a partir da reação de redução para conversão do álcool a um desejado derivado de carbonato ou de carbamato da fórmula (I), cujos isómeros *cis* e *trans* correspondem aos compostos (**4-cis**) e (**4-trans**), onde X é -O- e R² é alquilo C₁-C₁₀, respectivamente. A reação é realizada num

solvente aprótico, às temperaturas entre cerca de -30 °C e 50 °C. A introdução de uma base orgânica ou inorgânica facilita a reação.

O reagente de acilação coloca o grupo da fórmula



na qual X e R² são como anteriormente definidos, no átomo de oxigénio da porção do hidroxilo. Os reagentes de acilação apropriados para preparar os derivados de carbonato são tipicamente halogenetos de acilo e anidridos de ácidos, que incluem dicarbonato de di-terc-butilo e dicarbonato de diisopropilo. Outros reagentes típicos são cloroformato de t-butilo, 2-(t-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetonitrilo, N-t-butoxicarboniloxissuccinimida e 1-(t-butoxicarbonilo)imidazol. Para preparar o carbonato preferido, t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, o intermediário de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, é preferencialmente tratado com dicarbonato de di-terc-butilo.

Os derivados do carbamato da fórmula (I) podem ser preparados pela reação do alcenol com um cloreto de carbamoílo adequado ou com o cloreto de ácido de um heterociclo de azoto aromático ou não aromático, na presença de base. Os reagentes de acilação típicos para preparar os compostos carbamatos são selecionados entre halogenetos de carbamoílo e derivados ácidos de heterociclos contendo azoto aromático e não aromático, incluindo cloreto de diciclo-hexilcarbamói, cloreto de difenilcarbamói, cloreto de diisopropilcarbamói, cloreto de ácido de morfolina, carbonildimidazol.

Os solventes apróticos são selecionados do grupo anterior. O solvente preferido é o tolueno. O diclorometano é igualmente adequado para a reação. A conversão do alcenol prossegue mais facilmente quando se adiciona à mistura reacional um reagente de transferência de fase, numa quantidade entre cerca de 0,01 e cerca de 0,05 molares equivalentes em relação ao material de partida de alcenol. Há uma grande variedade de reagentes de transferência de fase

adequados para a reação, incluindo halogenetos de tetrabutilamónio e hidrogenossulfato de tetrabutilamónio. O reagente de transferência de fase preferido é o hidrogenossulfato de tetrabutilamónio.

Em alternativa, o alcinol (2) é acoplado com o reagente de acilação para se obter um carbonato ou carbamato intermediário da fórmula $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$, na qual R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, que pode ser reduzido para se obter os compostos de carbonato ou carbamato de alcenilo da fórmula (I). O intermediário pode ser reduzido por semi-hidrogenação catalítica, para se obter o derivado da fórmula (I). De preferência, o intermediário é reduzido com paládio a 5% em carbonato de cálcio contaminado com chumbo (catalisador de Lindlar, Pd/CaCO₃/Pb) e gás de hidrogénio, que origina o isómero *cis* (*3-cis*). A porção de catalisador de Lindlar que reage com um equivalente do material de partida de alcinol é de cerca de 0,005 a cerca de 0,2 em peso/equivalentes em peso.

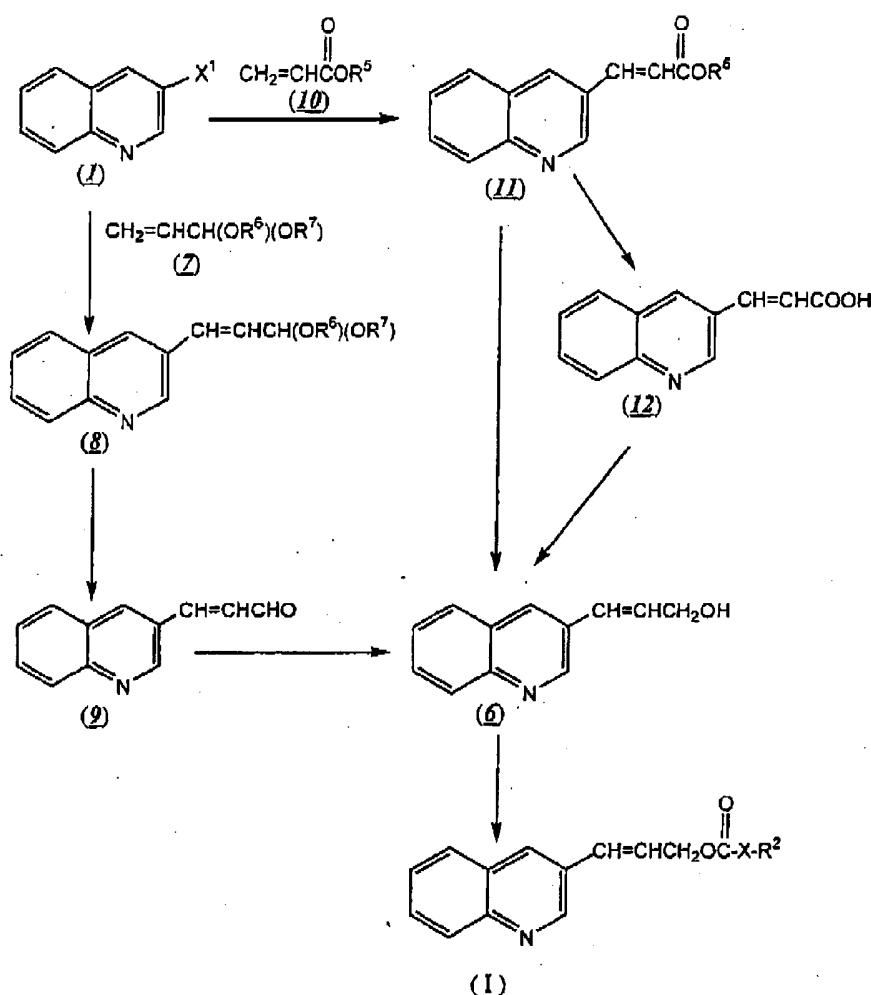
Um método alternativo para preparar o carbonato diz respeito ao tratamento de uma haloquinolina com álcool propargílico, um halogeneto de cobre, ou mais preferivelmente iodeto de cobre, e diclorobis-(trifenilfosfina)paládio(II) na presença de trietilamina num solvente aprótico. O alcinol obtido assim é reduzido por métodos de hidrogenação ou mediante a redução Red-Al, para se obter alcenol que pode ser acoplado com um agente de acilação para dar o derivado desejado.

Outro método preferido de preparar o alcinol envolve a reação de uma haloquinolina com álcool propargílico, brometo de tetrabutilamónio e acetato de paládio ou paládio suportado em carvão em combinação com uma fosfina. A reação é realizada na presença de uma amina secundária, como piperidina, ou acetonitrilo ou misturas de THF e água. A redução do alcinol com Red-Al é realizada com o solvente tetra-hidrofurano e o alcenol resultante é acoplado com um reagente de acilação, como dicarbonato de di-terc-butilo, na presença de base e hidrogenossulfato de tetrabutilamónio em diclorometano ou tolueno.

De preferência, o material de partida de haloquinolina é selecionado entre 3-bromoquinolina ou 3-iodoquinolina. A haloquinolina preferida é 3-bromoquinolina.

Outros métodos possíveis de preparação do alcenol que não fazem parte da invenção envolvem o uso de reagentes de acetal de acroleína ou éster vinílico conforme descrito no seguinte esquema comparativo.

Esquema 4 (comparativo)



Conforme ilustrado no Esquema 4, uma haloquinolina (1) é acoplada com um acetal de acroleína (7) da fórmula $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$, em que R^6 e R^7 são independentemente alquilo C₁ a C₆, através de uma reação catalisada por paládio e na presença de uma base. A reação é realizada a uma temperatura entre cerca de 90 °C e cerca de 110 °C, num solvente polar aprótico.

Catalisadores de paládio adequados ao acoplamento do álcool propargílico com a haloquinolina podem igualmente ser usados para a reação do material de partida com o acetal de acroleína. Entre os acetais de acroleína adequados ao acoplamento constam dimetilacetal de acroleína, dietilacetal de acroleína, diisopropilacetal de acroleína, n-dibutilacetal de acroleína, n-dipentilacetal de acroleína, etilmetylacetal de acroleína, isopropilmetylacetal de acroleína. A proporção de acetal de acroleína para haloquinolina varia geralmente entre cerca de 1:1 e cerca de 4:1

A fosfina é usada opcionalmente com o catalisador de acetato de paládio. As fosfinas adequadas são selecionadas do grupo descrito atrás em relação ao acoplamento do alcinol no Esquema 1. De preferência, a fosfina para o acoplamento do acetal de acroleína com a haloquinolina é tri(*o*-tolil) fosfina. A proporção de fosfina em relação ao catalisador de paládio varia geralmente entre cerca de 1:1 e cerca de 8:1.

A adição de um agente de transferência de fase, de preferência hidrogenossulfato de tetrabutilamónio, dá origem ao carbonato.

A base adequada para a reação pode ser orgânica ou inorgânica e é selecionada do grupo descrito atrás. A reação é realizada num solvente aprótico conforme descrito anteriormente.

O acetal de carboxialdeído (**8**), em que R⁶ e R⁷ são independentemente alquilo C₁ a C₆, obtido desta forma é em seguida tratado com um ácido para produzir a acroleína (**9**). O ácido é selecionado entre uma grande variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico de piridínio ou uma sua mistura.

Na etapa de redução da preparação da acroleína, podem utilizar-se agentes redutores mais moderados, tais como reagentes do complexo borano. A redução da acroleína com um reagente de complexo borano dá origem ao alcenol, que pode ser

convertido em derivados de carbonato ou carbamato da Fórmula (I) conforme descrito anteriormente. A redução é realizada à temperatura ambiente, num solvente aprótico selecionado do grupo descrito acima para o acoplamento do alcinol à haloquinolina. Reagentes típicos do complexo borano incluem os complexos borano-dimetilsulfureto, borano-tetra-hidrofurano, borano-piridina, borano-morfolina, borano-trimetilamina, borano-t-butilamina, borano-*N,N*-diisopropiletilamina, borano-dimetilamina, 4-(borano-dimetilamino)piridina, borano-4-etilmorfolina e borano-4-metilmorfolina. Entre cerca de 0,25 e cerca de 1 equivalente de complexo de borano reage com 1 equivalente de 3-(3-quinolil)acroleína. O reagente de complexo borano preferido é borano-t-butilamina.

De igual modo, são adequados para a reação reagentes redutores de boro-hidreto. Os reagentes redutores de boro-hidreto típicos são selecionados entre borano, sulfureto de borano-metilo, sulfureto de borano-metilo com aditivos como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou $\text{B}(\text{OMe})_3$, 9-borabiciclononano, boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio por si ou com aditivos como o AlCl_3 ou TiCl_4 , boro-hidreto de lítio e boro-hidreto de potássio.

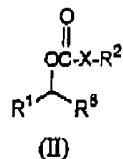
Reagentes redutores à base de hidreto de alumínio, por exemplo, alumínio-hidreto de diisobutilo e alumínio-hidreto de lítio, por si só ou com AlCl_3 , também são adequados para a redução.

A reação de acoplamento do paládio pode também ser realizada com um éster vinílico (**10**) da fórmula $\text{CH}_2=\text{CHC(O)OR}^5$, na qual R^5 é alquilo C₁ a C₆, na preparação do éster 3-(substituição com quinolilo)-2-propen-1-alquílico (**11**), no qual R^5 é alquilo C₁ a C₆. O tratamento de uma haloquinolina com um éster vinílico e acetato de paládio produz o éster sem necessidade de utilizar uma fosfina. A reação é realizada num solvente aprótico, na presença de base, com a adição de um reagente de transferência de fase, tal como brometo de tetrabutilamónio ou cloreto de tetrabutilamónio.

