



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A1
	21	485.361	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		25-10-1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
42282/78 16689/79	27-10-1978 14-5-1979	Gran Bretaña Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D209/52	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIRROLIDINA"		
61 SOLICITANTE (S)		
SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.		(Case K 1461 SPA)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda		
72 INVENTOR (ES)		
Derek Alexander WOOD, Ronald Frank MASON, Janet Anne DAY y Robert John Griffith SEARLE		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-72.985)

jga

**POOR
QUALITY**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y ciertos derivados del mismo.

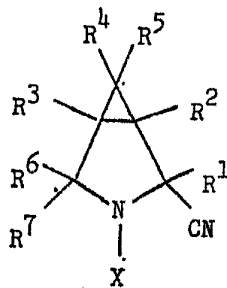
5 El 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y ciertas sales y ésteres del mismo tienen propiedades biológicas útiles, siendo capaces de esterilizar las anteras masculinas de las plantas. Por tanto, hay un considerable interés en métodos para la preparación de estos compuestos. Sin embargo, los métodos de preparación disponibles han resultado ser relativamente complejos. Una vía sintética posible implica la hidrólisis del correspondiente compuesto 2-ciano, pero hasta 10 ahora este compuesto ciano no se podía sintetizar fácilmente.

La solicitud de patente europea nº 79200096 expone que el 2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y ciertos derivados 15 sustituidos del mismo se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto 2-ciano-4-oxo con un fluoroborato de trialcoholoxonio, y subsiguientemente con un agente reductor. Sin embargo, esta reacción es un procedimiento en dos etapas que puede requerir el uso de reactivos caros.

20 La solicitud de patente europea nº 79200034 expone que el 2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano se puede preparar haciendo reaccionar 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-eno con un bisulfito de metal alcalino, y subsiguientemente con un cianuro de metal alcalino. También este procedimiento es un procedimiento en dos etapas. 25

Se ha hallado ahora un procedimiento por el que se puede introducir un grupo ciano en el sistema de anillo de bicyclohexano, en una sola etapa.

La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general: 30

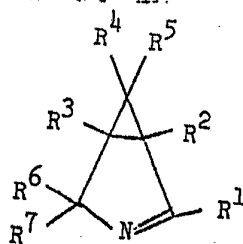


(I)

5

donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alcoxi, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , de los cuales dos o más cualesquiera pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, arilo, aralcohilo o alcarilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alcoxi, y X representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo orgánico o un grupo trialcohilsililo; caracterizado porque un compuesto de fórmula general II, y/o su trímero:

15



(II)

20

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados dados para la fórmula general I, se hace reaccionar con un cianuro de fórmula general XCN, donde X tiene el significado antes dado.

25

Los compuestos de fórmula general I donde X representa un grupo acilo orgánico o un grupo trialcohilsililo son nuevos, y la invención, por tanto, proporciona estos compuestos per se.

30

02119

Preferiblemente, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo sin sustituir de hasta 6 átomos de carbono; y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo sin sustituir, de hasta 6 átomos de carbono, o un grupo arilo, alcarilo o aralcoholilo sin sustituir, de hasta 10 átomos de carbono.

Más preferiblemente, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo de hasta 4 átomos de carbono, p. ej. un grupo metilo; y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo de hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo.

Más preferiblemente, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno.

X puede ser, por ejemplo, un grupo alcanóilo, por ejemplo un grupo acetilo, o un grupo aroilo, por ejemplo un grupo benzoilo. En un grupo X trialcoholilsililo, dos o tres de los grupos alcoholilo pueden ser iguales o diferentes, y cada grupo alcoholilo tiene preferiblemente hasta 4, especialmente 1 o 2, átomos de carbono. Un grupo trialcoholilsililo especialmente preferido es el grupo trimetilsililo.

El procedimiento según la invención se efectúa adecuadamente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol, un éter tal como éter dietílico, o un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como diclorometano. Se puede usar una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción puede estar comprendida, por ejemplo, entre 0 y 60°C, preferiblemente 10 a 30°C. Por ejemplo, la reacción se puede efectuar a la temperatura de reflujo del disolvente usado. Sin

embargo, se efectúa de la manera más conveniente a temperatura ambiente.

