



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 486.794	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 12-12-1979	

Con los datos del Registro de la Propiedad Industrial se figura en el tomo de la Patente de Invención.

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 48489/78	32 FECHA 14-12-1978	33 PAIS Gran Bretaña
--	------------------------	-------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 209/02 // A01N 9/22	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA CONVERSION DEL ISOMERO TRANS DE UN ESTER DE UN ACIDO"

71 SOLICITANTE (S)

SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V. (K 1471 SPA)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda

72 INVENTOR (ES)

Robert John Griffith SEARLE y Janet Anne DAY

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DOÑ ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.421)

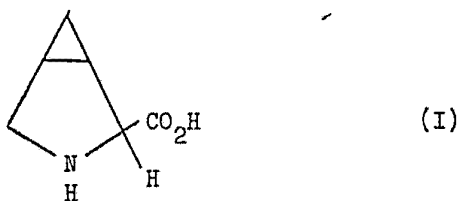
Jga

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la isomerización de derivados de 3-azabicyclo [3.1.0] hexano.

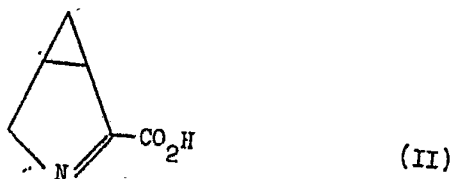
5 El 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano y algunos de sus derivados han puesto de manifiesto propiedades de regulación del crecimiento de plantas y de supresión de polen, sumamente útiles. El isómero cis (I) aislado, 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano, se encuentra en las semillas del castaño de Indias americano en pequeñas cantidades, y mucha investigación se ha encaminado a desarrollar un método sintético de producción de éste y otros isómeros en cantidades mayores.

10 Actualmente se ha descubierto un método mediante el cual el 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano y sus derivados pueden ser convertidos en el isómero cis correspondiente.

15 La invención proporciona un procedimiento para la conversión del isómero trans de un éster de un ácido cuyo esqueleto carbonado incluye la unidad



25 en el isómero cis de un éster tal, o el correspondiente ácido libre o una de sus sales, que comprende convertir el isómero trans en un éster de un ácido cuyo esqueleto carbonado incluye la unidad



1 e hidrogenar seguidamente dicho compuesto; y, en el caso de
que resulte un éster y se necesite un ácido o una sal, con-
vertir el éster resultante en el correspondiente ácido li-
bre o una de sus sales.

5 Como es lógico, existen diversas posibilidades de
isomerización, que dependen de la naturaleza de los substi-
tuyentes situados sobre el núcleo bicíclico. No obstante,
en toda esta memoria descriptiva, debe entenderse que un -
isómero trans es un isómero geométrico en el que el grupo
10 -CO₂- situado en la posición 2 del anillo de 3-azabicyclo-
hexano es trans respecto al grupo de puenteo situado en la
posición 6, y un isómero cis es un isómero geométrico en el
que el grupo -CO₂- es cis respecto al grupo de puenteo.

15 Ha de apreciarse que para cada isómero geométrico,
existe un par de isómeros ópticos, debido a la asimetría
del átomo de carbono en la posición 2.

El éster trans de partida puede ser o bien un és-
ter trans puro o puede encontrarse presente en una mezcla
de ésteres cis y trans. Así, cualquier mezcla de ésteres -
20 cis y trans puede ser convertida en compuestos cis, o en
una mezcla de compuestos trans y cis que contiene una pro-
porción aumentada de isómero cis, mediante el procedimiento
de la invención.

25 Si se desea, el producto obtenido directamente -
del proceso de hidrogenación, si es un éster, puede ser con-
vertido en el correspondiente ácido libre o una de sus sa-
les. Esto puede efectuarse mediante cualquier método adecua-
do, por ejemplo hidrólisis en condiciones ácidas o básicas,
y, si se desea, conversión subsiguiente del ácido libre re-
sultante en una de sus sales, o conversión de la sal resul-
30

1 tante en el correspondiente ácido libre. La hidrogenación
de ciertos ésteres puede producir directamente el ácido li-
bre cis, si el resto del éster de partida es uno que se des-
doble por hidrogenólisis. Así pues, si el producto deseado
5 del procedimiento de la invención es un ácido libre, una -
realización preferida del procedimiento comprende partir de
un éster tal, preferiblemente un éster bencílico. La hidro-
genólisis del éster bencílico de un ácido cuyo esqueleto car-
bonado incluye la unidad II, conduce no sólo a hidrogenóli-
10 sis del doble enlace C = N dando un isómero cis, sino que -
conduce también al desdoblamiento del resto de éster. Así,
se obtiene directamente un ácido cis libre. El éster de par-
tida puede prepararse, si se desea, por esterificación del
ácido libre o una de sus sales. Así, el procedimiento según
15 la invención puede usarse en efecto para convertir el isóme-
ro trans de un ácido cuyo esqueleto carbonado incluye la uni-
dad I, o una de sus sales, en el isómero cis de un ácido -
tal, o una sal o un éster del mismo.