Ésteres vinílicos adequados para a reação incluem acrilato de metilo e acrilato de etilo.

O material de partida de alcenol para a reação de conversão é obtido de duas maneiras a partir do éster alquílico. A redução direta do éster alquílico com um reagente de hidreto de alumínio como descrito no Esquema 1 produz o álcool nas condições descritas anteriormente. O tratamento do éster alquílico (**11**) à temperatura ambiente, com cerca de 1 a cerca de 10 molares equivalentes de base para cada equivalente de éster alquílico, produz o ácido carboxílico (**12**), o qual pode ser reduzido ainda mais ao álcool em condições redutoras moderadas, com um reagente redutor de boro como um boro-hidreto ou um agente redutor do complexo borano.

Há diversos processos que produzem derivados secundários de carbonato e que não fazem parte da presente invenção. Os compostos da fórmula:

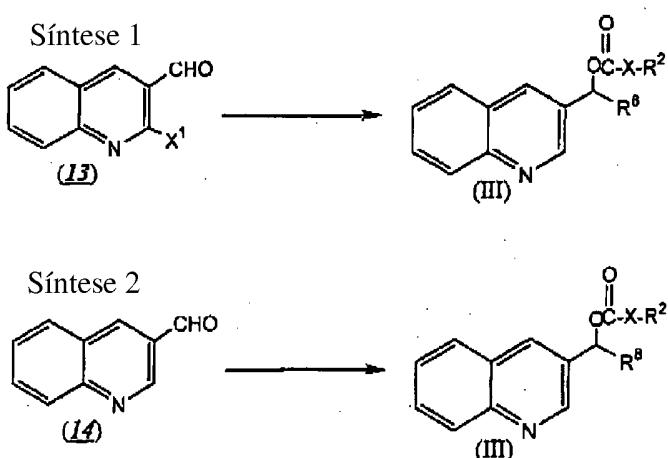


na qual R^1 é selecionado independentemente entre hidrogénio e quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais entre (i) alquilo, (ii) alcoxi, (iii) arilo, (iv) nitro e (v) halo; R^2 é alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; X é $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^3$, em que R^3 é hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou arilo, ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático; e R^3 é $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{11}$ ou $-\text{C}\equiv\text{CR}^{11}$, em que R^{11} é hidrogénio ou alquilo, não fazem parte da presente invenção e podem ser usados como intermediários na alquilação em o-6 de compostos de antibióticos macrólidos e cetólidos. A alquilação da posição $6-\text{o}$ de um derivado da eritromicina é realizada de forma semelhante à síntese com carbonato primário, conforme descrito no pedido US n.º 60/140 968.

Os derivados secundários de carbonato ou carbamato podem ser preparados mediante uma entre, pelo menos, duas sínteses. Num método, que não faz parte da presente invenção, o material de partida de 2-haloquinolina-3-carboxaldeído é tratado com um reagente organometálico e um agente de acilação para se obter um composto da fórmula desejada. Noutro método, que também não faz parte da presente invenção, um carboxaldeído de quinolina

reage com um reagente organometálico, seguido de tratamento com um composto organolítio. O composto é feito reagir com um reagente de acilação, para se obter os compostos da fórmula (III), como ilustrado a seguir.

Esquema 5 (comparativo)



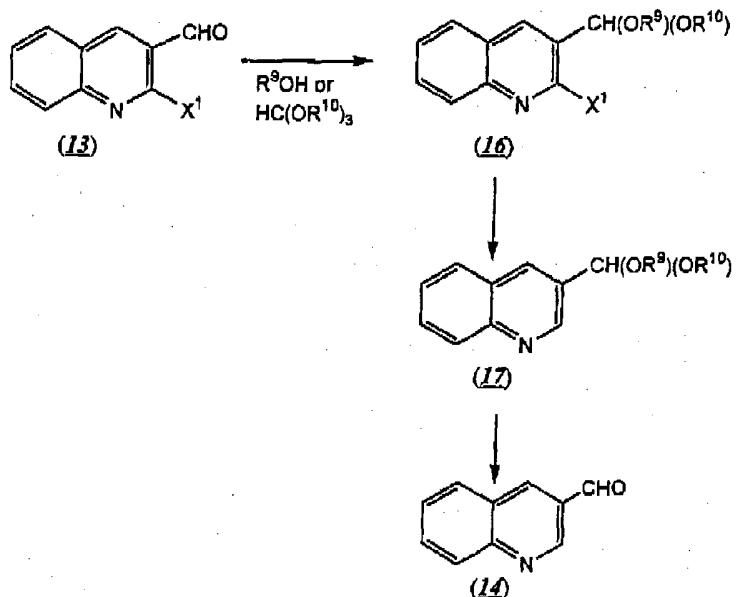
Um carboxialdeído de 2-halo-3-quinolina (**13**) é feito reagir com um reagente organometálico $R^8\text{-M}$ ou $R^8\text{-M-X}^1$, em que R^8 é como definido atrás, M representa um metal e X^1 é um halogeneto, e é tratado com um reagente de acilação para se obter um carbonato secundário protegido. De preferência, o carboxaldeído de haloquinolina é carboxaldeído de 2-iodo-3-quinolina. A reação com o reagente organometálico é realizada num solvente aprótico. Reagentes organometálicos típicos são brometo de vinilmagnésio e cloreto de vinilmagnésio. Um reagente de lítio adequado pode ser feito reagir com o produto assim obtido, seguido por um reagente de acilação adequado para produzir o carbonato secundário.

Reagentes organolítio adequados são reagentes de alquil-lítio. O reagente de alquil-lítio preferido é o n-butil-lítio.

A reação de um reagente organometálico com um carboxaldeído de quinoleína (**14**) e um reagente de acilação produz compostos da fórmula (III). O reagente preferido, quinolina-3-carboxaldeído, é um composto que se pode obter comercialmente. No entanto, é um material dispendioso (\$230/5 g, Aldrich, Milwaukee, WI, Estados Unidos). Novos processos para a preparação do material de partida proporcionam uma síntese mais eficiente e económica e podem ser usados na

preparação de um material de carboxaldeído de quinolina ou de acordo com um processo de preparação de carbonato substituído com quinolina, conforme ilustrado a seguir, que não faz parte da presente invenção.

Esquema 6 (comparativo)



O material de partida para a síntese de carboxaldeído (13), em que X¹ é um halogeneto, pode ser preparado através da formilação de um acetanilido de Vilsmeier-Haack, conforme descrito por Meth-Cohn, et al. em J.C.S. Perkin I, 1520-1530 (1981). O quinolina-2-halo-3-carboxaldeído é isolado e seco para se obter o material de partida ou, alternativamente, um reagente de álcool ou de ortoformato é adicionado diretamente à mistura reacional para se obter o acetal de quinolina-2-halo-3-carboxaldeído (16), em que R⁹ e R¹⁰ são independentemente alquilo C₁ a C₆.

Reagentes úteis para a reação são álcoois representados pela fórmula R⁹-OH ou ortoformatos representados pela fórmula HC(OR¹⁰)₃, em que R⁹ é alquilo C₁ a C₆ e R¹⁰ é alquilo C₁ a C₃. Um álcool adequado para a invenção é selecionado entre metanol, etanol, isopropanol, butanol, pentanol e hexanol ou uma sua mistura. São exemplos de ortoésteres úteis ortoformato de trimetilo, ortoformato de trietilo e ortoformato de triisopropilo. Pequenas quantidades de ácido orgânico ou inorgânico, tal como os ácidos normalmente selecionados entre

ácido acético, ácido fórmico, ácido p-toluenossulfónico, ácido clorídrico, ácido fosfórico e ácido sulfúrico, facilitam a conversão.

A remoção do grupo halogénio do acetal de quinolina-2-halo-3-carboxialdeído é realizada por tratamento com um catalisador metálico e hidrogénio na presença de uma base. Os catalisadores metálicos incluem compostos à base de paládio, organopaládio e platina. Exemplos de catalisadores metálicos apropriados são óxido de negro de paládio, paládio suportado em carvão, acetato de paládio, cloreto de paládio, complexos de paládio/triarilfosfina e óxido de negro de platina. Um resumo dos reagentes e condições adequados para reações de acoplamento catalisadas por metais pode ser encontrado em Heck et al., *J. Org. Chem.*, 1972 37, 2320.

A reação é realizada num solvente orgânico na presença de cerca de 1 a cerca de 6 molares equivalentes de base em relação ao material de partida de acetal de carboxaldeído. De preferência, utilizam-se cerca de 4 molares equivalentes de base. Os solventes normalmente utilizados são solventes orgânicos como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, metanol, etanol, isopropanol ou uma sua mistura. Bases orgânicas, como aminas, bem como bases inorgânicas são adequadas para a reação. As aminas úteis incluem aminas secundárias e terciárias, como dimetilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, dietilaminopiridina e piridina. As bases inorgânicas são selecionadas entre hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amónio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de amónio.

O carboxaldeído (**14**) é obtido a partir de acetal de carboxaldeído (**17**) por hidrólise com ácido levada a cabo num solvente orgânico ou inorgânico. Os ácidos são ácidos orgânicos e inorgânicos. Ácidos inorgânicos adequados incluem ácido sulfúrico, ácido clorídrico e assim por diante. Os solventes preferidos são solventes orgânicos, tais como metanol, etanol e isopropanol. De preferência, os ácidos fracos são o ácido fórmico e o ácido acético.

O carboxaldeído proporciona um material de partida adequado para a síntese de derivados secundários e primários

de carbonato. A adição de um reagente organometálico ao carboxaldeído origina um complexo intermediário, que é acoplado a um reagente de acilação, por exemplo dicarbonato de di-terc-butilo e dicarbonato de diisopropilo, para se obter um carbonato. Outros reagentes de acilação típicos foram descritos atrás. Derivados de carbamato da invenção podem ser preparados com cloretos de carbamoílo ou cloretos ácidos de heterociclos de azoto aromáticos ou não aromáticos.

Os reagentes organometálicos adequados são representados pelas fórmulas $R^8\text{-M}$ e $R^8\text{-M-X}^1$, em que R^8 é alcenilo $C_1\text{-}C_6$ ou alcinilo $C_1\text{-}C_6$ substituídos ou não substituídos com substituintes tais como da fórmula $-\text{CH=CH-}R^{11}$ e $-\text{C}\equiv\text{C-}R^{11}$, em que R^{11} é hidrogénio ou alquilo, M representa um metal e X^1 é um halogeneto. De preferência, o reagente organometálico usado é um organolítio ou um organomagnésio, tal como um reagente de Grignard. Os reagentes preferidos são selecionados a partir de reagentes das Fórmulas $R^8\text{-M}$ e $R^8\text{-M-X}^1$, em que M é lítio ou magnésio e X é bromo, cloro e iodo. Reagentes de Grignard comuns são conforme descrito em Y. H. Lai, *Synthesis* 1981, 104. Os reagentes organometálicos típicos são t-butil-lítio, dietilmagnésio, brometo de etinilmagnésio, cloreto de etinilmagnésio, brometo de vinilmagnésio, cloreto de vinilmagnésio.

