

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	484543	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	28-9-1979		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20	PRIORIDADES:	22	FECHA	23	PAIS
	31	NUMERO			
		922.408	6-7-1978		EE.UU.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			Co7D 209/94 // A01N 9/22		No. 482.178

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-CARBOXI-3-AZABICICLO / 3.1.0/HEXANO"

71	SOLICITANTE (S)
	SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V. (K. 3242 SPA II - Div.)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda

72	INVENTOR (ES)
	Willy Dietrich Kollmeyer

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.561)

Jca

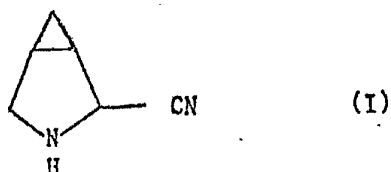
**POOR
QUALITY**

1 Esta invención se refiere a derivados de 3-aza-
bicyclo [3.1.0] hexano y procedimientos para su prepara-
ción.

5 El 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano y cier-
tas de sus sales y ésteres tienen propiedades biológicas
muy valiosas, siendo capaces de esterilizar las anteras
masculinas de las plantas y tienen ventajosas propiedades
reguladoras del crecimiento de las plantas. La estructura
del anillo de 3-azabicyclohexano es, sin embargo, extrema-
10 damente difícil de sintetizar.

Los Solicitantes han encontrado ahora un método
cómodo de síntesis a partir de 3-azabicyclo [3.1.0] hex-
-2-eno.

15 La presente invención proporciona un procedimien-
to para la preparación de 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0]
hexano, que tiene la fórmula



25 o una sal y/o éster del mismo, caracterizado por el hecho
de que comprende hacer reaccionar 3-azabicyclo [3.1.0]
hex-2-eno y/o el trómero del mismo con un bisulfito de me-
tal alcalino para formar su aducto bisulfítico, tratar di-
cho aducto con un cianuro de metal alcalino, para producir
2-ciano-3-azabicyclo [3.1.0] hexano, e hidrolizar o al-
coholizar al menos parte de dicho producto.

30 Preferiblemente, el bisulfito de metal alcalino
es bisulfito de sodio, y preferiblemente el cianuro de me-

1 tal alcalino es cianuro de sodio.

Adecuadamente, una solución de 3-azabicyclo
[3.1.0]hex-2-eno y/o el trímero del mismo se trata con
una solución acuosa de bisulfito de sodio, formando así
5 el aducto de bisulfito en posición 2, aproximadamente a
la temperatura ambiente. La mezcla en 2 fases resultante
puede tratarse luego con un cianuro de metal alcalino, ade-
cuadamente en solución acuosa, aproximadamente a la tempe-
ratura ambiente, para formar una solución de 2-ciano-3-aza-
10 bicyclo [3.1.0] hexano en la fase orgánica. El producto
se puede aislar por separación de las dos fases, separan-
do el disolvente orgánico y extrayendo el residuo con un
disolvente, por ejemplo un éter, y separando el disolvente
del extracto. Preferiblemente, los reactivos en ambas eta-
15 pas del procedimiento se utilizan en cantidades sustancial-
mente equimolares.

El 3-azabicyclo [3.1.0]hex-2-eno y/o su tríme-
ro pueden prepararse por deshidrohalogenación de 3-bromo-
ó 3-cloro-3-aza-bicyclo [3.1.0] hexano, utilizando un
20 agente de deshidrohalogenación adecuado. El producto puede,
si se desea, aislarse, o puede utilizarse in situ para el
procedimiento subsiguiente de acuerdo con la invención, con-
venientemente después de la separación de sales inorgánicas
de la mezcla de reacción.