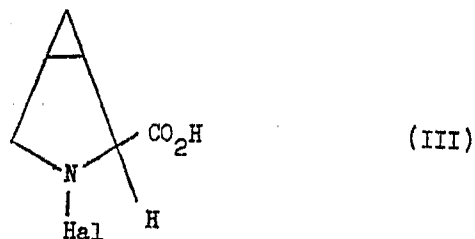
Preferiblemente, los esqueletos carbonados I y II
20 están substituidos sólo por átomos de hidrógeno.

El éster de partida puede ser, por ejemplo, un ós-
ter alcohílico, alquenílico, alquinílico, arílico, o aralco-
hílico, en el que resto de éster puede estar sin substituir
o substituido por uno o más de los mismos o diferentes subs-
25 tituyentes, seleccionados entre átomos de halógeno, grupos
alcohilo y grupos alcoxi. Preferiblemente, el éster es un
éster alcohílico, alquenílico o aralcohílico, en el que el
resto de éster está sin substituir. Más preferiblemente, el
éster es un éster alcohílico que tiene de 1 a 10, en espe-
30 cial de 1 a 4, átomos de carbono en el grupo alcohilo, o un

1 éster bencílico. Por ejemplo, el éster puede ser un éster -
 metílico, etílico, isopropílico o bencílico. Como es lógico,
 es posible preparar el isómero cis de un éster en el que el
 resto de éster es diferente del resto del éster de partida.
 5 Por ejemplo, ésteres que contienen grupos insaturados pue-
 den producir ésteres cis porque el resto de éster ha sido -
 hidrogenado a un grupo saturado.

La conversión del éster de partida en el éster del
 ácido II puede llevarse a cabo directamente usando un agen-
 10 te oxidante. El dióxido de manganeso es un reactivo adacua-
 do, y la oxidación puede ser llevada a cabo simplemente agi-
 tando el éster del compuesto de fórmula II con dióxido de -
 manganeso en presencia de un disolvente adecuado, por ejem-
 plo un hidrocarburo tal como benceno o petróleo ligero. La
 15 reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente.

Alternativamente, la conversión puede llevarse a
 cabo indirectamente, por ejemplo, por cloración o bromación
 de un éster de un ácido cuyo esqueleto carbonado incluye la
 unidad I, dando un éster de un ácido cuyo esqueleto carbona-
 20 do incluye la unidad



25 en la que Hal es un átomo de cloro o bromo, y seguidamente
 deshidrohalogenando el compuesto halogenado en el N. La ha-
 logenación puede ser llevada a cabo usando cualquier agente
 de halogenación adecuado, por ejemplo, N-bromo- ó, en espe-
 cial, N-clorosuccinimida, o un hipohalito orgánico o inorgá-
 nico, por ejemplo, hipoclorito de t-butilo o hipoclorito de
 30

1 sodio. Puede usarse convenientemente hipoclorito de sodio -
en la forma de hidróxido de sodio más cloro. La halogena-
ción se lleva a cabo adecuadamente mezclando el agente de -
halogenación con el éster de partida. Puede usarse cualquier
5 disolvente adecuado, por ejemplo un éter. La reacción puede
ser llevada a cabo por ejemplo a una temperatura comprendida
entre -10°C y $+30^{\circ}\text{C}$, dependiendo la temperatura óptima del -
agente de halogenación usado. Por ejemplo, si se usa como -
agente de halogenación un hipohalito, la reacción se lleva
10 a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre
 -10°C y $+5^{\circ}\text{C}$, mientras que si se usa como agente de haloge-
nación la N-clorosuccinimida, la reacción se lleva a cabo
del modo más conveniente a temperatura ambiente.