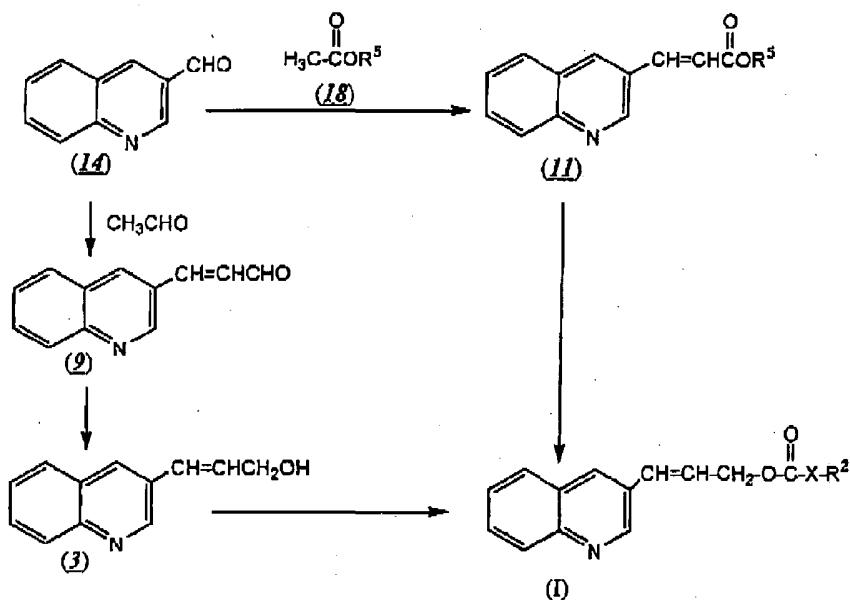
A reação é realizada num solvente aprótico selecionado do grupo atrás referido em relação à preparação do alcinol. A temperatura adequada à reação é de cerca de -10 °C a cerca de -15 °C.

Os compostos de quinolina alcino-1-substituídos da fórmula (II), na qual R^8 é $-\text{C}\equiv\text{C-}R^{11}$, podem ser opcionalmente reduzidos ao correspondente carbonato substituído com alcenilo através de uma reação de hidrogenação catalisada por paládio, utilizando gás de hidrogénio. O catalisador de paládio preferido para a redução do carbonato de quinolina alcino-1-substituído é o catalisador do Lindlar (paládio a 5% em carbonato de cálcio com chumbo, ou Pd/CaCO₃/Pb).

A reação é realizada num solvente orgânico polar selecionado do grupo constituído por tetra-hidrofurano, *N,N*-dimetilformamida e isopropanol.

O carboxialdeído (**14**) também pode sofrer condensação com um éster acetato (**18**), no qual R^5 é aquilo C₁ a C₆, com uma base orgânica ou inorgânica, para se obter um carbonato ou carbamato primários, como se descreve no Esquema 7 a seguir.

Esquema 7 (comparativo)



Um éster acetato adequado para a reação é representado pela fórmula $H_3C-C(O)(OR^5)$, (**18**) em que R^5 é alquilo C₁ a C₆ selecionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, t-butilo e assim por diante. De preferência, utiliza-se entre cerca de 0,5 equivalentes molares e cerca de 2 equivalentes molares de base em relação ao carboxialdeído. Entre os exemplos de bases para a reação constam t-butóxido de potássio, t-butóxido de sódio, hidreto de sódio, carbonato de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, hexametildissilazano de sódio, hexametildissilazano de lítio, diisopropilamida de lítio. O t-butóxido de potássio é a base preferida.

A condensação de acetaldeído com o carboxialdeído (**14**) produz o intermediário de acroleína (**9**), mediante a utilização de reagentes relativamente baratos. A condensação pode ser realizada com anidrido acético na presença de um ácido. A redução do produto assim obtido resulta no alcenol correspondente. O método preferido para reduzir o

intermediário de acroleína é redução com um reagente de boro-hidreto, tal como boro-hidreto de sódio.

Os processos descritos da invenção são especialmente úteis para preparar derivados de 3-(3-quinolil)-2-propenilo, que são compostos da fórmula (I) e possuem a estrutura preferida para a reação de alilação em O-6 de antibióticos macrólidos. Para se obter o t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, acopla-se, por exemplo, 3-bromoquinolina ao álcool propargílico e reduz-se por métodos de semi-hidrogenação catalítica para dar 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol. O 3-(3-quinolii)-2-propen-1-ol é então acoplado com um reagente de acilação capaz de colocar um grupo t-butilo no átomo de oxigénio do grupo hidroxilo terminal, preferivelmente dicarbonato de di-terc-butilo, para se obter t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

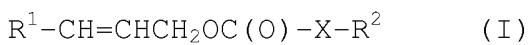
Num outro processo preferido, o 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol é acoplado com um reagente de acilação para se obter um derivado de carbonato ou carbamato, o qual pode ser hidrogenado para dar um composto da Fórmula (I). O reagente de acilação preferido é dicarbonato de di-terc-butilo.

Um processo alternativo para preparar os compostos da Fórmula (I) comprehende:

- (a) preparar um composto da fórmula $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$, na qual R^1 e R^2 são como anteriormente definidos; X é $-O-$ ou $-NR^3-$; e R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático; e
- (b) hidrogenar o composto obtido na etapa (a).

O processo alternativo permite preparar os derivados de carbonato e carbamato pelo acoplamento direto de um derivado de álcool propargílico com um reagente de acilação e hidrogenação da ligação alcino para se obter o composto desejado.

Noutro aspeto, a invenção refere-se a um composto da fórmula



na qual

X é -O- ou -NR³;

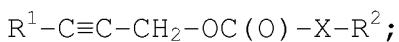
R¹ é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes selecionados entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro, e
- (v) halo;

R² é alquilo C₁-C₁₀; e

R³ é hidrogénio ou alquilo C₁-C₆; ou R² e R³ juntos formam um anel aromático ou não aromático.

A invenção também se refere a um composto intermediário, com a fórmula:



na qual R¹ é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes selecionados entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro, e
- (v) halo;

R² é alquilo C₁-C₁₀;

X é -O- ou -NR³;

e R³ é hidrogénio, alquilo C₁-C₆ ou arilo; ou R² e R³ juntos formam um anel aromático ou não aromático.

Os intermediários são preparados por processos anteriormente descritos e dão origem a compostos úteis para obter os desejados carbonatos e carbamatos da fórmula (I).

Os processos de invenção serão melhor compreendidos por referência ao seguinte Exemplo de Referência e Exemplos. O Exemplo de Referência e Exemplos são para ilustrar e elucidar a invenção.

EXEMPLOS**Exemplo de Referência 1**

O Exemplo de Referência a seguir ilustra um método para a preparação do composto quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído, o qual pode ser utilizado como material de partida na preparação de quinolina-3-carboxaldeído.

Exemplo de Referência 1: Quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído

A um balão de 1 L com três tubuladuras, equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura, funil gotejador de equalização de pressão e linha de azoto seco, adicionou-se dimetilformamida (54,1 g, 0,74 mole). O conteúdo foi resfriado para 0-5 °C num banho de gelo/sal/água. Oxicloreto de fósforo (317,5 g, 2,07 mole) foi adicionado lentamente à mistura, mantendo-se simultaneamente uma temperatura interna NMT de +10 °C. Isto requeria normalmente um período de adição de 30 min. A suspensão resultante foi misturada a 0-5 °C, durante 30 min. Acetanilido (40,0 g, mole 0,296) foi adicionado de uma só vez através do funil gotejador equalizador de pressão. O banho de arrefecimento foi removido e a mistura reacional foi aquecida a 75 °C. A reação foi monitorizada por cromatografia em camada fina (acetato de etilo/heptano 40:60). No fim da reação, a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e foi em seguida transferida para um funil gotejador. A mistura foi adicionada gota a gota a 1,5 L de água arrefecida até 0-5 °C num balão de 3 L com três tubuladuras equipado com agitador mecânico e resfriado num banho de gelo/sal/água. A suspensão amarela resultante foi agitada a 0-5 °C, durante 30 min e foi depois filtrada. O sólido foi filtrado e lavado com água até à neutralidade e foi seco ao ar. O sólido foi então seco numa estufa de vácuo a 40 °C, durante dois dias, obtendo-se 39,0 g de produto na forma de um sólido em pó amarelo claro.

Exemplos 1-8

Os exemplos 1-8 ilustram os métodos de preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, da Fórmula (I).

Exemplo 1**Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol****Etapa (1): Preparação de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol
(Esquema 1, Composto (2))**

A um balão seco de 2 L, com três tubuladuras, seco e previamente purgado com azoto adicionou-se 3-bromoquinolina (118,77 g, 570 mmole), álcool propargílico (71,9 g, mole 1,28, 2,25 equiv), trietilamina (1500 mL), iodeto de cobre (I) (3,62 g, 19 mmole, 0,033 equiv) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (6,67 g, 9,5 mmole). A mistura resultante foi mecanicamente agitada e aquecida sob refluxo durante 3 h. Após arrefecimento, a solução de trietilamina foi mecanicamente agitada e aquecida sob refluxo durante 3 h. Foi novamente arrefecida, filtrada e lavada com trietilamina (300 mL). O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se sólidos que foram suspensos em NaHCO₃ aquoso a 5% (600 mL), seguido de extração com acetato de etilo (1 x 600 mL). Os sólidos remanescentes após filtração foram tratados da mesma maneira. Os extratos de acetato de etilo combinados foram agitados com gel de sílica (15 g) e carvão descorante (3 g) antes de filtração através de um leito de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido castanho-amarelado que foi seco numa estufa de vácuo a 45 °C durante a noite. Obteve-se 92,14 g (88,3% de rendimento) de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol isolado. MS(CI): (M+H)⁺ a 184; ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ: 4,56 (s, 2H), 4,70 (s, largo, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

**Etapa (2A): Preparação de cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol
(Esquema 2, Composto (3-cis))**

A um balão de fundo redondo de 1 L com três tubuladuras adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (31,65 g, 173 mmole), etanol (550 mL) e paládio a 5% em carbonato de cálcio com chumbo (catalisador de Lindlar, 750 mg, 0,024 equiv). A atmosfera sobre a mistura heterogénea foi purgada com hidrogénio, após o que hidrogénio foi adicionado à reação através de um balão. O progresso da reação foi monitorizado

por TLC (acetato de etilo/heptano 1:1). No fim da reação (~16 h), a mistura foi purgada com azoto e filtrada sob vácuo através de um leito de celite. O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo (750 mL) e extraído com HCl 2N (2 X 750 mL). O produto de solução aquosa ácida foi ajustado a pH 9 com NaOH 2N e reextraído com acetato de isopropilo (2 X 700 mL). A fase orgânica foi então seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada, sob pressão, num óleo. O produto de óleo, 3-(3-quinolil)-2-propeno-1-ol, 29,5 g, 92,2%, que consistia numa mistura de alcenóis *cis* e *trans*, foi submetido a cromatografia *flash* (acetato de etilo/heptano 1:1) para separação do alcenol *cis* puro. Os alcenóis *cis* e *trans* foram isolados e analisados por RMN de ^1H . A constante de acoplamento J_{ab} determinada para o alcenol *cis* era de 11,67 Hz e para o alcenol *trans* era de 15,93 Hz.