25 La deshidrohalogenación se puede llevar a cabo
utilizando cualquier agente de deshidrohalogenación adecua-
do, por ejemplo una base orgánica fuerte tal como trietil-
amina o piridina en solución no acuosa, o una base inorgá-
nica fuerte, por ejemplo hidróxido de sodio, en solución
30 acuosa o no acuosa. Disolventes polares adecuados son, por

1 ejemplo, éteres, alcoholes, o agua. Reactivos especialmen-
 te adecuados son soluciones alcohólicas, preferiblemente
 alcanólicas inferiores, de un hidróxido o alcóxido de me-
 tal alcalino. La reacción se lleva a cabo preferiblemente
 5 a una temperatura de hasta 150°C, preferiblemente a una
 temperatura comprendida en el intervalo de 0° a 80°C. El
 procedimiento se puede realizar convenientemente a la tem-
 peratura de reflujo del disolvente utilizado. Pueden ser
 convenientes temperaturas más bajas, por ejemplo de 0 a
 10 20°C.

Se cree que el procedimiento de deshidrohaloge-
 nación conduce a una solución constituida en gran parte por
 el monómero 3-azabicyclo [3.1.0]hex-2-eno, que tiene la
 fórmula

15

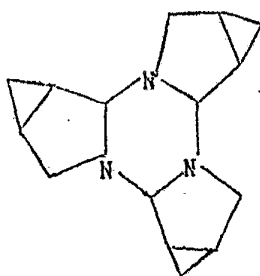


(II)

20

Al eliminar el disolvente, se produce un sólido que tiene
 un espectro de RMN complejo y se cree que es el trímero

25



(IIa)

30

Cuando se redissuelve el trímero sólido, se forma una solu-
 ción en la que el trímero está en equilibrio con el monó-
 mero, dependiendo la concentración de cada especie del gra-

1 do de dilución de la solución. El procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo con indiferencia de las proporciones relativas de monómero y trímero en la solución de reacción.

5 Por ejemplo, se puede preparar 3-cloro- ó 3-bromo-3-azabicyclo [3.1.0] hexano por cloración o bromación de 3-azabicyclo [3.1.0] hexano o una sal de adición de ácido, por ejemplo el clorhidrato, del mismo.

10 Puede utilizarse cualquier agente de cloración o bromación adecuado que contenga halógeno "activo" o "positivo". Esta clase de agente de halogenación se describe e ilustra en detalle en la patente de EE.UU. 3.449.421. Agentes de cloración específicos comunes de este tipo son N-clorosuccinimida, N-clorourea, y derivados de ácido hipocloroso, tales como hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio, e hipoclorito de terc.butilo. La cloración o bromación puede conducirse en un disolvente simple, tal como un éter, o ello puede hacerse en un sistema de dos fases (líquidas) tal como un sistema hidrocarburo líquido/agua. Con
15
20 convenientemente, la reacción puede llevarse a cabo aproximadamente a la temperatura ambiente, o a temperatura algo más baja. El producto puede aislarse de la mezcla de reacción bruta por técnicas convencionales; sin embargo, en los casos en que se lleva a cabo el tratamiento en un éter, la
25 solución resultante del producto se puede utilizar en la etapa siguiente del procedimiento de la invención.

Una sal de adición de ácido, por ejemplo, la sal clorhidrato, puede clorarse por tratamiento con una solución acuosa de un hipoclorito de metal alcalino, en presen
30 cia de una base, por ejemplo bicarbonato de sodio, lo cual

1 sirve para generar la base libre in situ. Preferiblemente,
la sal clorhidrato se añade a una mezcla de la solución
del agente de cloración y el bicarbonato, a una temperatu-
5 ra comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente
15°C. El producto puede aislarse de la mezcla de reacción
final por extracción con un disolvente, tal como un éter,
siendo adecuada la solución para uso en la etapa siguien-
te del procedimiento de la invención.

Así, la invención incluye un procedimiento para
10 la preparación de 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano
o una sal y/o éster del mismo que comprende:

- (i) hacer reaccionar 3-azabicyclo [3.1.0] hexano o una
sal de adición de ácido del mismo con un agente de clo-
ración o bromación adecuado para producir 3-cloro- ó
15 3-bromo-3-azabicyclo [3.1.0] hexano;
- (ii) deshidrohalogenar al menos una parte del compuesto re-
sultante utilizando un agente de deshidrohalogenación
adecuado para producir 3-azabicyclo [3.1.0] hex-2-eno
y/o el trímero del mismo;
- 20 (iii) hacer reaccionar al menos una parte del compuesto re-
sultante con bisulfito de sodio para formar el aduc-
to bisulfítico;
- (iv) hacer reaccionar al menos una parte del aducto bisul-
fítico con un cianuro de metal alcalino para producir
25 2-ciano-3-azabicyclo [3.1.0] hexano, y
- (v) hidrolizar o alcoholizar al menos parte del compuesto
resultante para producir 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0]
hexano o una sal y/o éster del mismo.