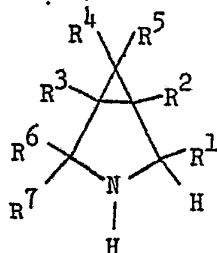
En algunos casos es preferible, y desde luego puede ser esencial, efectuar la reacción bajo condiciones de ausencia de humedad. Este puede ser el caso cuando se usa un cianuro de acilo, o especialmente un cianuro de trialcohilsililo, como reactivo.

La relación molar de los reaccionantes puede variar en un amplio intervalo. Se puede usar un exceso del cianuro reaccionante, por ejemplo hasta 5 veces, preferiblemente hasta 3 veces, especialmente hasta 1,5 veces. Sin embargo, puede ser deseable usar cantidades aproximadamente estequiométricas, especialmente cuando el cianuro reaccionante es cianuro de benzofilo, ya que esto puede evitar problemas de separación durante el tratamiento.

Si se desea, el cianuro reaccionante se puede preparar y usar in situ. Los cianuros de trialcohilsililo se pueden preparar por reacción de un cloruro de trialcohilsililo con cianuro potásico, opcionalmente en presencia de yoduro de zinc, por el método descrito en J. Org.Chem. 39 n° 7 (1974), p.916. Ya se aísle o se use in situ el cianuro de trialcohilsililo resultante, se mantiene adecuadamente en ausencia de humedad.

El cianuro de hidrógeno, por ejemplo, se puede generar in situ por acción de un ácido mineral fuerte sobre un cianuro de metal alcalino, o por el uso de una cianohidrina bajo condiciones alcalinas, pero preferiblemente se añade como tal, en forma de un gas, de una solución en el disolvente de reacción, o preferiblemente de un líquido, al compuesto de fórmula general II y/o su trímero.

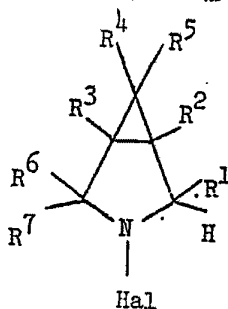
El compuesto de fórmula general II y/o su trímico se puede producir, por ejemplo, por oxidación directa de un compuesto de fórmula general:



10 donde R^1 - R^7 tienen los significados dados para la fórmula general I. El dióxido de manganeso es un reactivo adecuado, y la oxidación se puede efectuar simplemente agitando el compuesto de fórmula general III con dióxido de manganeso en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo tal como benceno o petróleo ligero, convenientemente a

15 temperatura ambiente.

Alternativamente, el compuesto de fórmula general II y/o su trímico se puede producir por deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula general:



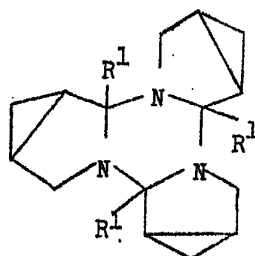
donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tiene el significado dado para la fórmula general I, y Hal representa un átomo de cloro o bromo.

30 La deshidrohalogenación se puede efectuar usando

cualquier agente de deshidrohalogenación adecuado, por ejemplo una base orgánica fuerte tal como trietilamina o piridina en solución no acuosa, o una base inorgánica fuerte, por ejemplo hidróxido sódico, en solución acuosa o no acuosa. Son disolventes polares adecuados, por ejemplo, los éteres, alcoholes o agua. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de hasta 150°C, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20 y 80°C. El procedimiento se puede efectuar convenientemente a la temperatura de reflujo del disolvente usado.

Una ventaja de efectuar la deshidrohalogenación en un medio de reacción no acuoso es que la solución resultante se puede usar directamente, si se desea, *in situ*, en el procedimiento de adición de cianuro según la invención, aunque se use un cianuro reactivo sensible a la humedad. Por otra parte, se requieren tiempos de reacción generalmente más cortos cuando se usa un medio de reacción acuoso: sin embargo, en este caso se puede tener que aislar el compuesto deseado, de manera que la subsiguiente adición de cianuro pueda transcurrir en ausencia de humedad.

