



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900369740
Data Deposito	26/05/1994
Data Pubblicazione	26/11/1995

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

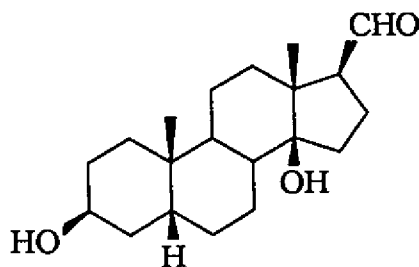
PROCEDIMENTO MIGLIORATO PER LA PREPARAZIONE DELLA 14B-IDROSSI-
ETIANALDEIDE.

Procedimento migliorato per la preparazione della 3 β ,14 β -diidrossietianaldeide

La presente invenzione riguarda un procedimento migliorato per la preparazione della 3 β ,14 β -diidrossietianaldeide

5

RM 94 A 000330



di cui è nota l'utilità quale intermedio per la preparazione di farmaci antiipertensivi.

- 10 Sono già note varie sintesi per la preparazione della 3 β ,14 β -diidrossietianaldeide, che presentano tuttavia notevoli inconvenienti, tali da renderle difficilmente applicabili su scala industriale. La sintesi più nota ed utilizzata descritta in letteratura (si veda ad esempio: Boutagy J. S. e Thomas R. E., *Aust. J. Chem.* **1971**, 24, 2723) si basa sull'ossidazione dell'anello lattonico della digitossigenina 3-acetato con ozono: i passaggi successivi contemplano la riduzione, in genere con zinco in acido acetico, dell'ozonuro formatosi a cheto derivato **B** (vedi **Schema 1** R=COCHO), riduzione di **B** a tetolo **C** con sodio boroidruro e infine, dopo idrolisi basica del gruppo acetossi in posizione 3, ossidazione del tetolo con sodio periodato a dare l'aldeide desiderata (la resa complessiva sul prodotto grezzo è di circa l'80%).
- 15
- 20

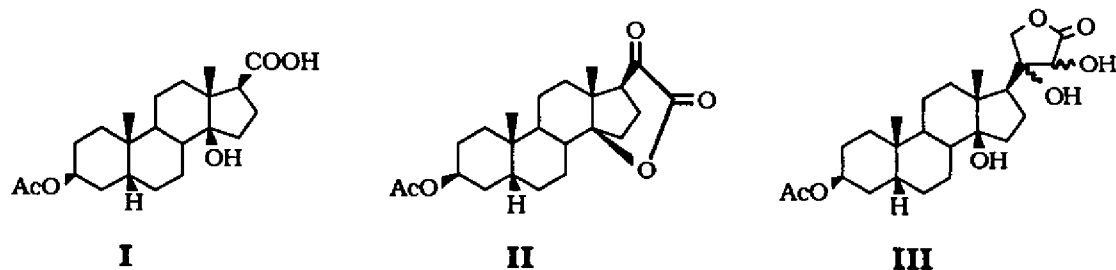
- Un altro metodo di sintesi, meno produttivo in termini di resa, descritto in letteratura (per esempio: Lindig C., *J. Prakt. Chem.* **1986**, 328, 682) prevede la degradazione ossidativa dell'anello lattonico α,β -
- 25

insaturo con KMnO_4 a dare come prodotto principale l'acido 3β -
acetossi- 14β -idrossietianico **I** della **Figura 1**; il gruppo carbossilico
può essere poi ridotto ad alcool e successivamente ossidato a dare la
5 $3\beta,14\beta$ -diidrossietianaldeide. Nella reazione con KMnO_4 si forma
anche, come sottoprodotto il chetolattone **II** della **Figura 1** che, se si
vuole portare ad acido 3β -acetossi, 14β -idrossietianico **I**, deve essere
ossidato con H_2O_2 in acido acetico: questa reazione, oltre a dare una
resa scarsa, pone problemi di sicurezza dovuti alla possibile
10 formazione di peracidi, potenzialmente instabili ed esplosivi.

La $3\beta,14\beta$ -diidrossietianaldeide può essere anche ottenuta dal
diidrossi derivato **III** della **Figura 1**, che si ottiene per reazione della
digitossigenina 3-acetato con osmio tetrossido (Schüpbach M.,
Krasso A. F., Binder M. e Tamm C., *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54,
15 2007), che deve essere comunque usato in quantità stechiometrica;
quantità catalitiche di osmio tetrossido, rigenerate in continuo da un
altro ossidante presente nella miscela di reazione non portano al
prodotto voluto con rese apprezzabili. L'osmio tetrossido è inoltre un
composto altamente tossico (LD_{50} 162 mg/Kg nel topo per
20 somministrazione orale) e molto costoso.