Etapa (2B): Preparação de *trans*-3-(3-quinolil)-2-propeno-1-ol
(Esquema 2, Composto *trans* (3-trans))

A um balão de fundo redondo de 250 ml, com três tubulações e camisa, seco, adicionou-se hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio e sódio em tolueno (Red-Al, solução de 70% em peso em tolueno, 11,0 g, 38,1 mmole, 1,39 equiv) e THF anidro (20 mL). A esta solução pré-arrefecida (0-2 °C) e magneticamente agitada adicionou-se uma solução de THF (50 mL) do 3-(3-quinolil)-2-propeno-1-ol (5,0 g, 27,32 mmole) através do funil gotejador de equalização de pressão. A temperatura foi mantida abaixo de 15 °C. No fim da adição (20 min), a misturada foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante uma hora. A solução foi então resfriada para 0 °C e extinguida pela adição de ácido sulfúrico aquoso a 10% (20 mL), não deixando que a temperatura interna se elevasse acima de 15 °C. A mistura reacional bifásica foi lavada com acetato de etilo (3 X 100 mL). O pH da solução aquosa ácida produzida foi então ajustado a pH 9-10 com NH_4OH aquoso concentrado, seguido de reextração com acetato de etilo (2 X 125 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, obtendo-se 4,1 g, 81%, de 3-(3-quinolil)*trans*-2-propeno-1-ol por si só, na forma de um sólido.

Etapa (3): Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 1, Composto (I))

A um balão de fundo redondo com três tubuladuras de 500 mL equipado com um agitador mecânico suspenso adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (13,03 g, 70,43 mmole) na forma de uma mistura de isómeros *cis* e *trans* (81% *cis* e 19% *trans*), dicarbonato de di-terc-butilo (16,91 g, 77,48 mmole, 1,11 equiv), hidrogenossulfato de tetra-*n*-butilamónio (742 mg, 2,17 mmole) e cloreto de metileno (135 mL). A mistura resultante, sob agitação, foi resfriada até 0 a 5 °C, altura em que hidróxido de sódio aquoso a 25% (33,3 mL) foi adicionado ao longo de 45 min, não deixando a temperatura interna elevar-se acima de 20 °C. No fim da reação (1 a 4 h), conforme indicado por TLC (acetato de etilo/heptano 3:2), a mistura reacional foi diluída com cloreto de metileno (50 mL) e lavada com água (2 X 125 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo para dar t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, 18,35 g, 91,4%, sob a forma de óleo. Este material pode ser ainda mais purificado para remover impurezas de R₁ inferior por eluição através de um cartucho de gel de sílica com heptano/acetona/trietilamina (9:1:0.1). O eluente produzido foi concentrado sob pressão reduzida e seco por destilação azeotrópica com acetato de etilo. Este procedimento resultou em 17,50 g, 87,2%, de carbonato purificado na forma de um óleo incolor, conservando a proporção original de isómeros *cis* e *trans*.

Exemplo 2

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

A um balão seco de 1 L, de fundo redondo e com três tubuladuras, equipado com uma entrada de azoto e um agitador suspenso, adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (15,81 g, 86,39 mmole), dicarbonato de di-terc-butilo (22,48 g, 103 mmole, 1,19 equiv), hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamónio (0,86 g, 2,54 mmole, 0,029 equiv) e cloreto de metileno (300 mL). A suspensão resultante foi agitada mecanicamente enquanto

se adicionava uma solução aquosa de NaOH a 25% em peso (38 g), ao longo de 5 min. A mistura bifásica resultante foi agitada durante 4 h, após o que a reação foi dada como completa por HPLC e TLC. A mistura foi diluída com água (200 mL) e cloreto de metileno (100 mL). Após 10 min de agitação e repouso por 15 min, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (1 x 200 mL) e NaCl aquoso a 20% (1 X 200 mL). A fase orgânica foi então agitada com 15 g de sulfato de sódio, filtrada e, em seguida, concentrada num óleo sob pressão reduzida. O óleo residual foi adicionado a acetato de isopropilo/hexano (1:1, 100 mL) e passado através de um pequeno leito de gel de sílica (8 g). O leito foi lavado com o mesmo eluente (100 mL). Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida e secos rigorosamente numa estufa de vácuo, obtendo-se o t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, 24,50 g, 100%, na forma de um óleo amarelo-laranja claro.

Etapa 2: Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Composto (I))

A um balão de 250 mL com fundo redondo e três tubuladuras, adicionou-se t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (1,52 g, 5,37 mmole), isopropanol (30 mL) e paládio a 5% em carbonato de cálcio com chumbo (catalisador de Lindlar, 75 mg, 0,049 equiv). A suspensão foi agitada magneticamente (rapidamente) e a atmosfera sobre a solução foi purgada com hidrogénio. Um balão de gás hidrogénio foi então colocado sobre a mistura reacional sob agitação, e a agitação prosseguiu durante 16 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então filtrada através de um filtro de disco de 0,45 µ e foi lavada com 10 mL de isopropanol. Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo (1,55 g) foi adicionado a 9 mL de heptano/acetona (8:1) e eluído através de um leito de gel de sílica (1,5 g) com heptano/acetona/trietilamina 8:1:0,01. As frações desejadas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para se obter t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol: 1.1 g, 71,9%.

Exemplo 3

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparação de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol

A um balão de 1 L com fundo redondo e três tubuladuras adicionou-se 37,2 g brometo de tetra-n-butilamônio, 19,62 g de paládio suportado em carvão (5% carregado, 50% húmido) e 3,60 g de trifenilfosfina. O balão foi equipado com um condensador de refluxo, um termômetro, um funil de adição de equalização de pressão e um adaptador para entrada de azoto. Os sólidos foram desgaseificados por aplicação de vácuo ao balão e ventilação com azoto (processo repetido 3 vezes). Piperidina (69,0 g), acetonitrilo (132 g) e 3-bromoquinolina (48,0 g) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 50 °C. Álcool propargílico (22,8 g) foi adicionado gota a gota, ao longo de 15 min, sem se observar uma reação exotérmica considerável. A mistura reacional foi agitada a 50 °C até a reação estar completa como determinado por HPLC (cerca de 8 h).

No fim da reação, a mistura reacional foi filtrada a quente (para remover o catalisador) através de um cartucho de meia polegada do auxiliar de filtração Filtrol. Os sólidos recolhidos foram lavados com 50 mL de isopropanol. Os filtrados combinados foram adicionados lentamente e sob rápida agitação a 1,5 L de água desionizada destilada. No fim da adição, a mistura continuou por mais 10 min e o produto sólido foi recolhido por filtração. Os sólidos filtrados foram lavados duas vezes com 150 mL de água destilada desionizada e secos sob vácuo (purga de azoto, temperatura do forno abaixo de 50 °C) durante a noite, obtendo-se 41,85 g (99% de rendimento) de um sólido amarelo-acastanhado. Foi medida uma potência de 85% em relação a um padrão conhecido.

Etapa (2): Preparação de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

O 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol anterior foi reduzido a alcenol pelo método de hidrogenação (Exemplo 1, Etapa (2A)), ou pelo método Red-Al (Exemplo 2, Etapa (2B)).

Etapa (3): Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

O alcenol anterior foi convertido a t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol de acordo com o método descrito no Exemplo 1, Etapa (3).

Exemplo 4

Preparação de t-butilcarbonato de *cis*-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparação de *cis*-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

A um balão seco de 3 L e fundo redondo, com três tubuladuras e camisa, equipado com um termopar, adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (76 g, 415,3 mmole) (Exemplo 3, Etapa (1)), Pd a 5%/CaCO₃ (1,52 g) e 3,6-ditia-1,8-octanodiol (0,76 g). Etanol 3A (1125 mL) foi em seguida adicionado e a mistura resultante foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente (18 °C). A atmosfera sobre a mistura foi purgada com hidrogénio e removida. O processo de purga e evacuação foi repetido duas vezes. Balões de hidrogénio (0,32 psi) foram colocados por cima da mistura reacional e o progresso da redução foi acompanhado por HPLC. Após 25 h, a reação foi interrompida.

A mistura foi filtrada através de um leito de terra de diatomáceas e o balão e o bolo foram lavados com etanol 3A. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metilisobutilcetona (MIBK, 400 mL) e esta solução foi passada através de um cartucho de Filtrol (38 g). Utilizou-se MIBK (125 mL) para lavar o balão e o bolo até se obter um filtrado incolor. Os filtrados combinados foram concentrados para um volume de 200 mL e diluídos com MIBK (270 mL), altura em que se iniciou a cristalização do álcool *cis*-PQ. A solução de cristalização foi então lentamente tratada com heptana (270 mL), sob agitação, e posteriormente resfriada a 0 °C durante a noite. O produto foi lavado com uma solução fria de MIBK e heptana (3:4, 150 mL). O bolo húmido foi seco numa estufa de vácuo a 50 °C, durante 6 h, para se obter *cis*-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (50,0 g, 70,0% de rendimento, ajustado para a potência do material de partida). O grau de pureza conforme determinado por HPLC era de 98,9%.

Passo (2): Proteção do cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

O sólido *cis*-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (10,0 g, 54,1 mmole), dicarbonato de di-terc-butilo (17,6 g, 80,6 mmole, 1,5 equiv), tolueno (43 g) e hidrogenossulfato de tetra-*n*-butilamónio (0,68 g, 2,0 mmole) foram combinados e agitados (mecanicamente) num balão de fundo redondo com três tubuladuras. A esta mistura, sob agitação, adicionou-se lentamente uma solução aquosa de hidróxido de sódio (28 g de H₂O e 7,0 g de NaOH) ao longo de 10 min. A temperatura da mistura bifásica foi elevada de 18 °C para 31 °C ao longo de 1,5 h e deixou-se sob agitação durante a noite, à temperatura ambiente. A reação foi depois diluída com tolueno (33 mL) e água (19 mL). As camadas foram separadas (fase aquosa com pH 12) e a fase orgânica foi lavada consecutivamente com água (1 X 28 mL) e NaCl aquoso a 5% (1 X 28 mL). O pH das camadas aquosas era de 10 e 9, respetivamente. A fase orgânica foi então lavada com uma solução aquosa de cloreto de sódio (7 g NaCl, 28 g de H₂O) antes de concentração sob pressão reduzida num banho a uma temperatura de 50 °C. O óleo resultante foi lavado com heptano (2 X 100 g). O resíduo foi dissolvido em 55 mL de heptano para iniciar a cristalização. Este produto foi recolhido a -5 °C, lavado com heptano frio (10 mL) e seco sob vácuo à temperatura ambiente para se obter um sólido esbranquiçado (13,6 g, 88,3%). O grau de pureza conforme determinado por HPLC era de 98,7%.

Exemplo 5Preparação de t-butilcarbonato de *cis*-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

A um reator de 30 galões (113,5 L) adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (5000 g, 27,3 mole) (Exemplo 3, Etapa (1)), Pd a 5%/CaCO₃-Pb (100 g) e 3,6-ditia-1,8-octanoiol (50 g). O reator foi ventilado e purgado com azoto três vezes antes de se adicionar etanol anidro (75 L, 60 kg). A mistura resultante foi agitada a 2 psi de pressão de hidrogénio e a uma temperatura de camisa de 18 °C, durante 23 h. Terminada a reação, a pressão foi libertada e o reator foi ventilado e purgado com azoto três vezes antes de filtração. A mistura foi então filtrada através de um leito de celite. O reator foi esguichado com 20 kg (25 litros) de etanol, que também passou

através do filtro. Os filtrados combinados foram recolhidos num tambor tarado revestido com plástico e armazenados para processamento adicional.