Se cree que el procedimiento de deshidrohalogenación conduce a una solución consistente en gran parte en el monómero de fórmula general II. Al eliminar el disolvente, se produce un sólido que tiene un espectro de RMN complejo, y se cree que es el trímero:



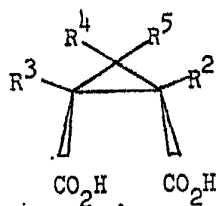
(IIa)

aquí ilustrado con sustituyentes R^2 a R^7 que no se muestran. Cuando se vuelve a disolver el trímero sólido, se forma una solución en la que el trímero está en equilibrio con el monómero, dependiendo la concentración de cada especie de la dilución de la solución. El procedimiento según la invención se puede efectuar independientemente de las proporciones relativas de monómero y trímero en la solución de reacción.

El compuesto de fórmula general IV se puede preparar, por ejemplo, por N-cloración o N-bromación de un compuesto de la fórmula general III antes dada. Se puede usar cualquier agente adecuado de cloración o bromación, por ejemplo un compuesto N-halógeno, por ejemplo N-bromo- o especialmente N-cloro-succinimida, o un hipohalito inorgánico, por ejemplo hipoclorito sódico. El hipoclorito sódico se puede usar convenientemente en forma de hidróxido sódico más cloro. Este procedimiento se efectúa adecuadamente mezclando un ligero exceso del agente de halogenación con el compuesto de fórmula general IV. Se puede usar cualquier disolvente adecuado, por ejemplo un éter. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Así, la invención proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general I, que comprende convertir un compuesto de fórmula general III en un compuesto de fórmula general II y/o su trímero, y hacer reaccionar al menos parte de dicho compuesto con un compuesto de fórmula XCN.

Los compuestos de fórmula general III donde cada uno de R^1 , R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:

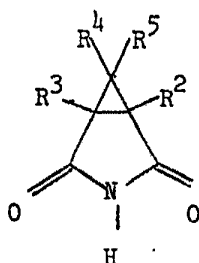


(V)

5

donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados antes dados, o un haluro de mono- o di-acilo o un mono- o di-éster, o su anhídrido, con amoníaco y opcionalmente agua; efectuando la ciclización sometiendo el producto resultante a temperatura elevada para producir un compuesto de fórmula general:

10



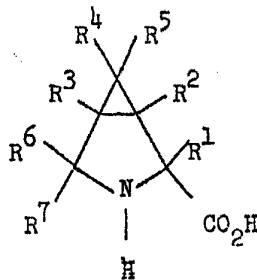
(VI)

15

donde cada uno de R^2 , R^3 y R^4 tiene los significados antes dados; y reduciendo los grupos carbonilo de las posiciones 2 y 4 del compuesto de fórmula general VI, por ejemplo usando hidruro de litio y aluminio. Los compuestos de fórmula general IV donde R^1 , R^6 y/o R^7 representan restos distintos de los átomos de hidrógeno, se pueden preparar introduciendo estos restos por métodos análogos a los conocidos en la técnica.

25

Un compuesto de fórmula general I se puede hidrolizar para formar un compuesto de fórmula general:



(VII)

30

02119

donde R^1-R^7 tienen los significados antes dados. Tales compuestos tienen interesantes propiedades de supresión de polen y regulación del crecimiento de plantas. La hidrólisis se puede efectuar, por ejemplo, tratando a reflujo el compuesto de fórmula general I, en presencia de un ácido acuoso. Esta hidrólisis puede conducir a una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula general VII. El tratamiento a reflujo de un compuesto de fórmula general I en presencia de un alcohol y cloruro de hidrógeno seco produce un éster del compuesto de fórmula general VII, o la sal de HCl del mismo.

Así, la invención proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general VIII, o una sal y/o éster del mismo, que comprende hidrolizar o alcoholizar un compuesto de fórmula general I que ha sido preparado por el procedimiento según la invención.

Si X en un compuesto de fórmula general I representa un grupo trialcohilsililo, se puede, por control cuidadoso de las condiciones de reacción, hidrolizar parcialmente el compuesto a un compuesto de fórmula general I, donde X representa un átomo de hidrógeno. Esto no es generalmente posible con un compuesto de fórmula general I donde X representa un grupo acilo. Para la hidrólisis parcial se pueden usar condiciones de reacción suaves, por ejemplo el compuesto de sililo se puede agitar con agua a temperatura ambiente.