15 Los agentes de deshidrohalogenación adecuados pa-
ra la etapa de deshidrohalogenación, incluyen bases orgáni-
cas y bases inorgánicas, por ejemplo un hidróxido o alcóxi-
do de metal alcalino. No obstante, debe tenerse cuidado pa-
ra asegurar que las condiciones de reacción son tales que
el grupo éster no es atacado. Por esta razón, la base debe
20 ser relativamente no nucleófila; por ejemplo, el étoxido de
sodio se prefiere en general al hidróxido de sodio. La reac-
ción puede ser llevada a cabo en cualquier disolvente polar
adecuado, por ejemplo un éter o un alcohol, y se lleva a ca-
bo preferiblemente a una temperatura de hasta 150°C , de pre-
25 ferencia una temperatura comprendida entre 0° y 80°C .

El derivado de azabicyclohexeno resultante puede
ser aislado por cualquier método adecuado, o por lo menos
parte de la mezcla de reacción que contiene el derivado de
azabicyclohexeno, puede ser usada directamente en la etapa
30 de hidrogenación subsiguiente.

1 La etapa de hidrogenación del procedimiento según
la invención, pueda llevarse a cabo, por ejemplo, usando un
agente de transferencia de tipo hidruro; preferiblemente, -
sin embargo, se lleva a cabo usando hidrógeno gaseoso en -
5 presencia de un catalizador homogéneo, o, preferiblemente,
heterogéneo, por ejemplo un catalizador de paladio o plati-
no, tal como carbón vegetal con paladio o, preferiblemente,
óxido de platino pre-reducido. El proceso puede ser llevado
a cabo a presión atmosférica, pero preferiblemente se lleva
10 a cabo a presión elevada, por ejemplo hasta 150 atmósferas
manométricas.

La reacción de hidrogenación se lleva a cabo pre-
feriblemente a temperatura ambiente. No obstante, si se de-
sea, puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejem-
15 plo hasta 100°C.

Si el alcohol del que deriva el material de parti-
da de tipo éster es un líquido, la reacción de hidrogena-
ción se lleva a cabo preferiblemente usando este alcohol co-
mo disolvente. Así, en una realización del procedimiento, -
20 se usa como material de partida un éster etílico, y la hi-
drogenación se lleva a cabo usando etanol como disolvente.
Sin embargo, puede usarse, si se desea, cualquier otro di-
solvente adecuado, por ejemplo un éster, por ejemplo aceta-
to de etilo, o un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolue
25 no. Si el material de partida de tipo éster es por sí mismo
un líquido, la reacción puede ser llevada a cabo sin el uso
de disolvente.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

1

Ejemplo 1

(a) N-cloración de trans 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano.

5

Se añadió gota a gota hipoclorito de terc-butilo (3,24 g, 0,03 moles) a una solución agitada y enfriada con hielo de trans 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano - (4,65 g, 0,03 moles) en 90 ml de éter etílico seco, bajo atmósfera de nitrógeno y al abrigo de la luz. La temperatura ascendió desde 0° a 10°C. La solución se agitó durante 5 minutos.

10

(b) Preparación de 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hex-2-eno.

15

Se disolvió sodio (0,69 g) en etanol anhidro (90 ml) y la solución resultante se añadió rápidamente a la solución de 2-etoxi-carbonil-3-cloro-3-azabicyclo [3.1.0] hexano, obtenida en (a) anterior. Tuvo lugar una reacción exotérmica y la mezcla se agitó y enfrió durante 30 minutos. Se produjo un precipitado blanco fino que no pudo ser filtrado. Se evaporó el disolvente y el residuo se tomó en éter, se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Por evaporación se obtuvieron 4,8 g de 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hex-2-eno, en forma de un aceite.

20

25

(c) Preparación de cis 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano.

Se añadió catalizador de Adams (0,1 g) constituido por óxido de platino, a 20 ml de etanol, y se agitó fuertemente bajo hidrógeno a una presión de 2 atmósferas manométricas durante 15 minutos, para reducir a platino antes de usarle. Se añadió a la suspensión del catalizador previamen-

1 te reducido, una solución de 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo-
[3.1.0] hex-2-eno (1,5 g, 0,01 moles) en éter dietílico (20 -
ml), y la mezcla se agitó fuertemente bajo hidrógeno a 2 -
atmósferas manométricas y a temperatura ambiente, durante -
5 cinco horas. Se filtró la mezcla a través de "hyflo", un -
coadyuvante de filtración comercial, y se retiró el disol-
vente por evaporación. Se obtuvieron 1,3 g de 2-etoxicarbo-
nil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano en forma de un aceite de co-
lor amarillo pálido, que cristalizó dejando en reposo. Por
10 RMN no pudo detectarse la presencia de isómero trans.

(d) Preparación de cis 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano.