A um reator de 50 galões (113,5 L) adicionou-se hidrogenossulfato de tetrabutilamónio (0,34 kg, 1,0 mole) e a solução de hidrogenação etanólica (27,3 mole). O etanol foi destilado sob vácuo, a uma temperatura NMT de camisa de 60 °C. O resíduo foi dissolvido em tolueno (25) e novamente concentrado sob pressão reduzida, a uma temperatura NMT de camisa de 65 °C. O resíduo foi novamente dissolvido em tolueno (18 kg) e analisado por CG quanto à presença de etanol. Adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (8,9 kg, 40,8 mole) e tolueno (18 kg) ao reator e a temperatura interna foi elevada para uma NMT de 30 °C. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio (3,4 kg de NaOH e 14 kg de água) foi depois adicionada lentamente à mistura reacional, mantendo-se uma temperatura interna NMT de 40 °C. Durante a reação, a suspensão bifásica foi completamente dissolvida, obtendo-se uma solução de cor âmbar claro. A reação foi deixada a prosseguir até ao fim, como determinado por HPLC.

A solução foi diluída com tolueno (16,4 kg) e água (9,4 kg). A camada orgânica foi separada e lavada com água (2 X 14 kg) e solução aquosa de cloreto de sódio a 25% (17,5 kg). A solução orgânica foi então filtrada através de um leito de celite. O filtrado de produto de tolueno foi destilado sob vácuo, a uma temperatura NMT de camisa de 65 °C. O tolueno (14 kg) foi adicionado de volta para dissolver o resíduo. A solução então foi drenada para um garrafão de polipropileno limpo e tarado, seguido de lavagem com tolueno. O rendimento geral das duas etapas foi de 92%.

Exemplo 6

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

A um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se o 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (1,92 g, 7,19 mmole) protegido por tetra-hidropiranilo, catalisador de Lindlar (77 mg) e etanol anidro (22 mL). A mistura que resultou foi magneticamente agitada sob atmosfera de gás hidrogénio (balão, 0,3 psi), durante 46 h. A reação foi controlada por HPLC e TLC e

terminou após conversão parcial ao produto (12% de produto, 88% de material de partida). A mistura foi filtrada para remover o catalisador e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 1,95 g de óleo. O 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol protegido por tetra-hidropiranilo foi desprotegido por métodos comuns e tratado de acordo com o método descrito no Exemplo 1, Etapa (1), para se obter o composto do título.

Exemplo 7 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Passo (1): Acoplamento de Heck entre 3-bromoquinolina e dietilacetal de acroleína (Esquema 4, Composto (9))

Uma mistura de 3-bromoquinolina (2 g, 9,6 mmole), dietilacetal de acroleína (1,5 g, 11,5 mmole), tri(otolil)fosfina (0,23 g, 0,76 mmole) e acetato de paládio (43 mg, 0,2 mmole) em trietilamina (6 ml) foi aquecida sob azoto, a 100 °C, durante 4 h. TLC mostrou que a reação estava completa. O produto bruto correspondia ao Composto (8) do Esquema 4. Após resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura foi extinguida com 15 ml de HCl diluído e o produto foi extraído com 10 ml de cloreto de metíleno. A camada orgânica foi lavada com 15 ml de água, filtrada para remover insolúveis e concentrada sob vácuo para dar um óleo castanho claro (1,35 g). Cromatografia em coluna (gel de sílica, acetato de etilo/hexano 20:80), originou 3-(3'-quinolil)acroleína (0,75 g, 42,6%) (Composto (9), Esquema 4) na forma de cristais de cor amarela clara. MS(M+H⁺)=184; RMN de H¹ (ppm): 6,93 (1H, dd), 7,6 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,8 (1H, m), 7,9 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,32 (1H, d), 9,12 (1H, d), 9,8 (1H, d).

Etapa (2): Redução de 3-(3'quinolilo)acroleína com borano-t-butilamina (Esquema 4, Composto (6))

Adicionou-se borano-t-butilamina (0,06 g, 0,7 mmole) a uma solução agitada de 3-(3'-quinolil)acroleína (0,32 g, 1,7 mmole) em tetra-hidrofurano, (10 ml), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 90 min, extinguida com 10 ml de água e extraída com acetato de etilo, 2 X 20 ml. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com

10 ml de água e concentradas para dar álcool 3-(3-quinolil)alílico (0,3 g).

Etapa (3): Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

O álcool 3-(3'-quinolil)alílico foi tratado de acordo com a Etapa (3) do Exemplo 1 para se obter o composto do título.

Exemplo 8 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparação de 3-(3-quinolil)-2-propenoato (Esquema 4, Composto (11))

3-Bromoquinolina (300 g, 1,44 mmole), acrilato de etilo (168 g, 1,68 mmole), acetato de paládio (II) (32,3 g, 144 mmole), brometo de tetrabutilamónio (478 g, 1,44 mole) e bicarbonato de sódio (483,9 g, 5,76 mole) foram combinados com 3 L de dimetilformamida (anidra) num balão de fundo redondo de 5 L, com agitador suspenso. A mistura reacional foi aquecida a 90 °C com manto de aquecimento. Após 30 min, não foi detetada 3-bromoquinolina por HPLC. A reação foi resfriada até à temperatura ambiente num banho de gelo, seguido da adição de 2,65 L de acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com 1500 mL de água. A camada aquosa foi extraída com 4 x 1 L de tolueno/acetato de etilo 1:1; as camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com 6 x 1 L de salmoura e evaporadas, obtendo-se 217,4 g (65% do produto desejado).

Passo (2): Preparação de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 4, Composto (6))

O 3-(3-quinolil)-2-propenoato (141 g, 0,621 moles) foi dissolvido em 2,0 L de cloreto de metíleno anidro, num balão de fundo redondo de 5 L com agitador suspenso, e resfriou-se a -57 °C num banho de isopropanol/gelo seco. Hidreto de diisobutilalumínio (1,55 L, 1,0 M em cloreto de metíleno) foi adicionado lentamente, mantendo-se a temperatura da mistura reacional abaixo de -40 °C. Após 30 min, o éster de partida tinha sido consumido. Durante o resfriamento com gelo seco/acetona, 434 mL de MeOH foi adicionado gota a gota e a

mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se à solução 2 L de tartarato de potássio e sódio a 10%, às porções, e a mistura foi agitada durante 1h à temperatura ambiente. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 2 L de uma solução aquosa de NaCl e seca em MgSO₄. Evaporação originou um sólido que foi recristalizado em acetato de etilo, obtendo-se 71 g (rendimento de 62%) de um sólido rosáceo.

Etapa (3): Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 4, Composto (I))

Álcool alílico (115,4 g, 623 mmole), dicarbonato de di-terc-butilo (163,2 g, 748 mmole) e hidrogenossulfato de tetrabutilamónio (6,35 g, 18,7 mmole) foram combinados em 721 mL de cloreto de metileno. Resfriou-se até 0-5 °C e adicionou-se hidróxido de sódio (92,7 g, 2,32 moles) em 293 mL de água. A reação foi agitada sob azoto e deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi repartida entre água e cloreto de metileno (310 mL de cada). A camada aquosa foi extraída com mais 200 mL de cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄, filtradas e evaporadas, obtendo-se 285,8 g de material bruto que foi purificado por cromatografia em gel de sílica com acetato de etilo/hexana 20/80 para dar 136,7 g (81%) de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

Exemplo 9 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

A um balão de 1 L, com fundo redondo e três tubuladuras, equipado com agitador mecânico, sonda de temperatura J-Kem, cânula de transferência e linha de azoto seco, adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propenoato (18,78 g, 88,07 mmole, 1,0 equiv) e 370 mL (19,7 mL/g) de cloreto de metileno seco. O conteúdo foi misturado para dissolução e foi depois resfriado para -50 °C ± 5 °C. Acrescentou-se lentamente uma solução de DIBAL em tolueno (99,82 g de solução a 25% em peso; 25,0 g de DIBAL ativo, 175,78 mmole, 2,00 equiv) ao longo de 2 h, e a temperatura foi mantida a uma NMT de -45 °C durante a adição. Colheu-se uma amostra para HPLC a t = 2 h, que revelou a reação estar completa.

A reação foi extinguida pela lenta adição de 19 mL de metanol, mantendo-se uma temperatura de NMT de -30 °C. Isto foi seguido pela adição de 200 mL de uma solução de tartarato de sódio e potássio a 15%, mantendo-se uma vez mais uma temperatura NMT de -30 °C durante a adição. A mistura reacional foi então aquecida de 0 °C e agitada a esta temperatura durante 1 hora. O banho de arrefecimento foi removido e a mistura reacional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, sob agitação, durante a noite. Na manhã seguinte, a fase aquosa foi removida e descartada. A fase orgânica foi lavada com 2 X 95 mL de água.

As fases orgânicas combinadas foram resfriadas até 0 a 5 °C, adicionou-se 25,0 g de anidrido de BOC (t-butiloxicarbonilo), seguido de 1,2 g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e 55 mL de hidróxido de sódio aquoso a 25%. O banho de arrefecimento foi removido e a mistura reacional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, sob agitação, durante a noite. HPLC a $t = 16,5$ h revelou 2,2% de material de partida remanescente. Adicionou-se mais 3,8 g de anidrido de BOC. Uma amostra a $t = 19,5$ h revelou 0,8% de material de partida remanescente. A reação foi considerada completa. A mistura reacional foi filtrada e a fase aquosa foi separada e descartada. A fase orgânica foi lavada com 2 X 95 mL de água, e, em seguida, filtrada através de um leito de 18,7 g de sílica de qualidade *flash*. O leito de sílica foi lavado com 1 X 100 mL de cloreto de metíleno fresco. O carbonato bruto foi concentrado por evaporação rotativa. Depois de remover o resultante óleo espesso castanho com 75 mL de heptano, o resíduo foi cristalizado em 95 mL de heptano. A suspensão resultante foi resfriada até 0 a 5 °C, mantida a um temperatura NLT durante 1 hora, diluída pela adição de mais 25 ml de heptano, e filtrada. O bolo húmido foi lavado com 25 mL de heptano frio fresco e, em seguida, seco num exsicador a vácuo durante a noite.

O material seco pesava 11,09 g (68,0% de rendimento). O grau de pureza por HPLC era de 98,3%.

Exemplo 10 (comparativo)**Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol**

A um balão de 1 L com fundo redondo e três tubuladuras, equipado com agitador mecânico, sonda de temperatura J-Kem, cânula de transferência e linha de azoto seco adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propenoato (18,78 g, 88,07 mmole, 1,0 equiv) e 280 mL (15 mL/g) de THF seco. O conteúdo foi misturado para dissolução e foi depois resfriado a $-50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução de DIBAL em tolueno (102,02 g de solução a 25% em peso; 25,5 g de DIBAL ativo, 179,3 mmole, 2,03 equiv) foi adicionada lentamente ao longo de 2 h e a temperatura foi mantida a uma NMT de $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante a adição. No fim da adição, a mistura reacional foi aquecida a $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Colheu-se uma amostra para HPLC a $t = 3\text{ h}$, que revelou a reação estar completa.

A reação foi extinguida pela lenta adição de 50 mL de água fria da torneira, mantendo-se uma temperatura de NMT de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional foi então aquecida de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitada a uma temperatura NLT durante 2 h. O banho de arrefecimento foi removido e a mistura reacional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, sob agitação, durante a noite.

Na manhã seguinte, a mistura reacional foi filtrada para remover os sais de alumínio precipitados. Os sais foram lavados com mais 2 X 100 mL de THF fresco. As fases orgânicas combinadas foram resfriadas até $0\text{ a }5\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se 20,0 g de anidrido de BOC, seguido por 1,1 g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e 55 mL de hidróxido de sódio aquoso a 25%. HPLC a $t = 4,74\text{ h}$ revelou 8,8% de material de partida remanescente. Acrescentou-se mais 6,0 g de anidrido de BOC e 10 mL de hidróxido de sódio aquoso a 25%. A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente durante a noite.