En los compuestos de fórmula general I, el grupo 2-ciano puede estar en posición cis o trans respecto al grupo $\text{>CR}^4\text{R}^5$, y además, para cada uno de estos isómeros geométricos existe un par de isómeros ópticos, debido a la asimetría del átomo de carbono en 2. Además, pueden existir otros isómeros geométricos y/o ópticos, dependiendo de los

significados de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 . En algunas aplicaciones del procedimiento según la invención, se forman exclusivamente ciertos isómeros; por ejemplo, cuando cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno y el cianuro reactivo es cianuro de hidrógeno, el procedimiento según la invención conduce en general exclusivamente a trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

Como se ha indicado antes, los compuestos de fórmula general I se pueden convertir, por ejemplo por tratamiento con ácido fuerte, en los ácidos 2-carboxílicos correspondientes. Por ejemplo, el trans-(D,L)-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano se puede hidrolizar para dar trans-(D,L)-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Esta preparación de un solo isómero geométrico puede ser extremadamente útil, ya que generalmente una mezcla de isómeros geométricos presenta problemas de preparación y formulación, porque los dos isómeros geométricos tienen propiedades físicas diferentes.

El procedimiento según la invención es de particular interés para preparar trans-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal y/o éster del mismo, que se puede preparar hidrolizando o alcoholizando trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, que se ha preparado por reacción de un compuesto de fórmula II y/o su trímero, con cianuro de hidrógeno.

Así, una vía preferida para la preparación de trans-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano comprende:

- (i) convertir 3-azabicyclo[3.1.0]hexano en 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-eno y/o su trímero, por ejemplo por oxidación directa o por N-cloración o N-bromación seguida por deshidrohalogenación;
- (ii) hacer reaccionar el producto de (i) con cianuro

de hidrógeno, para producir trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano; y

(iii) hidrolizar o alcoholizar el producto de (ii), para producir 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal y/o éster del mismo.

Sin embargo, en algunos casos la hidrólisis directa de un compuesto de fórmula general I, que contiene impurezas inorgánicas, a un ácido libre de fórmula general VII, o una sal de adición de ácido del mismo, puede ser bastante costosa de efectuar a gran escala. El ácido libre es un aminoácido que no sea destilable y que sea soluble en soluciones tanto ácidas como básicas. Así, para obtener un producto exento de impurezas inorgánicas, es conveniente purificar el producto por paso por una columna intercambiadora de iones, usando una serie de eluyentes acuosos. Este método es perfectamente adecuado en el laboratorio, pero a gran escala puede llegar a ser bastante costoso, debido a los grandes volúmenes de agua desmineralizada requeridos para la elución del producto.

La necesidad de eluir se puede evitar convirtiendo el compuesto de fórmula general I obtenido por el procedimiento según la invención, en un éster de alcohol inferior del ácido de fórmula general VII, por alcoholisis usando el correspondiente alcohol en presencia de un catalizador ácido no acuoso, adecuadamente cloruro de hidrógeno seco. Son adecuados los alcoholes que tienen 1 a 3 átomos de carbono. El éster resultante es destilable, a diferencia del ácido libre y por tanto, se puede purificar por destilación. Subsiguientemente se puede hidrolizar el éster, usando agua que contiene opcionalmente una pequeña cantidad de un ácido mineral, o

amoníaco acuoso, para producir el ácido libre. La hidrólisis alcalina es indeseable, dado que introduce en la mezcla de reacción iones inorgánicos que necesitan ser eliminados en una columna intercambiadora de iones.

5 Si se requiere producir compuestos trans relativamente puros, el compuesto trans-2-ciano, preferiblemente, se aísla o se sigue haciendo reaccionar tan pronto como sea posible tras su formación.

10 Así, la invención también proporciona un procedimiento para preparar un ácido de fórmula general VII, que comprende alcoholizar un compuesto de fórmula general I que ha sido preparado por el procedimiento según la invención, usando un alcohol que tiene 1 a 3 átomos de carbono; purificar el éster resultante por destilación; e hidrolizar el éster purificado usando agua que contiene opcionalmente una cantidad
15 catalítica de un ácido mineral, o amoníaco acuoso, para producir el ácido deseado. Este procedimiento es especialmente ventajoso cuando el compuesto de fórmula general I es trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, ya que proporciona un método conveniente para preparar trans-2-carboxi-3-azabicyclo
20 [3.1.0]hexano.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Preparación de trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

25 Una suspensión de N-clorosuccinimida (23,6 g, 0,175 moles) en éter dietílico (500 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una capa de nitrógeno, mientras se añadía 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (8,4 g, 0,1 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, bajo la capa de nitrógeno, y luego se filtró para eliminar succinimida. El fil-
30

trado se lavó con dos porciones de 100 ml de agua y una porción de 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico.