Se añadió hidróxido de sodio 2M (20 ml) a cis 2-
-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano (1,2 g) y la sus-
pensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, des-
15 pués de cuyo tiempo el aceite se había disuelto en su tota-
lidad. La solución se agitó durante 4 horas más a tempera-
tura ambiente y se dejó en reposo durante la noche. Después
se hizo pasar a través de una columna de resina Amberlite
410 en forma OH⁻. Se usaron como eluyentes 1 litro de agua
20 y después 1 litro de ácido clorhídrico 2N. El disolvente re-
sultante se evaporó y el residuo se aplicó a una columna de
resina Amberlite IRA 120 en forma H⁺, usando como eluyentes
agua y después hidróxido de amonio diluido. ("AMBERLITE" es
una Marca Registrada).

25 Se obtuvo 1 gramo de 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0]-
hexano, demostrándose mediante RMN que estaba casi todo en
la forma isómera cis.

Ejemplo 2

13129 30

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excep-

1 to que se usó como material de partida en la etapa (a) 2-
-isopropoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano (92% de isó-
mero trans, y 8% de isómero cis); se usó hidróxido de pota-
5 sio disuelto en alcohol isopropílico como agente de deshi-
drohalogenación en la etapa (b); y se usó en la etapa (c)
un catalizador de carbón vegetal con paladio al 5% en alco-
hol isopropílico. El producto resultante fue 2-isopropoxica-
bonil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano que mediante RMN se puso de
manifiesto contenía 85% de isómero cis y 15% de isómero
10 trans.

Ejemplo 3

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excep-
to que el modo operatorio de las etapas (a) y (b), fue reem-
15 plazado por lo siguiente:

Se añadió dióxido de manganeso (2 g) a una solu-
ción de 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hexano (1 g) en
50 ml de gasolina, punto de ebullición 40-60°C. La suspen-
sión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmós-
20 fera de nitrógeno, y la reacción fue seguida por cromatogra-
fía gas-líquido. Después de 4 horas se añadieron otros 2 g
de dióxido de manganeso.

La suspensión se dejó durante la noche a tempera-
tura ambiente, y después se filtró y evaporó. Se obtuvieron
25 0,85 g de 2-etoxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hex-2-eno, só-
lido, lo que corresponde a un rendimiento de 87%.

Ejemplo 4

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 2, excep-
to que las etapas (a) y (b) fueron reemplazadas por lo si-
30

1 guiente:

Una solución de 2-isopropoxicarbonil-3-azabicyclo
[3.1.0]hexano (8,45 g, 0,05 moles) en 100 ml de éter dietí-
lico seco, se añadió gota a gota a lo largo de 10 minutos
5 a una suspensión agitada de N-clorosuccinimida (11,48 g; -
0,086 moles) en 200 ml de éter dietílico seco, bajo nitró-
geno y protegido de la luz. La mezcla se agitó a 25-30°C du-
rante 2 horas y media. La mezcla se lavó entonces con sal-
muera (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se fil-
10 tró, y se enfrió a 0°C. Una solución de isopropóxido de so-
dio (preparada disolviendo 1,15 g de sodio en 100 ml de al-
cohol isopropílico anhidro) y 100 ml de diclorometano anhi-
dro, se añadió gota a gota a 0°C bajo nitrógeno, en la obs-
curidad. La suspensión se agitó a 0°C durante 1 hora, se -
15 evaporó, y el residuo se trató con agua (100 ml) y éter die-
tílico (500 ml). La solución etérea se secó entonces sobre
sulfato de sodio y se evaporó. Se obtuvieron 5,9 g de un lí-
quido de color anaranjado. Este se destiló en vacío, bajo
atmósfera de nitrógeno. Se obtuvieron 2,7 g de 2-isopropoxi
20 carbonil-3-azabicyclo [3.1.0]hex-2-ano.

Ejemplo 5

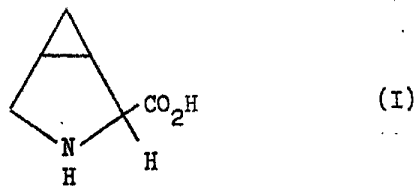
(a) Se añadió gota a gota hipoclorito de terc-butilo (1,84
g; 0,017 moles), a una solución del éster bencílico de 2-
25 -carboxi-3-azabicyclo [3.1.0]hexano (3,69 g; 0,017 moles), -
conteniendo 84% del isómero trans, en éter dietílico seco
(70 ml) a una temperatura entre 0 y 5°C bajo nitrógeno. La
solución se agitó a una temperatura entre 0 y 5°C, en la -
obscuridad, durante 15 minutos, y después se añadieron 5 ml
de trietilamina recién destilada. La suspensión se agitó a
30