En el 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano, y
30 sales y ésteres del mismo, el grupo carbonilo de la posición

1 - 2 puede ser cis- ó trans- con respecto al grupo metileno
puente, y adicionalmente, para cada uno de estos isómeros
geométricos existe un par de isómeros ópticos debido a la
asimetría del átomo de carbono de la posición 2. En algunas
5 aplicaciones del procedimiento de acuerdo con la invención,
pueden formarse ciertos isómeros con preferencia a otros
isómeros.

La hidrólisis del 2-ciano-3-azabicyclo [3.1.0] hexano puede llevarse a cabo, por ejemplo, calentando a
10 reflujo el compuesto cianurado en presencia de un ácido
acuoso. Esta hidrólisis puede conducir a una sal de adi-
ción de ácido del ácido libre (III). Alternativamente, el
compuesto cianurado se puede tratar con hidróxido de bario
para formar la sal de bario del ácido III, la cual puede
15 tratarse a su vez con ácido sulfúrico para producir el áci-
do libre III. El calentamiento a reflujo del compuesto cia-
nurado en presencia de un alcohol y cloruro de hidrógeno
seco produce un éster del ácido libre III o el clorhidrato
del mismo.

20 El 3-azabicyclo [3.1.0] hexano puede prepararse
por el método descrito en la solicitud de patente española
Nº de la firma solicitante, a saber:

- (i) hacer reaccionar ácido cis-1,2-ciclopropano-dicarbo-
xílico o el anhídrido del mismo con bencilamina para
25 producir 3-bencil-3-azabicyclo [3.1.0] hexan-2,4-dio-
na;
- (ii) hacer reaccionar este compuesto con un agente reduc-
tor de hidruro de aluminio complejo, reduciendo de
este modo selectivamente los grupos carbonilo, para
30 producir 3-bencil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano; y

1 (iii) convertir este compuesto en 3-azabicyclo [3.1.0]
hexano por hidrogenólisis del anillo de bencilo.

5 Detalles adicionales de este procedimiento se dan en la solicitud de patente española Nº de la firma solicitante.

El ejemplo que sigue ilustra la invención.

Ejemplo: (Cis,trans)-2-ciano-3-azabicyclo [3.1.0] hexano (1)

10 (A) Una mezcla de 11,8 g (0,9855 moles) de N-clo-
rosuccinimida, 4,16 g (0,05 moles) de 3-azabicyclo [3.1.0]
hexano, preparada por el procedimiento del Ejemplo 1 de la
solicitud de patente española Nº de la firma solici-
15 tante y 250 ml de éter se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y media. Después de filtrar, la solución etérea se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml). El filtrado de $MgSO_4$ secado se concentró cuidadosamente hasta aproximadamente 40 ml de volumen total (columna Vigreux de 40 cm). La solución restante, que contenía 3-clo-
20 ro-3-azabicyclo [3.1.0] hexano, se añadió gota a gota (30 minutos) a una solución enfriada (baño de hielo) y agitada de 3,30 g (0,05 moles) de hidróxido de potasio al 85% en 25 ml de etanol absoluto. La suspensión blanca se tapó después y se agitó a la temperatura ambiente durante una
25 noche (16 horas). La filtración separó las sales inorgánicas, las cuales se lavaron con un poco de éter. El filtrado y los lavados de éter combinados, que contenían 3-azabicyclo [3.1.0]hex-2-eno, se trataron con 5,20 g (0,05 moles) de bisulfito de sodio en 25 ml de agua. Después de
30 agitar energicamente durante 1 hora a la temperatura ambien