Na manhã seguinte, análise por HPLC revelou a presença de material de partida. Acrescentou-se mais anidrido de BOC (16,0 g) e foi necessária solução de hidróxido de sódio (20 mL) para levar a reação ao término ($t = 29,5\text{ h}$).

A mistura reacional bruta foi filtrada para remoção de sólidos e a fase orgânica remanescente foi lavada com 2 x 50

mL de água e 1 x 50 mL de salmoura. As fases aquosas foram em seguida reextraídas com 50 mL de tolueno. As fases orgânicas combinadas foram concentradas num óleo espesso. Depois de remover o óleo resultante espesso castanho com 75 mL de heptano, o resíduo foi cristalizado em 75 mL de heptano. A suspensão resultante foi resfriada até 0 a 5 ° C, mantida a uma temperatura NLT durante uma hora, diluída pela adição de mais 25 mL de heptano e filtrada. O bolo húmido foi lavado com 25 mL de heptano frio e fresco e seco num exsicador a vácuo durante a noite.

O material seco pesava 16,74 g (66,6% de rendimento). O grau de pureza por HPLC era de 98,9%.

Exemplo 11 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3'-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparação do ácido 3-(3'-quinolil)-2-propenoico (Esquema 4, Composto (12))

Adicionou-se 3-(3'-quinolil)-2-propenoato de metilo (25 g, 117 mmole) (Esquema 4, Composto (11); ver Exemplo 8, Etapa (1) da preparação) e metanol (125 mL) a um balão de fundo redondo com três tubuladuras e equipado com um agitador suspenso. Hidróxido de sódio (23,5 g, 588 mmole) foi dissolvido em água (50 mL) e adicionado à suspensão para se obter uma solução homogénea. A reação foi agitada durante 1-3 h antes de se adicionar mais água (250 mL). Ácido clorídrico concentrado foi em seguida adicionado às porções até a solução estar ligeiramente ácida (55-60 mL, 12 N). Isto conduziu à precipitação de um sólido branco. O sólido foi separado por filtração e lavado com água e metanol. O produto branco e cristalino foi seco numa estufa de vácuo à temperatura ambiente. Os rendimentos individuais variavam entre 20 g, 86% e 22,2 g, 95%.

Etapa (2): Preparação de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, Esquema 4, Composto (6))

Ácido 3-(3'-quinolil)-2-propenoico (2,5 g, 12,5 mmole) e tetra-hidrofurano (50 mL) foram adicionados a um balão de fundo redondo equipado com uma sonda de temperatura e um agitador

magnético. A suspensão foi resfriada até 0 °C e 4-metilmorfolina (1,93 g, 1,9 mmole) foi adicionada rapidamente, seguido pela lenta adição de isobutilcloroformato (1,93 g, 14 mmole) ao longo de 30 min, mantendo-se uma temperatura interna inferior a 5 °C. A mistura foi então agitada a 0 °C por mais 1 hora e, em seguida, foi filtrada para água (7,5 mL) resfriada a 0 °C. A solução amarela clara foi mantida a 0 °C e boro-hidreto de sódio (1 g, 26,5 mmole) foi adicionado às porções, ao longo de 45 min, para se manter uma temperatura inferior a 5 °C. Após a adição, a reação foi agitada por mais 1,5 h a 0 °C.

A reação foi extinguida pela lenta adição de HCl 3N (40 mL) a 0 °C. A solução resultante de cor vermelho-alaranjado foi extraída com acetato de etilo (50 mL) para remoção de algumas impurezas. A camada aquosa ácida, que continha o produto, foi neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com acetato de etilo (4 X 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio e filtrados através de um cartucho de gel de sílica para remover alguma da cor vermelha. O resultante líquido amarelo claro foi concentrado para dar o álcool bruto na forma de um óleo vermelho-alaranjado (1,87 g, 10,1 mmole, 81% de rendimento, grau de pureza por HPLC de 90%).

Etapa (3): Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

O 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol foi tratado de acordo com a Etapa (3) do Exemplo 1 para se obter o desejado carbonato de t-butilo.

Exemplos 12-16

Os exemplos 12-16 referem-se aos métodos de preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol .

Exemplo 12 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol via 2-iodo-3-quinolinacarboxaldeído (Esquema 5, Composto (II))

Etapa (1): Preparação de 2-iodo-3-quinolinacarboxaldeído (Esquema 5, Composto (13))

A um balão seco de fundo redondo com três tubuladuras e equipado com entrada de azoto, agitador suspenso e condensador de refluxo, adicionou-se 2-cloro-3-quinolinacarboxaldeído (20 g, 104 mmole) e CH₃CN (200 ml) seguido de iodeto de sódio (39 g, 260 mmole) e HCl concentrado (cat., 4 ml) e a solução foi aquecida sob refluxo durante 6 h. A mistura reacional foi evaporada até cerca de metade do volume, vertida em água (250 ml) e carbonato de sódio saturado (100 ml). O derivado de iodo que cristalizou foi filtrado e seco sob vácuo a 40 °C, durante 48 h. Rendimento = 21 g (71%).

Etapa (2): Preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

A uma solução de 2-iodo-3-quinolinacarboxialdeído (3 g, 10,6 mmole) em THF (25 ml), a -5 °C, adicionou-se brometo de vinilmagnésio (solução 1 M, 10,8 ml, 10,8 mmole). Agitou-se a esta temperatura até o material de partida desaparecer, ou seja, cerca de 1 hora. N-butil-lítio (8,5 ml, 2,5 ml solução, 21,2 mmole) foi adicionado e a solução foi agitada durante mais 25 min e, em seguida, foi extinguida com t-butanol (1,63 g, 22 mmole, sendo extinguido apenas o anião C-2). Em seguida, uma solução de dicarbonato de di-terc-butilo (2,54 g, 11,6 mmole) foi adicionada e a solução foi agitada durante 2 h a -5 °C. A reação foi então tratada com MTBE (60 ml) e uma solução de cloreto de amónio a 10% (25 ml). A camada orgânica foi lavada novamente com solução saturada de NaCl e concentrada num óleo de laranja, que cristalizou em repouso, durante a noite, a 0 °C. Foi utilizado como tal nos testes de alquilação. Rendimento = 2,8 g (92,7%).

Exemplo 13 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensação com cloreto de etinilmagnésio (Esquema 5, Composto (II))

Etapa (1): Condensação de quinolina-3-carboxaldeído com cloreto de etinilmagnésio (Esquema 5, Composto (II), onde R⁸ é -C≡CR¹¹ e R¹¹ é hidrogénio)

A uma suspensão agitada de quinolina-3-carboxaldeído (5 g, 31,8 mmole) em tetra-hidrofurano (15 ml) a -150 °C,

adicionou-se cloreto de etinilmagnésio (66,8 ml, 33,4 mmole, 0,5 M em THF) a uma temperatura de -10 °C a -15 °C. Formou-se uma solução límpida, que foi agitada a -15 °C durante 30 min. HPLC mostrou que a reação estava completa. Isto foi transferido através de uma cânula para uma solução agitada de dicarbonato de di-terc-butilo (7,84 g, 41,3 mmole) em tetra-hidrofuran (10 ml) a uma temperatura de -10 a 15 °C. A mistura foi aquecida até 10 °C numa hora. HPLC mostrou o desaparecimento completo do aduto de Grignard. A mistura reacional foi resfriada até -50 °C, diluída com 50 ml de éter metil-t-butílico e extinguida com uma solução de ácido cítrico (8 g) em água (45 g) a < 10 °C. Após 30 min de agitação, a camada orgânica foi lavada com 60 ml de bicarbonato de sódio saturado e 2 X 30 ml de água. A solução orgânica foi filtrada através de um leito com auxiliares de filtração e o filtrado foi concentrado sob vácuo, obtendo-se um óleo. O óleo foi seco azeotropicamente com 2 X 50 ml de acetato de etilo, obtendo-se o óleo bruto (10,4 g). Cromatografia em coluna (gel de sílica, acetato de etilo/hexana 30:70) originou a fração pura do produto desejado (8,65 g) na forma de um óleo amarelo claro muito viscoso. O rendimento foi de 96,1%. MS(m/z) 284(M+H)⁺, H¹ RMN (ppm, CDCl₃): 9,08 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapa (2): Preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 5, Composto (II), em que R⁸ é -CH=CHR¹¹ e R¹¹ é hidrogénio)

Uma solução de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (1,5 g, 5,3 mmole) em isopropanol (30 ml) foi desgaseificada e purgada duas vezes com azoto. Paládio a 5% em carbonato de cálcio com chumbo (catalisador de Lindlar (0,11 g, 0,05 mmole) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada mais duas vezes e um balão de hidrogénio foi colocado sobre o recipiente sob vigorosa agitação à temperatura ambiente, durante a noite. HPLC mostrou que a reação estava completa e o catalisador foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob vácuo, obtendo-se um óleo (1,57 g). O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, acetato de etilo/hexana 30:70), obtendo-se o produto puro (1,41 g). O rendimento foi de 93,3%. MS(m/z) 286(M+H)⁺, H¹ RMN (ppm,

CDCl_3): 8,94 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,05-6,18 (m, 2H), 5,30-5,45 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Exemplo 14 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensação com brometo de etinilmagnésio (Esquema 5, Composto (II))

A uma solução agitada de quinolina-3-carboxaldeído (5 g, 31,8 mmole) em tetra-hidrofuranô (15 ml) a -15 °C adicionou-se brometo de etinilmagnésio (66,8 ml, 0,5 M em THF) a uma temperatura de -10 °C a -15 °C. A reação foi dada por concluída após 50 min por HPLC. Esta solução foi transferida para uma solução agitada de dicarbonato de di-terc-butilo (7,84 g, 35,9 mmole) em THF (10 ml) a uma temperatura de -10 a -15 °C. Após a transferência, a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. A reação foi considerada concluída ao fim de 3 h por HPLC. A mistura foi resfriada novamente para -50 °C, diluída com 50 ml de éter metil-t-butílico e extinguida com uma solução de ácido cítrico (8 g) em água (45 ml) a < 10 °C. A camada orgânica foi lavada com 60 ml de bicarbonato de sódio saturado e 200 ml de água. Após filtração, a camada orgânica foi concentrada até à secura, seca azeotropicamente com 2 X 50 ml de acetato de etilo para dar um óleo castanho (9,5 g). Cromatografia em coluna (gel de sílica, acetato de etilo/hexana 30:70) originou o produto puro (8,45 g). O rendimento foi de 93,4%.

O produto obtido a partir desta reação é idêntico ao obtido com cloreto de etinilmagnésio. O produto pode ser reduzido para se obter t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol pelos métodos descritos no Exemplo 13, Etapa (2).