- 1 temperatura ambiente durante 2 días, y entonces se evaporó. El residuo se agitó fuertemente con éter dietílico (500 ml) y agua (25 ml), y la capa etérea se separó, se lavó con - agua (25 ml) se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó.
- 5 El residuo se purificó por cromatografía obteniéndose 2,3 g de 2-benciloxicarbonil-3-azabicyclo [3.1.0] hex-2-eno.
- (b) Una solución del éster bencilico insaturado (1,33 g) en 40 ml de etanol absoluto se añadió a una suspensión de carbón vegetal con paladio al 5% (0,65 g) en 10 ml de etanol, bajo nitrógeno. La mezcla se agitó entonces fuertemente bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 1/2 horas. Se filtró la mezcla, y el filtrado etanólico acuoso se evaporó obteniéndose un sólido vítreo de color pajizo. La RMN mostró que este sólido era 2-carboxi-3-azabicyclo [3.1.0] hexano con una proporción cis:trans de 93:7.
- 15
- 20
- 25

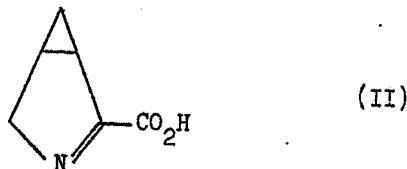
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Un procedimiento para la conversión del isómero trans de un éster de un ácido cuyo esqueleto carbonado incluye la unidad



en el isómero cis de un éster tal o del correspondiente ácido libre o una de sus sales, que comprende convertir el isómero trans en un éster de un ácido cuyo esqueleto carbonado incluye la unidad

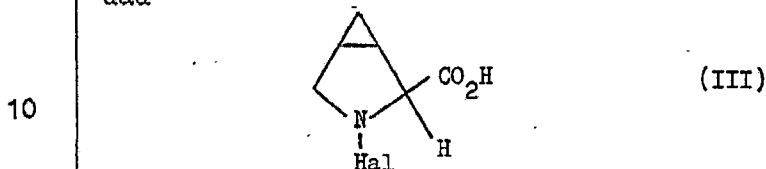


e hidrogenar subsiguientemente dicho compuesto; y en el caso de que resulte un éster y se requiera un ácido o una sal, convertir el éster resultante en el correspondiente ácido libre o una de sus sales.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el éster de partida se convierte en el éster II por reacción con un agente oxidante.

1 3ª.- Un procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el agente oxidante es dióxido de manganeso.

5 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el éster de partida se convierte en el éster II clorando o bromando el éster de partida, para dar un éster de un ácido cuyo esqueleto carbonado incluye la unidad



en la que Hal es un átomo de cloro o bromo, y deshidrohalogenando subsiguientemente el compuesto halogenado en el N.

15 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el éster de partida se clora usando N-clorosuccinimida, hipoclorito de t-butilo o hipoclorito de sodio.

20 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª ó la reivindicación 5ª, caracterizado porque la halogenación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -10°C y +30°C.

25 7ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4ª a 6ª, caracterizado porque la etapa de deshidrohalogenación se lleva a cabo usando un hidróxido o alcóxido de metal alcalino.

30 8ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4ª a 7ª, caracterizado porque la etapa de deshidrohalogenación se lleva a cabo a una temperatura de hasta 150°C.

1 9ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque la etapa de hidrogenación se lleva a cabo usando hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador heterogéneo.

5 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª caracterizado porque el catalizador comprende paladio o platino.

10 11ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque el alcohol del que procede el éster de partida es un líquido, y la etapa de hidrogenación se lleva a cabo usando este alcohol como disolvente.

15 12ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizado porque el éster cis resultante se convierte en el ácido libre correspondiente o una de sus sales.

13ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 12ª, caracterizado porque el éster de partida es un éster alcohílico.

20 14ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizado porque el éster de partida es uno en el que el resto de éster se desdobra por hidrogenólisis, produciendo de este modo el isómero cis de un ácido libre cuyo esqueleto carbonado incluye la unidad II.

25 15ª.- Un procedimiento según la reivindicación 14ª, caracterizado porque el éster de partida es un éster bencílico.

30 16ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracterizado porque las uni-

1 dades I y II están substituidas sólo por átomos de hidróge-
no.

17ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA CONVERSION DEL -
ISOMERO TRANS DE UN ESTER DE UN ACIDO".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

10

Madrid, 21. DIC. 1979

P.A.

Alberto de Elizáburu
Por Poderes

15

20

25