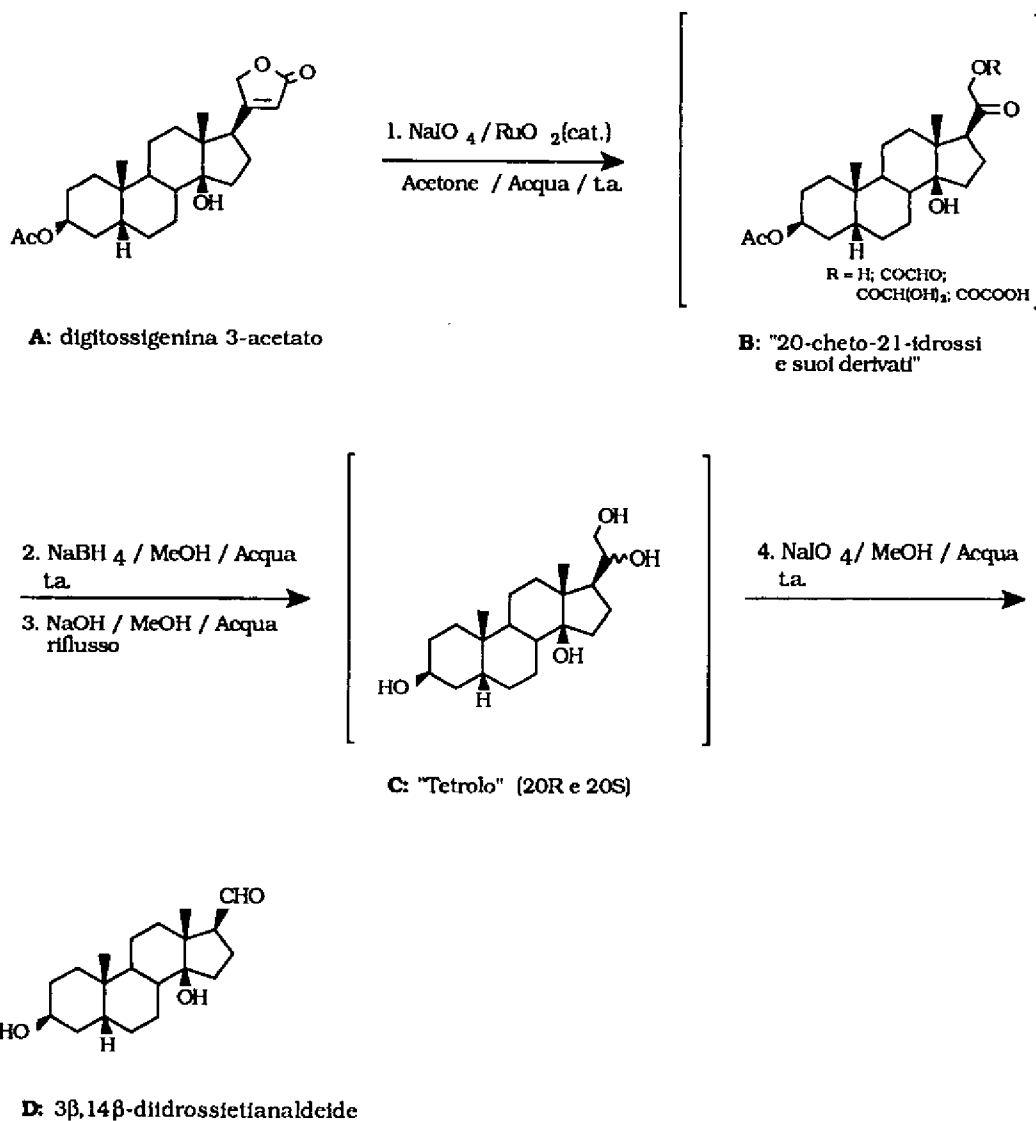
./.

Figura 1



Il procedimento secondo la presente invenzione, è illustrato nel
5 seguente **Schema 1**.