5 Los filtrados combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta un volumen de aproximadamente 60 ml sobre un evaporador rotatorio a 20-25°C y a aproximadamente 60 mm de Hg de presión. La solución restante se añadió a 6,6 g de hidróxido potásico al 85% en etanol absoluto (50 ml), a 5-10°C. Hubo una reacción exotérmica y la temperatura se elevó a 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, y luego se filtró. Se añadió al filtrado cianuro de hidrógeno líquido (5,4 g, 0,2 moles) y la temperatura se elevó de 22°C a 29°C en cinco minutos. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y luego se sometió a separación en un evaporador rotatorio a 50°C dando 11 g de un producto aceitoso que contenía algunos cristales.

15 La destilación en un baño de aceite produjo trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, p.eb. 56°C a 0,1 mm de Hg de presión. Rendimiento: 65%.

Ejemplo 2

Preparación de trans-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

25 Una suspensión de N-clorosuccinimida (159 g, 1,2 moles) en éter dietílico (500 ml) se agitó a 20°C mientras se añadía 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (83 g, 1,0 moles) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante otras 1,5 horas, y luego se filtró para eliminar la succinimida. La torta de filtración se lavó con dos porciones de 50 ml de éter dietílico, y se reunieron los filtrados.

30 Una solución de hidróxido sódico (48 g, 1,2 moles)

en metanol (300 ml) se añadió a la solución en éter dietílico del N-cloro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, y cuando la reacción exotérmica inicial hubo cesado, la mezcla se agitó y trató a reflujo durante la noche (16 horas). Tras enfriar hasta 20°C, se añadió un exceso de cianuro de hidrógeno líquido (40 g) a esta solución de 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-eno, y la mezcla se agitó durante 1 hora.

Se añadió ácido clorhídrico 6N (800 ml) a la solución resultante de trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas, periodo durante el cual se separaron por destilación el éter dietílico y el metanol, dejando una solución ácida acuosa que se trató luego sobre la forma H⁺ de una resina intercambiadora de iones, usando amoníaco acuoso como eluyente. La recristalización en alcohol isopropílico acuoso dió 77,7 g de un material cristalino blanco, p.f. 248-250°C (con descomposición). El análisis mostró que este producto era trans-(D,L)-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano isoméricamente puro, con una pureza química de 98,3%. Rendimiento global a partir de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano: 61,2%.

Ejemplo 3

Preparación de trans-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano bajo condiciones ácidas

Se trató 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,15 moles) con N-clorosuccinimida, y luego con hidróxido potásico, como en el Ejemplo 1. La solución resultante se trató con 20 ml de HCl 10N en etanol. La temperatura se mantuvo por debajo de 10°C por enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla resultante se trató luego con cianuro de hidrógeno líquido (7,7 ml, 0,2 moles) a 10-13°C. Luego se dejó que la mezcla

de reacción llegase a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El pH era aproximadamente 2.

Luego se sometió la mezcla a separación del disolvente en un evaporador rotatorio, dando un aceite naranja muy viscoso que se purificó por destilación. El producto resultante se hidrolizó usando ácido clorhídrico 6N como en el Ejemplo 2, dando ácido 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico. La RMN con ^{13}C no reveló presencia de isómero cis.

10 Ejemplo 4

Preparación de trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano bajo condiciones alcalinas

Se repitió el método del Ejemplo 3, excepto que el HCl fue reemplazado por 1,5 ml de trietilamina. El pH de la mezcla de reacción tras la adición de cianuro de hidrógeno fue 9-10.

La RMN con ^{13}C mostró que el producto era trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, sin isómero cis presente.

