



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

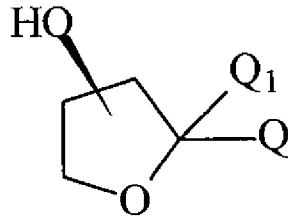
DOMANDA NUMERO	101999900810263
Data Deposito	23/12/1999
Data Pubblicazione	23/06/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

IDROLISI STEREOSPECIFICA DI ESTERI OTTICAMENTE ATTIVI.

La presente invenzione riguarda un procedimento stereospecifico per la preparazione di composti di formula generale (R)-(I) e di configurazione assoluta (R)



(R)-(I)

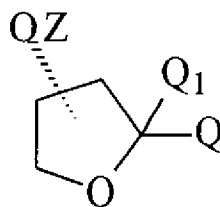
10 in cui:

Q e Q₁ sono atomi di idrogeno; oppure,

Q e Q₁ presi assieme formano un gruppo =O;

e l'atomo di carbonio asimmetrico a cui è legato il gruppo ossidrilico è in posizione α o β rispetto al gruppo CQQ₁.

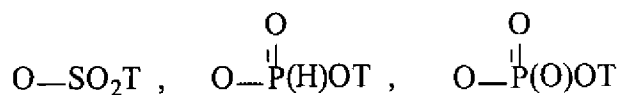
15 I composti di formula (R)-(I) possono essere preparati partendo da derivati (S)-(II)



(S)-(II)

25 in cui:

il gruppo OZ è il residuo di un estere di un acido solforico, fosfonico o fosforico scelto fra:



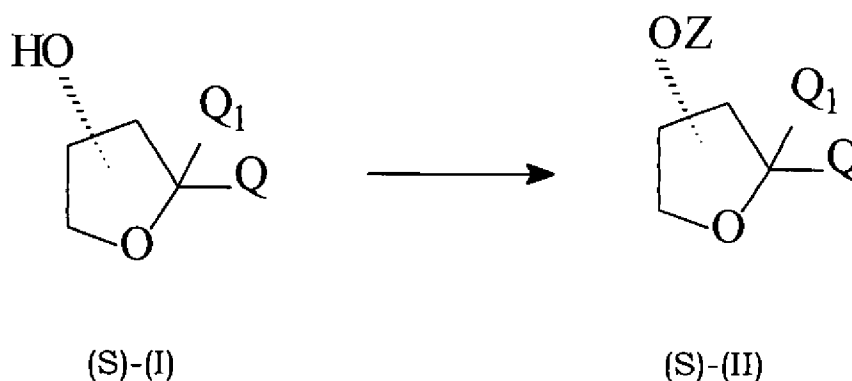
in cui:

T è uguale ad alchile C₁-C₁₀ eventualmente sostituito con uno o
più gruppi alogeno, quale, ad esempio, trialometile; oppure T è
un gruppo arilico, quale, ad esempio, fenile, tolile, alofenile o
nitrofenile.

I derivati di formula generale (S)-(II) possono essere preparati
a partire da composti (S)-(I) secondo il seguente schema di reazione

10 1:

SCHEMA 1



in cui Z, Q e Q₁ hanno i significati sopra definiti,

che comprende una reazione di esterificazione del gruppo ossidrilico
del composto (S)-(I) a dare il derivato (S)-(II), secondo metodi noti.

Composti di formula (S)-(I) in cui Q e Q₁ presi assieme
formano un gruppo =O, ed il gruppo OH è in posizione β, si
ottengono agevolmente ed a basso costo, utilizzando il procedimento

descritto nel brevetto IT 1276207, partendo da un prodotto di scarto quale la (S)-carnitina, mentre composti di formula (S)-(I) in cui Q e Q₁ rappresentano idrogeno, ed il gruppo OH è in posizione β, si ottengono ad esempio seguendo il procedimento descritto in Organic
5 Synthesis (38) 1958, 37-38.

I composti di formula (R)-(I) sono versatili intermedi chirali utilizzati in diverse sintesi industriali. Ad esempio, il composto di formula (R)-(I) in cui Q e Q₁ presi assieme formano un gruppo =O può essere utilizzato nella sintesi di antibiotici beta-lattamici, nel
10 noto anticonvulsivante GABOB (acido (R)-4-ammino-3-idrossibutirrico), e nella sintesi della (R)-carnitina.

Per i composti di formula (R)-(I), nonostante la loro riconosciuta utilità quali versatili intermedi, fino ad oggi non sono stati messi a punto dei procedimenti soddisfacenti che ne
15 consentano la sintesi su scala industriale.