1 te, la mezcla de dos fases que contenía el aducto bisulfú-
tico de 3-azabicyclo [3.1.0]hex-2-eno se trató con 2,58
(0,05 moles) de cianuro de sodio al 95% como un sólido du-
rante 1 hora a la temperatura ambiente. La capa orgánica
5 superior se decantó y la capa acuosa se extrajo ulterio-
rmente con éter (2 x 100 ml, decantación). La capa orgánica y
los extractos etéreos, reunidos, se concentraron en el eva-
porador rotativo (presión de la trompa de agua, 70°C). El
residuo aceitoso se diluyó con 75 ml de éter, lo que hizo
10 que se separase una pequeña fase acuosa. La mezcla de dos
fases resultante se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evapo-
ró a presión reducida para dar 1, como un aceite amarillo
claro. Una muestra analítica de 1 era un aceite incoloro,
pto. ebullición 62°C (0,005 torr.).

15 (B) 56,9 g (0,476 moles) de clorhidrato de 3-aza-
bicyclo [3.1.0] hexano preparado por el procedimiento del
Ejemplo 1 de la solicitud de patente española Nº
de la firma solicitante, se añadieron a 150 ml de una solu-
ción saturada de hidróxido de potasio en agua. El aceite
20 separado se disolvió en 200 ml de éter, la solución se se-
có ($MgSO_4$), y se añadieron 112,5 g (0,842 moles) de N-clo-
rosuccinimida en 800 ml de éter. La mezcla se agitó durante
3 horas a la temperatura ambiente, se filtró luego, se lavó
con agua y solución de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y
25 se concentró cuidadosamente a aproximadamente un volumen de
200 ml en una columna Vigreux. La solución resultante se
añadió gota a gota durante un período de 30 minutos a una
solución enfriada (baño de hielo) y agitada de 31,4 g
(0,476 moles) de hidróxido de potasio al 85% en 200 ml de
30 etanol absoluto. La suspensión resultante se agitó a la

1 temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual
se filtró para separar las sales inorgánicas. El filtrado
se trató con 49,5 g (0,476 moles) de bisulfito de sodio en
200 ml de agua. Después de agitar durante 75 minutos a la
5 temperatura ambiente, la mezcla de dos fases se trató con
24,6 g (0,476 moles) de cianuro de sodio al 95%. La mezcla
se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente, se se-
paró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con éter.
La fase orgánica y el extracto reunidos se concentraron a
10 presión reducida. El residuo se diluyó con 200 ml de éter.
Se separó una pequeña fase acuosa. La mezcla de dos fases
se secó (MgSO_4) y se liberó de disolvente por destilación
de componentes volátiles. El residuo se destiló para dar
1, como un líquido incoloro, p.eb. 58-61°C (0,01 torr.)

15 (C) Se añadieron 12,6 g (0,15 moles) de bicarbo-
nato de sodio a una solución enfriada (baño de hielo) y
agitada de hipoclorito de sodio acuoso al 5,25%, 212,7 g
(0,15 moles). Cuando se hubo disuelto la mayor parte del
bicarbonato, se añadieron 12,0 g (0,10 moles) de clorhidra-
20 to de 3-azabicyclo $\left[3.1.0\right]$ hexano. La mezcla se agitó
(con enfriamiento) durante 1 hora y la suspensión resultan-
te se extrajo con éter. Se secó el extracto (MgSO_4) y se
dividió en dos partes. Una parte se destiló en un intento
de aislar el 3-cloro-3-azabicyclo $\left[3.1.0\right]$ hexano. Sin
25 embargo, el residuo de la caldera se descompuso bruscamente
y de modo energético cuando la mayor parte del éter se había
destilado, a 36°C y a la presión ambiente. La otra parte
del extracto se concentró a aproximadamente 25 ml, y se
añadió gota a gota a una solución enfriada (baño de hielo)
30 y agitada de 3,30 g (0,05 moles) de hidróxido de potasio

1 al 85% en etanol absoluto. Desde este momento en adelante,
el procedimiento era igual al descrito en el procedimiento
B, anterior. Se obtuvo 1 en forma de un aceite incoloro,
punto de ebullición 52-54°C (0,005 Torr.).