20 Ejemplo 5

Preparación de 2-ciano-3-trimetilsilil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y su hidrólisis parcial

(a) 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-eno y su trímero

Una solución de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (8,3 g; 0,1 mol) en 50 ml de éter dietílico se añadió a una suspensión de N-clorosuccinimida (23,6 g) en 150 ml de éter dietílico a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante $2\frac{1}{4}$ horas y luego se filtró y lavó con agua. La solución etérea se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a 70°C bajo una columna de Vigreux, hasta aproximadamente 25 ml. El residuo se

añadió gota a gota, a 5-10°C, a una solución agitada de KOH (6,6 g, 85%) en 50 ml de metanol. La suspensión se agitó a 0-5°C durante 2 horas, y luego se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a 35°C y a una presión de 18 cm de Hg, durante 6 horas, y luego se añadió agua (50 ml). La mezcla se sometió continuamente a extracción con éter dietílico.

El éter dietílico se separó por destilación a presión atmosférica, y luego se destiló el residuo a presión atmosférica. La primera fracción obtenida, punto de ebullición 77-96°C, eran 3 g de un líquido incoloro del que se muestra, por espectros infrarrojo y de RMN, que es una solución acuosa del monómero 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-eno.

La segunda fracción, que hierve a 96-110°C, fue condensada para dar 3,8 g de un sólido blancuzco, punto de fusión 60-63°C, del que se mostró por espectroscopía infrarroja y de RMN que es el trímero de esta imina. Análisis del sólido blanco:

	C	H	N
Calculado para $C_{15}N_3H_{21}$	73,2	9,1	17,2
Hallado	74,0	8,7	17,3

(b) 2-ciano-3-trimetilsilil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y su hidrólisis parcial

Se añadió cianuro de trimetilsililo (16 ml, 0,128 mol) a una solución agitada del trímero de la imina antes preparado en (a) (7 g, 28,8 milimoles) en 700 ml de CH_2Cl_2 seco, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, con exclusión de la humedad. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, dando una solución de 2-ciano-3-tri-

1 metilsilil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano. La solución se ver-
tió sobre 1 litro de agua, se agitó a temperatura ambien-
te durante 30 minutos, y se sometió a extracción con -
CH₂Cl₂. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se redujo de
5 volumen por evaporación, dando 9,4 g de un líquido amari-
llo.
Este líquido se purificó por destilación, y la fracción
que hervía a 72-74°C bajo una presión de 0,7 mm de Hg
(5,45 g) se identificó por RMN como 2-ciano-3-azabicyclo
10 [3.1.0] hexano.

Ejemplo 6

Preparación de 2-ciano-3-benzoil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano y su hidrólisis

(a) Adición de cianuro de benzoilo a un trímero de imina

15 Se añadió cianuro de benzoilo (11,3 g, 86,4 milimoles) a
una solución del trímero de imina preparado como en el
anterior Ejemplo 5 (a) (7 g; 28,8 milimoles) en 700 ml
de CH₂Cl₂ seco. La solución se agitó a temperatura am-
biente durante la noche, y luego se redujo de volumen
20 por evaporación. El aceite resultante se destiló a una
temperatura de 160°C y presión de 0,1 mm de Hg, y el des-
tilado se trató con petróleo/éter y se filtró.

El compuesto resultante, 4,8 g de un sólido que tenía un
punto de fusión de 74-77°C, se identificó por espectros
25 infrarrojo y de RMN como 2-ciano-3-benzoil-3-azabicyclo
[3.1.0] hexano. Los datos espectrales son como sigue:

IR: 1650 cm⁻¹ : Tensión C = O

2240 cm⁻¹ : Tensión C = N

EMN: 0,2 ppm 1H (multiplete)

0,7 ppm 1H (multiplete)

1,7 ppm 2H (multiplete)

3,6 ppm 2H (multiplete).

5,1 ppm 1H (multiplete)

7,3 ppm 5H (singulete)

(b) Preparación de 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

5

Una solución del compuesto preparado antes en (a) (1 g), en 50 ml de CH_2Cl_2 , se agitó y calentó a reflujo durante la noche. La suspensión se enfrió, se lavó con éter dietílico, y la capa acuosa se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua y se percoló a través de una

10

columna intercambiadora de iones ácida de "DOWEX 50" (marca registrada). El lecho intercambiador de iones se lavó con agua, y el producto se eluyó con NH_4OH 2N. Se obtuvieron 0,4 g de un producto. La RMN mostró que este producto era 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, que contenía isómeros cis y trans en proporción 1:1.