Infatti, la sintesi di composti (R)-(I), in cui Q e Q₁ presi assieme formano un gruppo =O ed il gruppo OH è in posizione beta, a partire dall'acido L-ascorbico, richiede ben sette passaggi con basse rese (29%) (Tanaka, A.; Yamashita, K., *Synthesis*, **1987**, 570-
20 572).

La sintesi di composti (R)-(I) in cui Q e Q₁ rappresentano idrogeno, ed il gruppo OH è in posizione beta, a partire da dimetil-
(R)-malato, prevede una disagiata riduzione praticamente inattuabile su scala industriale, con il complesso borano-
25 dimetilsolfuro, che comporta problemi di sicurezza ed inquinamento

(Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T., *Chem. Lett.*, **1984**, 1389-1392).

La domanda di brevetto italiana RM95A000652 descrive la sintesi di (S)-Beta-idrossi-Gamma-butilrolattone partendo da (S)-carnitina. Con il metodo descritto in RM95A000652 è anche possibile preparare composti (R)-(I) partendo da (R)-carnitina. È evidente che tale procedimento non è economicamente vantaggioso essendo la (R)-carnitina un composto particolarmente pregiato e costoso.

La domanda di brevetto italiana RM97A000780 descrive la sintesi di composti (R)-(I) utilizzando come prodotto di partenza composti (S)-(I) in cui Q e Q₁ presi assieme formano un gruppo =O. Questo procedimento è svantaggioso perché prevede un elevato numero di passaggi e fornisce basse rese.

Risulterebbe pertanto vantaggioso disporre di un procedimento per la preparazione di composti di formula (R)-(I) attuabile su scala industriale, che non presenti i numerosi e gravi inconvenienti dei metodi noti: numero elevato di passaggi, basse rese, uso di reagenti costosi, pericolosi e/o inquinanti.

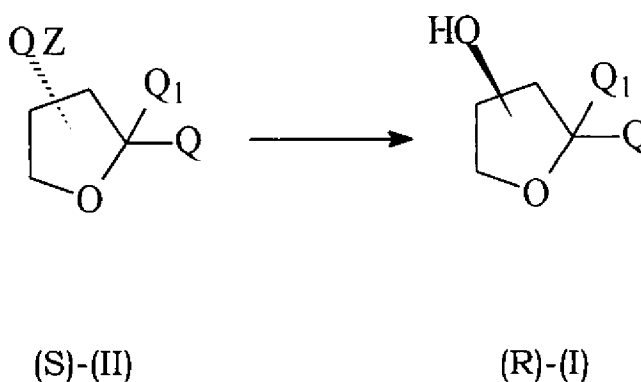
È stato ora trovato, e costituisce oggetto della presente invenzione, un nuovo procedimento per la preparazione di composti di formula (R)-(I) partendo da derivati di formula (S)-(II) che supera i problemi tecnici riscontrati nei procedimenti noti e precedentemente menzionati.

Il procedimento in accordo con la presente invenzione può essere schematizzato nel seguente schema 2:

SCHEMA 2

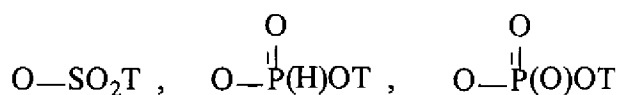
5

10



15 in cui:

il gruppo OZ è il residuo di un estere di un acido solforico, fosfonico, o fosforico scelto fra:



20

in cui:

T è uguale ad alchile C₁-C₁₀ eventualmente sostituito con uno o più gruppi alogeno, quale, ad esempio, trialometile; oppure

25

T è un gruppo arilico quale, ad esempio, fenile, tolile, alofenile o nitrofenile;

che comprende far reagire derivati di formula (S)-(II) con una soluzione acquosa di un acido organico o inorganico forte ad una

temperatura compresa tra 60 e 100 °C, preferibilmente tra 75 e 85°C.

Per acido organico o inorganico forte si intende qualsiasi acido che abbia un pKa relativo all'acqua negativo (March Advanced Organic Chemistry fourth edition pag. 248-252).

Un esempio non limitativo di tali acidi è rappresentato da acido cloridrico bromidrico, iodidrico, nitrico, fosforico, metansolfonico, solforico, trifluorometansolfonico, o benzensolfonico. Il rapporto molare tra l'acido e il substrato convenientemente è ≥ 1 , preferibilmente ≥ 2 .

La quantità di acqua utilizzata nel procedimento secondo l'invenzione è la minima possibile. Il rapporto migliore tra l'estere e l'acqua, in presenza dell'acido forte, è facilmente individuabile da prove di solubilità a caldo.