Exemplo 15 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensação com cloreto de vinilmagnésio (Esquema 5, Composto (II))

A uma solução agitada de quinolina-3-carboxaldeído (3 g, 19,1 mmole) em tetra-hidrofuranô (15 ml), a -10 °C, adicionou-se uma solução de cloreto de vinilmagnésio em THF (11,3 ml,

15% em peso, $d = 0,975 \text{ g/mL}$), a uma temperatura de -5 °C a 10 °C. No final da adição, HPLC mostrou que a reação estava completa. Esta solução castanha foi transferida através de uma cânula para uma solução agitada de dicarbonato de di-terc-butílico (4,4 g, 22,9 mmole) em THF (10 ml), a uma temperatura de -10 °C a -15 °C. Após a transferência, a reação foi aquecida a 0-5 °C durante 1 hora. A mistura foi resfriada novamente para -10 °C, diluída em 60 ml de éter metil-t-butílico e extinguida com uma solução de ácido cítrico (4,8 g, 22,9 mmole) em água (27 ml) a <5 °C. Após 5 h de agitação, a camada orgânica foi separada e lavada com 30 ml de bicarbonato de sódio a 7%, 2 X 30 ml de água, filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo num óleo castanho claro (5,5 g). Cromatografia em coluna (gel de sílica, acetato de etilo/hexana 20:80) do produto bruto originou o carbonato puro (4,3 g). O rendimento foi de 79,0%.

Os dados espectrais deste material eram consistentes com os obtidos por redução com carbonato de etinílico.

Exemplo 16 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensação com brometo de vinilmagnésio (Esquema 5, Composto (II))

Uma solução de quinolina-3-carboxaldeído (2 g, 12,7 mmole) em THF (10 ml) foi resfriada a -20 °C e brometo de vinilmagnésio 1 M (12,7 ml, 12,7 mmole) foi adicionado a uma temperatura de -15 °C a -20 °C. No final da adição, a reação estava completa. Esta solução castanha foi transferida para uma solução de dicarbonato de di-terc-butílico (3,6 g, 16,5 mmole) em THF (10 ml) a -30 °C. A solução foi gradualmente aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura foi resfriada novamente para -50 °C e extinguida com uma solução de ácido cítrico (3,2 g) em 18 g de água, a uma temperatura de -5 °C a 5 °C. Após uma hora de agitação, a camada orgânica foi lavada com 20 ml de bicarbonato de sódio a 7% e 2 X 20 ml de água. A camada orgânica foi concentrada até à secura e cromatografia em coluna de gel de sílica gel resultou no produto puro (2,1 g). O rendimento foi de 57,9%.

Exemplos 17-20

Os exemplos 17-20 ilustram os métodos de preparação de quinolina-3-carboxaldeído, a qual pode ser usada como intermediário na síntese de compostos de carbonato ou carbamato das Fórmulas Gerais (I), (II) ou (III). O composto de quinolina-3-carboxaldeído preparado é tratado de acordo com a síntese descrita nos Esquemas 5 e 7, conforme detalhado pela descrição e Exemplos incluídos, para se obter os desejados compostos de carbonato ou carbamato.

Exemplo 17 (comparativo)

Preparação de quinolina-3-carboxaldeído

Etapa 1: Preparação de dimetilacetal de 2-cloro-quinolina-3-carboxaldeído (Esquema 6, Composto (16))

A um balão de 250 mL com fundo redondo e três tubuladuras, equipado com agitador mecânico, controlador de temperatura, manta de aquecimento, condensador de refluxo e linha de azoto seco, adicionou-se quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído (11,7 g, 61,06 mmole) e 120 mL de metanol. A reação foi aquecida sob refluxo durante uma hora e foi monitorizada por cromatografia em camada fina (acetato de etilo/heptano 40:60), que mostrou conversão completa ao acetal após uma hora. A solução produzida foi usada diretamente na desalogenação na Etapa 2.

Etapa 2: Preparação de dimetilacetal de quinolina-3-carboxaldeído (Esquema 6, Composto (17))

Uma solução de dimetilacetal de 2-cloro-quinolina-3-carboxaldeído foi adicionada a um segundo recipiente contendo 0,7 g de Pd a 10% suportado em carvão (50% húmido) e carbonato de potássio (12,5 g, 90,44 mmole). O vaso reacional foi evacuado e cheio com gás de hidrogénio (3x) a 1 atmosfera. Terminada a reação, o catalisador foi removido por filtração e lavado com metanol. O solvente foi removido por evaporação rotativa. O resíduo oleoso foi dissolvido em 120 mL de acetato de isopropilo e lavado 3 vezes com 60 mL de água. A fase orgânica foi então concentrada num óleo por evaporação rotativa para se obter o produto na forma de óleo (12,4 g,

100%). MS: M/Z 204 (M+H⁺); ¹H RMN (CDCl₃, δ) 3,40 (s, 6H), 5,65 (laro s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,99 (d, 1H).

Etapa 3: Preparação de quinolina-3-carboxaldeído (Composto (15))

A um balão de 250 mL com fundo redondo e três tubuladuras, equipado com agitação magnética, controlador de temperatura, manta de aquecimento, condensador de refluxo e linha de azoto seco, adicionou-se 4,5 g de acetal bruto, 30 mL de isopropanol e 22 mL de ácido fórmico a 88%. Esta mistura foi aquecida sob refluxo e monitorizada por cromatografia em camada fina (acetato de etilo/heptano 40:60). No fim da reação, a mistura foi concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi repartido entre porções de 50 mL de acetato de etilo e bicarbonato de sódio a 5%. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica foi lavada 1 x 50 mL com água. A fase orgânica foi então concentrada num óleo por evaporação rotativa. O produto bruto foi dissolvido em heptano quente, filtrado através de Celite para remover uma pequena quantidade de resíduo oleoso e concentrado num sólido amarelo claro sólido por evaporação rotativa (86%). MS: M/Z 158 (M+H⁺); ¹H RMN (CDCl₃, δ) 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,0 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,48 (d, 1H), 10,26 (s, 1H).

Exemplo 18 (comparativo)
Preparação de quinolina-3-carboxaldeído

Etapa (1): Dimetilacetal de quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído (Esquema 6, Composto (16))

Borbulhou-se gás de ácido clorídrico (1,7 g, 46,6 mmole) numa solução agitada de quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído (5 g, 26 mmole) em metanol (150 ml), à temperatura ambiente. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 25 min e a reação foi considerada completa por HPLC. NaHCO₃ (4,7 g, 56 mmole) foi adicionado ao balão de reação às porções e agitou-se por mais 10 min. O sólido precipitado foi filtrado, o filtrado foi concentrado no evaporador rotativo num óleo. O óleo foi dissolvido novamente, em acetato de etilo (75 ml), lavado com água (30 ml) e concentrado para dar o produto na

forma de um óleo (6,2 g, 100%). MS: M/Z 238 (M+H⁺); ¹H RMN (CDCl₃, δ) 3,45 (s, 6H), 5,72 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H); ¹³C RMN (δ) 54, 100,4, 126,8, 127,3, 128,1, 128,2, 129,2, 130,0, 137,2, 147,4, 149,3

Etapa (2): Preparação de quinolina-3-carboxaldeído

O dimetilacetal de quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído anterior foi tratado de acordo com as etapas (2) e (3) do Exemplo 17 para se obter quinolina-3-carboxaldeído.

Exemplo 19 (comparativo)

Preparação de quinolina-3-carboxaldeído

Etapa (1): Preparação de dimetilacetal de quinolina-3-carboxaldeído (Esquema 6, Composto (16))

Uma mistura de acetal de quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído (0,8 g, 3,4 mmole), trietilamina (0,69 g, 6,8 mmole) e paládio a 10% suportado em carvão (0,05 g, 50% húmido) em metanol (15 ml) foi purgada com azoto e evacuada. Um balão de hidrogénio foi colocado sobre o balão de reação e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 15 h. HPLC não mostrou qualquer material de partida remanescente. A mistura resultante foi desgaseificada e purgada 2 vezes com azoto. O catalisador foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado e a água de lavagem foram combinados e concentrados num óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo (25 ml), e lavado com água (20 ml). A camada de acetato de etilo foi concentrada num óleo, que foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexana 30:70), obtendo-se dimetilacetal quinolina-3-carboxaldeído puro (0,55 g, 80,4%).

Etapa (2): Preparação de quinolina-3-carboxaldeído

O dimetilacetal de quinolina-3-carboxaldeído anterior foi tratado de acordo com a Etapa (3) do Exemplo 8, obtendo-se quinolina-3-carboxaldeído.

Exemplo 20 (comparativo)Preparação de quinolina-3-carboxaldeídoEtapa (1): Preparação de dimetilacetal de quinolina-3-carboxaldeído (Esquema 6, Composto (16))

Dissolveu-se quinolina-2-cloro-3-carboxaldeído (1,0 g, 5,2 mmole) em metanol (20 ml) e refluxou-se durante 1,5 h. A esta solução adicionou-se paládio a 10% suportado em carvão (100 mg) e formato de amónio (1,65 g, 26 mmole) e refluxou-se durante 2 h, obtendo-se dimetilacetal de quinolina-3-carboxaldeído (> 99%).

Etapa (2): Preparação de quinolina-3-carboxaldeído

O dimetilacetal de quinolina-3-carboxaldeído anterior foi tratado de acordo com a Etapa (3) do Exemplo 8, obtendo-se quinolina-3-carboxaldeído.

Exemplos 21-22

Os exemplos 21-22 ilustram os métodos para a preparação de derivados da Fórmula (I) de quinolina-3-carboxaldeído.

Exemplo 21 (comparativo)Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol via condensação de quinolina-3-carboxaldeído com acetato de etilo (Esquema 7, Composto (II))Etapa (1): Condensação de quinolina-3-carboxaldeído com acetato de etilo

A um balão de 50 mL com fundo redondo e três tubuladuras, equipado com agitação magnética e uma linha de azoto seco adicionou-se 1,1 g (7,0 mmole = 1,0 equiv) de quinolina-3-carboxaldeído e 11,0 mL de acetato de etilo. A mistura foi agitada para dissolução e a solução resultante foi resfriada a 0-5 °C num banho de gelo e água.

A esta solução acrescentou-se 1,03 g (8,4 mmole = 1,2 equiv) de t-butóxido de potássio de uma só vez e a agitação continuou a 0-5 °C. TLC a t = 2 h revelou que a reação estava

completa. Ácido acético (506 mg = 8,4 mmole = 1,2 equiv) foi então adicionado para neutralizar a base. Esta mistura foi então lavada com solução de bicarbonato de sódio a 5%, até a fase aquosa permanecer básica. A mistura foi diluída com acetato de etilo conforme necessário para auxiliar a lavagem. A fase orgânica foi então concentrada por evaporação rotativa, obtendo-se 1,1 g do produto bruto. O material bruto pode ser recristalizado em acetato de etilo a 10%/heptano.

Etapa (2): Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

O 3-(3-quinolil)-2-propenoato de etilo foi tratado de acordo com as etapas (1) a (3) do Exemplo 7 para se obter t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

Exemplo 22 (comparativo)

Preparação de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensação de quinolina-3-carboxaldeído

Etapa (1): Preparação de 3-(3-quinolil)propenal (Esquema 7, Composto (9))

A um balão de 500 mL com fundo redondo e três tubuladuras, equipado com agitador mecânico, funil gotejador e banho-maria adicionou-se 30,9 g (0,2 mole) de quinolina-3-carboxaldeído e acetaldeído (50 mL). A mistura foi resfriada a -10 °C e uma solução de hidróxido de sódio (500 mg) em metanol (8 mL) foi adicionada gota a gota, mantendo-se a temperatura abaixo de 10 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min. Anidrido acético (50 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 70 °C (o acetato de metilo formado na reação foi removido). Após 1 hora, a mistura foi resfriada a 30 °C e 100 mL de HCl 3N foi adicionado (50 mL de HCl concentrado em 100 mL de água). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 45 min e neutralizada com uma solução de carbonato de sódio a 10%. (A camada orgânica, contendo o produto, foi analisada por TLC, sistema de acetato de isopropilo, visualização com UV de ondas curtas). No final da reação, a mistura foi resfriada para <30 °C, diluída com 200 mL de água e lavada com 2 X 150 mL de acetato de isopropilo. À fase aquosa adicionou-se acetato de isopropilo (500 mL) e o pH foi ajustado a >8 por neutralização

com carbonato de sódio. A camada orgânica foi separada e concentrada para um pequeno volume, até o produto começar a cristalizar. A mistura foi agitada durante 30 min, filtrada e seca, obtendo-se 18,5 g de produto na forma de um sólido amarelo claro. Procedeu-se a uma segunda colheita (5,4 g) por concentração das águas-mãe e filtração do produto sólido, seguido por lavagem com MTBE (25 mL). O rendimento total foi de 23,9 g (66%). RMN do produto foi consistente com a estrutura proposta.