15

Ejemplo 7

Preparación de trans-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano vía el correspondiente éster etílico

20

Se puso en suspensión N-clorosuccinimida (4,01 kg, 30 moles) en 12,5 l de éter dietílico, y se añadió 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (2,08 kg, 25 moles) durante 80 minutos. La temperatura se mantuvo dentro del intervalo de 11 a 22°C durante la adición, y luego dentro del intervalo de 18 a 20°C durante otras 2 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción, y se añadió en 2 horas a una solución de hidróxido sódico (1,2 kg, 30 moles) en etanol (10 l), bajo una capa de nitrógeno y a una temperatura de 10°C. La temperatura se elevó hasta 23°C, y luego hasta 38°C durante la siguiente hora. Luego se trató la mezcla a reflujo durante 6 horas, y se enfrió hasta 10°C.

25

30

02119

Se añadió cianuro de hidrógeno líquido (844 g, 31,25 moles) durante 30 minutos, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla resultante se filtró, y luego se añadió durante 20 minutos a 22, 5 l de etanol absoluto que contenían 7,3 kg (200 moles) de cloruro de hidrógeno anhidro, mantenido a una temperatura entre -10 y +2°C. En esta etapa se añadió también a la mezcla de reacción otra tanda de solución de trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, preparado a partir de 50 moles de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Luego se separó éter por destilación, y la mezcla se trató a reflujo durante 4 horas y luego se enfrió hasta -5°C. Se hizo pasar amoníaco anhidro a la mezcla de reacción durante 2 horas, hasta que el pH fue 10,0.

La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se separó en un evaporador rotatorio.

Se obtuvieron 5,42 kg de 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, del que se mostró por RMN que era químicamente puro al 99%, y que contenía 96% de isómero trans. Esto representa un rendimiento global del 70%, basado en el 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

Esta preparación se repitió varias veces. 8,3 kg (53,3 moles) del trans-2-etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano preparado se añadieron durante 1 hora a 217 ml de ácido clorhídrico concentrado en 83 l de agua, a reflujo. Se continuó el calentamiento durante otras 2,5 horas, tiempo durante el cual se eliminó etanol por destilación. Luego se separó agua de la mezcla de reacción, en un evaporador rotatorio, hasta que se formaron cristales. Se añadió alcohol isopropílico, y el precipitado resultante se filtró y el residuo sólido se lavó con alcohol isopropílico y luego con hexano y se secó

al aire.

El producto fue 5,08 kg (40 moles) de 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 98% del cual era el isómero trans. Esto representaba un rendimiento del 75%, basado en el correspondiente éster etílico.

Se obtuvo otra recolección de 1,20 kg de 2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano a partir de los lavados y filtrado. Esta recolección tenía una relación trans:cis de 33:65.

Ejemplo 8

Preparación de 2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano por oxidación de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano

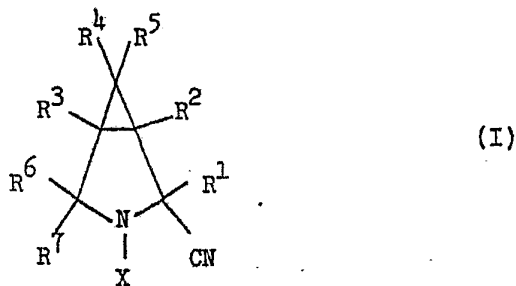
Una mezcla de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1 g, 0,012 moles), dióxido de manganeso (5 g, 0,057 moles) y petróleo que tenía un intervalo de punto de ebullición de 40-60°C fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió sulfato sódico y la mezcla se dejó reposar durante otras 4 horas y luego se filtró. La cromatografía en capa delgada mostró la presencia del trímero de 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-eno.

Luego se añadió cianuro de trimetilsililo (3 ml, 0,024 moles), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se hizo turbia y precipitó algo de sólido. Se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se agitó durante 1 hora. La capa acuosa se separó y lavó con éter dietílico, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se redujeron de volumen por evaporación. Se obtuvieron 1,05 g de un aceite color paja. El 80% de este producto era 2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, y el 20% era 3-azabicyclo[3.1.0]hexano sin reaccionar.