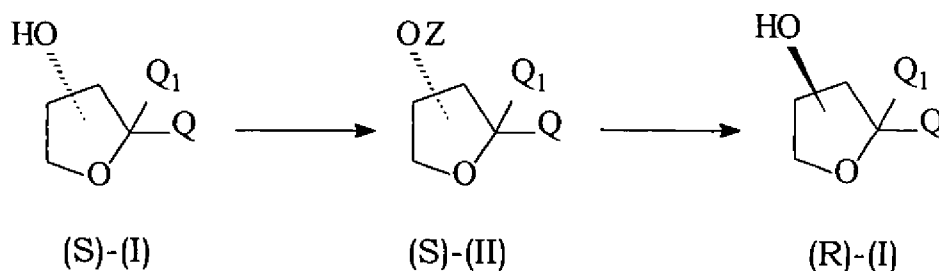
La reazione è condotta ad una temperatura compresa tra 60° e 100°C, preferibilmente tra 75 e 85°C.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione è un procedimento di preparazione di composti di formula (R)-(I) partendo da composti (S)-(I) secondo il seguente schema 3:

20

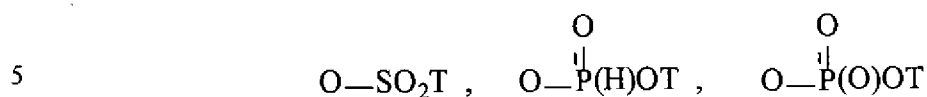
SCHEMA 3

25



in cui:

il gruppo OZ è il residuo di un estere di un acido solforico,
fosfonico, o fosforico scelto fra:



in cui:

T è uguale ad alchile C₁-C₁₀ eventualmente sostituito con uno
o più gruppi alogeno quale, ad esempio, trialometile; oppure

10 T è un gruppo arilico, quale, ad esempio, fenile, tolele,
alofenile o nitrofenile;

comprendente gli stadi di:

- a) esterificazione del gruppo ossidrilico del composto (S)-(I) a dare il
derivato (S)-(II);
- 15 b) far reagire il derivato di formula (S)-(II) dello stadio a) con una
soluzione acquosa di un acido organico o inorganico forte ad una
temperatura compresa tra 60 e 100 °C.

Per acido organico o inorganico forte si intende qualsiasi acido
che abbia un pKa relativo all'acqua negativo (March Advanced
20 Organic Chemistry fourth edition pag. 248-252).

Un esempio non limitativo di tali acidi è rappresentato da
acido cloridrico bromidrico, iodidrico, nitrico, fosforico,
metansolfonico, solforico, trifluorometansolfonico, o benzensolfonico.

La reazione è condotta ad una temperatura compresa tra 60° e 100°C, preferibilmente tra 75 e 85°C.

Il rapporto molare tra l'acido e il substrato convenientemente è ≥ 1 , preferibilmente ≥ 2 .

5 La quantità di acqua utilizzata nel procedimento secondo l'invenzione è la minima possibile. Il rapporto migliore tra l'estere e l'acqua, in presenza dell'acido forte, è facilmente individuabile da prove di solubilità a caldo.

Grazie al procedimento secondo l'invenzione, nelle sue diverse
10 realizzazioni, è ora possibile effettuare l'inversione configurazionale dell'atomo di carbonio asimmetrico con elevata stereospecificità, alte rese, ed in un modo molto più agevole rispetto alle tecniche fino ad ora utilizzate.

Nella seguente Tabella 1, vengono mostrati i risultati ottenuti
15 nella conversione del derivato (S)-3-mesilossi-4-butirrolattone (III), avente un eccesso enantiomerico (e.e.) >99%, in (R)-3-idrossi-butirrolattone in cui sono stati utilizzati rapporti molari tra l'acido e il substrato compresi tra 0 e 2.

20

25

Tabella 1: Idrolisi del (S)-3-mesilossi-4-butirrolattone in acqua a
80-85°C

Rapporto molare tra acido aggiunto e (S)-3-mesilossi-4-butirrolattone (III)	Acido utilizzato	(R)-3-idrossi-butirrolattone (e.e. %)
0	Nessuno	67,2
0,2	HCl oppure CH ₃ SO ₃ H	78,7-81,5
1	HCl oppure CH ₃ SO ₃ H oppure HNO ₃	84-87
2	HCl oppure HNO ₃	94,6-96,0

5 I dati riportati in Tabella 1 mostrano che il rapporto molare tra l'acido e il substrato è convenientemente ≥ 1 , preferibilmente ≥ 2 .

Vengono di seguito riportati alcuni esempi che illustrano ulteriormente l'invenzione.