Etapa (2): Preparação de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 7, Composto (3))

Uma mistura de 3-(3-quinolil)propenal (10 g, 54,6 mmole) em metanol (50 mL) foi resfriada até 0 °C e a esta mistura adicionou-se boro-hidreto de sódio (1,03 g, 27 mmole) em pequenas porções, mantendo-se a temperatura abaixo de 10 °C. No fim da adição, a mistura foi agitada a 23 °C durante 90 min, até a reação estar completa como monitorizado por TLC (acetato de isopropilo, visualização com UV). À mistura adicionou-se solução saturada de cloreto de amónio (20 mL) e a mistura foi agitada durante uma hora. A mistura foi então concentrada sob vácuo, a 45 °C, para remover o metanol. O produto foi extraído com acetato de isopropilo (150 mL) e o solvente foi evaporado sob vácuo até à secura. O produto foi tratado com MTBE (40 mL), filtrado, lavado com MTBE (10 mL) e seco, obtendo-se 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (6,6 g, 65,4%) na forma de um sólido amarelo claro. A RMN do produto era consistente com a estrutura proposta.

Exemplos 23-27

Os exemplos 23-27 referem-se a métodos para preparar derivados de carbamato da fórmula geral (I). Os derivados de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol podem ser usados para se obter os derivados de carbamato de propenilo da fórmula geral.

Exemplo 23

Preparação de diciclo-hexilcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Composto (I))

A um balão seco de fundo redondo e com três tubuladuras, equipado com entrada de azoto e agitador suspenso, adicionou-

se 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (1 g, 5,4 mmole) em THF (10 ml) e a solução foi resfriada até 0 °C. t-Butóxido de potássio (0,67 g, 5,9 mmole) foi adicionado, seguido de cloreto de diciclo-hexilcarbamolio (1,32 g, 5,4 mmole). A mistura foi agitada durante 2 h a 0 °C e, em seguida, foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante um período de 6 h, altura em que a reação foi determinada como concluída. A mistura reacional foi tratada com MTBE (50 ml) e NH₄Cl a 10% (25 ml) e as camadas orgânicas foram concentradas num óleo. A pureza relativamente ao padrão era de 94% e foi assim utilizado. Rendimento = 2 g (95%).

Exemplo 24

Preparação de difenilcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Composto (I))

A um balão seco de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com entrada de azoto e agitador suspenso, adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (5 g, 27 mmole) em THF (50 ml) e a solução foi resfriada até 0 °C. t-Butóxido de potássio (3,6 g, 32 mmole) foi adicionado, seguido de cloreto de difenilcarbamolio (6,9 g, 29,7 mmole). A mistura foi agitada durante 2 h a 0 °C e, em seguida, foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante um período de 6 h, altura em que a reação foi determinada como concluída. A mistura reacional foi tratada com MTBE (100 ml) e NH₄Cl a 10% (50 ml) e concentrada para ¼ do volume. Heptano (75 ml) foi adicionado, e o produto foi cristalizado. O rendimento foi de 8,3 g (80%).

Exemplo 25

Preparação de diisopropilcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Composto (I))

A um balão seco de fundo redondo e com três tubuladuras, equipado com entrada de azoto e agitador suspenso, adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (2 g, 10,8 mmole) (Esquema 1, Composto (3)) em THF (20 ml) e a solução foi resfriada até 0 °C. t-Butóxido de potássio (1,34 g, 11,9 mmole) foi adicionado, seguido de cloreto diisopropilcarbamolio (1,65 g, 11,9 mmole). A mistura foi agitada durante 2 h a 0 °C e foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante 6 h, altura em que a reação foi determinada como concluída. A mistura reacional foi

tratada com MTBE (50 ml) e NH₄Cl a 10% (25 ml) e concentrada num óleo laranja. O rendimento foi de 3,3 g (100%).

Exemplo 26

Preparação de morfolinacarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Composto (I))

A um balão seco de fundo redondo e com três tubuladuras, equipado com entrada de azoto e agitador suspenso, adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (2 g, 10,8 mmole) (Esquema 1, Composto (3)) em THF (20 ml) e a solução foi resfriada até 0 °C. t-Butóxido de potássio (1,34 g, 11,9 mmole) foi adicionado, seguido de cloreto de ácido de morfolina (1,95 g, 13 mmole). A mistura foi agitada durante 2 h a 0 °C e foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante 6 h, altura em que a reação foi determinada como concluída. A mistura reacional foi tratada com MTBE (50 ml) e NH₄Cl a 10% (25 ml), concentrada num óleo laranja e purificada por cromatografia em coluna com eluente de heptano e acetato de etilo. Obteve-se um total de 1,4 g como fração pura (100%). O rendimento foi de 1,4 g (44%).

Exemplo 27 (comparativo)

Preparação de imidazolcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 1, Composto (I))

A um balão seco de fundo redondo e com três tubuladuras, equipado com entrada de azoto e agitador suspenso, adicionou-se 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (5 g, 27 mmole) (Esquema 1, Composto (3)) em CH₂Cl₂ (50 ml) e carbonildiimidazol (4,82 g, 29,7 mmole) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 8 h. A mistura reacional foi extinguida com NH₄Cl a 10% (25 ml) e concentrada para $\frac{1}{4}$ do volume. Heptano (50 ml) foi adicionado e o produto cristalizou. O rendimento foi de 7,2 g (95,5%).

Exemplo 28

O Exemplo 28 ilustra um método de preparação de um composto de carbonato de alilo da fórmula geral (I).

Exemplo 28 (comparativo)**Preparação de t-butilcarbonato de alilo**

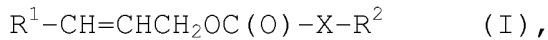
A um balão de 3 L de fundo redondo e com três tubuladuras, equipado com agitação mecânica, um adaptador de entrada de azoto e um funil de adição de equalização de pressão, adicionou-se álcool alílico (149,5 g, 2,57 mole), di-terc-dicarbonato de butilo (510 g, 2,34 mole) e CH₂Cl₂ (1200 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Uma solução aquosa a 0 °C de NaOH a 30% (1000 mL, 7,5 mole, 3,2 equiv) foi adicionada sob rápida agitação à solução, gota a gota, de forma a manter a temperatura interna inferior a 20 °C (cerca de 1 hora). A mistura reacional foi agitada a 20 °C durante 2 h antes do tratamento.

A mistura reacional bruta foi repartida entre 1 L de água e 500 mL de CH₂Cl₂. A camada orgânica foi separada, lavada com 1 L de água e 1 L de solução de NaCl saturada, seca em MgSO₄, filtrada e reduzida até à secura sob vácuo, obtendo-se cerca de 300 g de um óleo amarelo. O produto bruto foi purificado por destilação fracionada, ponto de ebulação de 96 °C a 70 mmHg, obtendo-se 250,3 g (68%) de produto na forma de um óleo incolor. O produto tinha um ponto de ebulação de 96 °C a 70 mmHg. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): d 5,95 (m, 1H), 5,3 (quartetos aparentes de quartetos, 2H), 4,55 (dupletos aparentes de tripletos, 2H), 1,49 (s, 9H), ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): d 153,1, 131,9, 118,3, 81,9, 67,4, 27,6, MS (NH₃, CI): 176 (M+NH₄)⁺. Calculado analiticamente para C₈H₁₄O₃: C, 60,73; H, 8,92. Determinado: C, 60,95; H, 8,96.

Lisboa, 2012-07-13

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de um composto da fórmula



na qual R^1 é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro, e
- (v) halogénio;

R^2 é alquilo C_1-C_{10} ;

X é $-O-$ ou $-NR^3$; e

R^3 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou arilo, ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático, que comprehende as etapas de:

- (a) preparar um intermediário selecionado entre:
 - (i) $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$, em que R^4 é hidrogénio ou um grupo protetor de hidroxilo e
 - (ii) $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$; e
- (b) reduzir ou desproteger um intermediário obtido na etapa (a); e
- (c) acoplar opcionalmente o composto obtido na etapa (b) com um reagente de acilação.

2. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que R^2 é isopropilo ou t-butilo.

3. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o intermediário da fórmula $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$ é obtido por um processo que comprehende as etapas de reagir uma haloquinolina com álcool propargílico ou com um álcool propargílico substituído da fórmula $HC\equiv CCH_2OR^4$, em que R^4 é hidrogénio ou um grupo protetor de hidroxilo.

4. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o intermediário representado pelas fórmulas $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$ ou

$R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$ obtido na etapa (a) é reduzido por métodos de semi-hidrogenação catalítica.

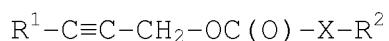
5. Processo de acordo com a Reivindicação 4, em que o intermediário é tratado com gás de hidrogénio e um catalisador metálico selecionado entre catalisadores de paládio e platina.

6. Processo de acordo com a Reivindicação 4, no qual o intermediário é tratado com um reagente de hidreto de alumínio e um catalisador metálico selecionado entre catalisadores de paládio e platina.

7. Processo de acordo com a Reivindicação 6, em que o reagente de hidreto de alumínio é selecionado do grupo constituído por hidreto de alumínio e lítio por si só ou com $AlCl_3$, hidreto de diisobutilalumínio e hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio e sódio em tolueno.

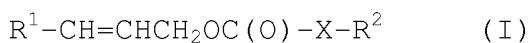
8. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o composto da fórmula $R^1-C\equiv CCH_2-OC(O)-X-R^2$ é obtido pelo acoplamento de um intermediário da fórmula $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$ com um agente de acilação.

9. Composto da fórmula



na qual R^1 é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes selecionados entre (i) alquilo, (ii) alcoxi, (iii) arilo, (iv) nitro e (v) halogénio; R^2 é alquilo C_1-C_{10} ; X é $-O-$ ou $-NR^3-$; R^3 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou arilo; ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático.

10. Processo para a preparação de um composto da fórmula



na qual

X é $-O-$ ou $-NR^3-$;

R^1 é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes selecionados entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro, e
- (v) halogénio;

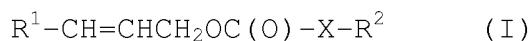
R^2 é alquilo C_1-C_{10} ; e

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático, que compreende as etapas de:

- (a) preparar um composto da fórmula $R^1-CH=CHCH_2OC(O)-X-R^2$; e
- (b) hidrogenar o composto obtido na etapa (a).

11. Processo de acordo com a Reivindicação 10, onde o reagente de acilação é dicarbonato de di-terc-butilo.

12. Composto da fórmula



na qual

X é $-O-$ ou $-NR^3-$;

R^1 é quinolilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes selecionados entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro, e
- (v) halogénio;

R^2 é alquilo C_1-C_{10} ; e

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; ou R^2 e R^3 juntos formam um anel aromático ou não aromático.

Lisboa, 2012-07-13