REIVINDICACIONES

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:

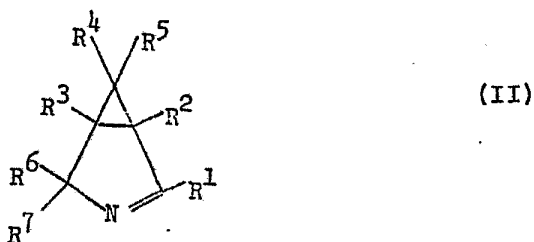
10 1ª.- Procedimiento para preparar derivados de pirrolidina de fórmula general:



15 donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alcoxi, cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, de los cuales dos o más cualesquiera pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo, arilo, aralcoholilo o alcarilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alcoxi, X representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo orgánico o un grupo trialcililsililo; caracterizado porque un compuesto de fórmula general II, y/o su trómero:

20

25



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados dados para la fórmula general I, se hace reaccionar con un cianuro de fórmula general XCN, donde X tiene el significado antes dado.

5 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se usa un material de partida en el que cada uno de R^1 a R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que tiene hasta 4 átomos de carbono.

10 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque se usa un material de partida en el que cada uno de R^1 a R^7 representa un átomo de hidrógeno.

15 4^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque se usa un cianuro reaccionante en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanofilo o arofilo, o un grupo trialcoholilsililo que tiene hasta 4 átomos de carbono en cada grupo alcoholilo.

20 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado porque se usa un cianuro reaccionante en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo benzofilo o un grupo trimetilsililo.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5^a, caracterizado porque el cianuro reaccionante es cianuro de hidrógeno.

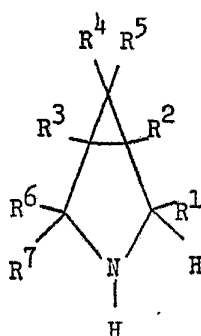
25 7^a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre 0 y 60°C.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 7^a, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre 10 y 30°C.

30 9^a.- Procedimiento según una cualquiera de las rei

vindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque se usa un exceso de cianuro reaccionante de hasta 5 veces.

10ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque se usa como material de partida un compuesto de fórmula general II, y/o su trímero, que se ha preparado a partir de un compuesto de fórmula general:

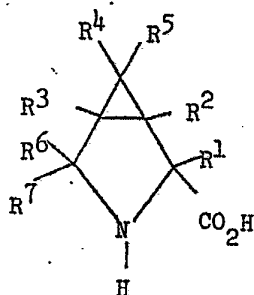


(III)

donde R¹-R⁷ tienen los significados dados para la fórmula general I.

11ª.- Procedimiento según la reivindicación 10ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula general III ha sido oxidado directamente al compuesto de fórmula general II, y/o su trímero, o ha sido clorado en N o bromado en N y subsiguientemente deshidrohalogenado, dando el compuesto de fórmula general II y/o su trímero.

12ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizado porque también comprende otra etapa en la que el compuesto de fórmula general I se hidroliza y/o alcoholiza para producir un compuesto de fórmula general VII, o una sal y/o un éster del mismo:



(VII)

donde R¹ a R⁷ tienen los significados dados para la fórmula general I.

13^a.- Procedimiento según la reivindicación 12^a, caracterizado porque se añade cianuro de hidrógeno a 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-eno y/o su trómero, para producir trans-2-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, compuesto que se hidroliza y/o alcoholiza para producir trans-2-carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, o una sal y/o un éster del mismo.

14^a.- Procedimiento según cualquiera de la reivindicación 12^a o reivindicación 13^a, caracterizado porque el compuesto de fórmula general I se alcoholiza usando un alcohol que tiene 1 a 3 átomos de carbono; el éster resultante se purifica por destilación; y el éster purificado se hidroliza usando agua que contiene opcionalmente una cantidad catalítica de un ácido mineral, o amoníaco acuoso, para producir un ácido de la fórmula general VII dada en la reivindicación 12^a.

15^a.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIPEROLIDINA.

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

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

Madrid, 13. NOV. 1979

P.A.

Fernando de la Torre
F. de la Torre

30

02119

LMN.-