5

Clorhidrato de (+ - Cis)-2-carboxi-3-azabicyclo
[3.1.0] hexano (2) y el isómero (+ -trans(3))

Una mezcla de 34,6 g (0,319 moles) de 1, 102,8 g
(0,325 moles) de hidróxido de bario octahidratado, y 500
10 ml de agua se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla
se enfrió, y luego se neutralizó cuidadosamente a pH 6 con
33,2 g (0,325 moles) de ácido sulfúrico al 96% en 500 ml
de agua. Se añadió Celite y se filtró la mezcla. Se evapo-
ró el disolvente y se extrajo el residuo con etanol calien-
15 te. El sólido no disuelto (2A) era aproximadamente una mez-
cla 2/1 de ácidos (+ -trans)- y (+ -cis)-3-azabicyclo [3.1.
0]hexano-2-carboxílico. El sólido obtenido por evaporación
del disolvente a partir del extracto (7B) era una mezcla
aproximadamente 2,2/1 de los isómeros (+ -cis)- y (+ -trans)-.

20

Se sometió 2B a cromatografía en una resina de in-
tercambio de catión, utilizando ácido clorhídrico 1,5N como
eluyente, para dar 2, como un sólido, punto de fusión (p.f.)
226-228°C (con desprendimiento de gas), como el isómero más
movible. El isómero menos movible era 3, p.f. 202-206°C
25 (con desprendimiento de gas).

30

- REIVINDICACIONES -

1

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano o una sal y/o éster del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar 3-azabicyclo [3.1.0] hex-2-eno y/o el trímero del mismo con un bisulfito de metal alcalino para formar su aducto bisulfítico, tratar dicho aducto con un cianuro de metal

15 alcalino, para producir 2-ciano-3-azabicyclo [3.1.0] hexano, e hidrolizar y/o alcoholizar al menos parte de tal producto.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidrólisis o alcoholólisis se lleva a cabo por reflujo del compuesto cianurado en presencia de un ácido acuoso, por tratamiento del compuesto cianurado con hidróxido de bario, o por reflujo del compuesto cianurado en presencia de un alcohol y cloruro de hidrógeno seco.

25 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque el bisulfito de metal alcalino y el cianuro de metal alcalino se utilizan ambos en forma de soluciones acuosas.

30 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque el

1 3-azabicyclo [3.1.0]hex-2-eno y/o su trómero se han preparado por deshidrohalogenación de 3-bromo- ó 3-cloro-3-azabicyclo [3.1.0]hexano, utilizando un agente de deshidrohalogenación adecuado.

5 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, caracterizado porque el agente de deshidrohalogenación es una solución alcohólica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino.

10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4ª ó 5ª, caracterizado porque el 3-bromo- ó 3-cloro-3-azabicyclo [3.1.0]hexano, se ha preparado por bromación o cloración de 3-azabicyclo [3.1.0]hexano o una sal de adición de ácido del mismo.

15 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6ª, caracterizado porque la cloración se efectúa utilizando N-clorosuccinimida, N-clorourea, hipoclorito de sodio o de calcio o hipoclorito de ter.butilo.

20 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6ª ó 7ª, caracterizado porque el 3-azabicyclo [3.1.0]hexano o la sal por adición de ácido del mismo se ha preparado por: (i) reacción de ácido cis-1,2-ciclopropano-dicarboxílico o el anhídrido del mismo con bencilamina para producir 3-bencil-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-2,4-diona; (ii) reacción de este compuesto con un agente reductor de hidruro de aluminio complejo, reduciendo de este modo selectivamente los grupos carbonilo para producir 3-bencil-3-azabicyclo [3.1.0]hexano; y (iii) convertir este compuesto en 3-azabicyclo [3.1.0]hexano por hidrogenólisis del enlace de bencilo.

30 9ª.- Un procedimiento para la preparación de

1 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

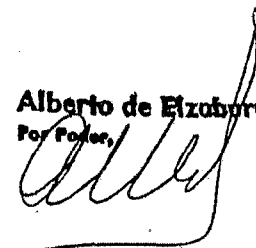
5 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28.SEP.1979

P.A.

10

Alberto de Ezoburu
Por Poder.



15

20

25

DNM 30

11099