ESEMPIO 1

10 **Preparazione di (R)-3-idrossi-4-butirrolattone.**

10 g di (S)-3-mesilossi-4-butirrolattone, preparati secondo la metodica riportata in RM97A 000780 a partire da (S)-3-idrossi-4-butirrolattone avente e.e. >99%, vennero sospesi in H₂O (0,2 L) ed addizionati di HCl 37% (11 g).

La miscela venne scaldata ad 80°C per circa 8h e fornì (R)-3-idrossi butirrolattone avente un e.e. del 96% e 2-(5H)-furanone in rapporto circa 2/1, con quasi totale scomparsa del mesilato di partenza.

5 La miscela venne quindi trattata con NaOH 7% (70 ml), concentrata a secchezza e ripresa con acetone (0,2 L) per permettere la precipitazione dei sali che vengono allontanati mediante filtrazione.

10 La miscela venne nuovamente concentrata per dare un residuo di 9,3 g.

Un campione purificato mediante cromatografia su resina XAD 1600T, usando H₂O come eluente fornì (R)-3-idrossi-4-butirrolattone avente potere rotatorio $[\alpha]_D^{25} +83$ (c = 1,2 % , CH₃OH), e.e. 96%, con una resa del 75%.

15 **ESEMPIO 2**

Preparazione di (R)-3-idrossi-tetraidrofurano.

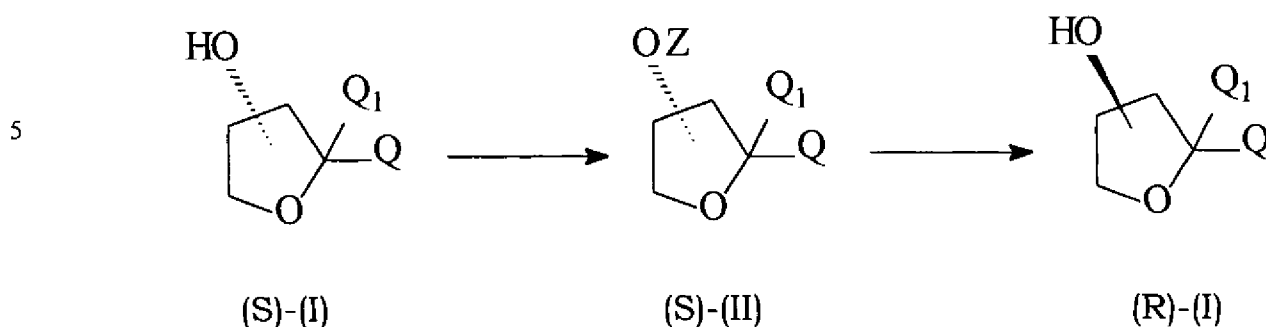
Operando come nell'esempio 1 ma utilizzando 2,7 g di (S)-3-mesilossi-tetraidrofurano preparati a partire da (S)-3-idrossi-tetraidrofurano, avente e.e. >99%, si ottenne (R)-3-idrossi-tetraidrofurano avente potere rotatorio $[\alpha]_D^{25} -17,1$ (c = 2,5 % , CH₃OH), e.e. 97%, con una resa del 75%.

23 DIC. 1999



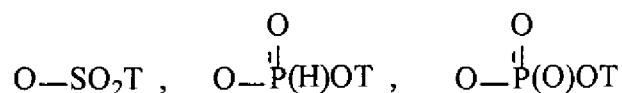
SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

2. Procedimento di preparazione di composti di formula generale (R)-(I) da composti (S)-(I) secondo il seguente schema di reazione



10 in cui:

il gruppo OZ è il residuo di un estere di un acido solforico, fosfonico, o fosforico scelto fra:



15

in cui:

T è uguale ad alchile C₁-C₁₀ eventualmente sostituito con uno o più gruppi alogeno; oppure T è un gruppo arilico;

comprendente gli stadi di:

- 20
- a) esterificazione del gruppo ossidrilico del composto (S)-(I) a dare il derivato (S)-(II);
 - b) far reagire il derivato di formula (S)-(II) dello stadio a) con una soluzione acquosa di un acido organico o inorganico forte ad una temperatura compresa tra 60 e 100 °C.

25

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il gruppo T è metile o trialometile.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'arile è scelto nel gruppo consistente di: fenile, tolile, alofenile o nitrofenile.
5. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'acido è scelto nel gruppo consistente di: acido cloridrico bromidrico, iodidrico, nitrico, fosforico, metansolfonico, solforico, trifluorometansolfonico, o benzensolfonico.
- 10 6. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il rapporto molare tra l'acido e il substrato è ≥ 1 .
7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui il rapporto molare tra l'acido e il substrato è preferibilmente ≥ 2 .
8. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la temperatura è preferibilmente tra 75 e 85°C.
- 15

23 DIC. 1999

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