Schema 1



SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

Il procedimento secondo l'invenzione prevede anch'esso, similmente alla sintesi con ozono, l'ossidazione dell'anello lattonico α,β -insaturo della digitossigenina 3-acetato **A** a dare un derivato chetonico **B**; la
5 successiva riduzione di **B** con sodio boroidruro e l'idrolisi in ambiente basico dei gruppi esterei, presenti in posizione 3 e 21, a dare il tetrollo **C** ed infine l'ossidazione di tale tetrollo a $3\beta,14\beta$ -diidrossietianaldeide con periodati alcalini.

10 Il procedimento della presente invenzione è tuttavia caratterizzato dal fatto che l'ossidazione dell'anello lattonico della digitossigenina 3-acetato avviene mediante periodati alcalini in presenza di una quantità catalitica di tetrossido di rutenio (RuO_4). Il tetrossido di rutenio non si aggiunge tal quale alla miscela di reazione, ma si
15 ottiene direttamente in situ per reazione di RuO_2 idrato o RuCl_3 idrato con un periodato alcalino.

Si è trovato che il procedimento secondo l'invenzione presenta notevoli vantaggi rispetto ai metodi di sintesi della tecnica nota.

Infatti:

20 (1) le varie reazioni o passaggi vengono realizzate consecutivamente, nello stesso reattore, senza bisogno di isolare o purificare i prodotti intermedi **B** e **C**;

(2) sia la resa che la purezza della $3\beta,14\beta$ -diidrossietianaldeide sono superiori a quelle realizzate con le sintesi
25 note;

./.

(3) si evita l'uso di sostanze tossiche (come l'osmio tetrossido) e la formazione di composti potenzialmente pericolosi in quanto esplosivi quali gli ozonuri, che si formano come intermedi
5 nella sintesi basata sulla ossidazione della digitossigenina 3-acetato con ozono.

Sono pertanto evidenti i vantaggi in termini di costi, tempi e sicurezza, conseguibili con il procedimento dell'invenzione.

10 Il procedimento della presente invenzione viene ulteriormente illustrato dal seguente esempio.

ESEMPIO

Ad una soluzione di digitossigenina 3-acetato **A** (100,0 g) in 3 L di acetone, mantenuta sotto agitazione ed a temperatura ambiente, si
15 aggiunse una soluzione di 128,5 g di NaIO_4 e 0,4 g di $\text{RuO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in acqua. Dopo 30 minuti si aggiunse una soluzione di 128,5 g di NaIO_4 e 0,4 g di $\text{RuO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in acqua (la temperatura sale fino a 40-45 °C); dopo 15 minuti dall'ultima aggiunta si addizionarono 80 mL di isopropanolo e si agitò per 15 minuti.

20 Il solido formatosi venne filtrato e lavato direttamente su filtro con acetone e l'acetone distillato via a pressione ridotta; si ottenne così una sospensione alla quale vennero aggiunti 1,5 L di metanolo. Il pH della risultante sospensione venne regolato a circa 7 con NaOH 50%. A questa sospensione vennero aggiunti 11,0 g di NaBH_4 disciolti in
25 300 mL di metanolo e la miscela di reazione venne agitata per 1 ora

./.

(la temperatura salì spontaneamente a 30-35 °C).

Si aggiunsero quindi 50,0 g di NaOH in pastiglie e la miscela di reazione fu tenuta a riflusso per 1 ora. Dopo raffreddamento a
5 temperatura ambiente, il pH venne portato a circa 6 con HCl conc. e alla sospensione si aggiunsero sotto agitazione 90,0 g di NaIO₄; la temperatura salì spontaneamente fino a circa 30 °C.

Dopo un'ora il solido venne filtrato e lavato su filtro con etile acetato. Ai filtrati riuniti venne aggiunto 1 L di acqua. Le due fasi furono
10 separate, la fase acquosa venne estratta di nuovo con etile acetato e la fase organica fu lavata, in successione, con una soluzione satura di NaCl contenente acido ascorbico (4 g/L), con una soluzione satura di NaCl contenente NaHCO₃ (50 g/L) ed infine con una soluzione satura di NaCl. Si anidrificò su Na₂SO₄ anidro e si evaporò il solvente
15 a pressione ridotta. Si ottennero 73,5 g (95,6%) di **3β,14β-diidrossietianaldeide** sotto forma di solido schiumoso bianco, con una purezza intorno al 97%).

Un campione di 10 g venne cristallizzato da acetonitrile/acqua 7/3 (3 mL/g) per dare 8,5 g di aldeide con un pf di 148-151 °C.

20 IR: ν_{\max} (KBr) : 3600-3200 (OH); 1705 (CHO) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃, δ p.p.m.): 0,97 (s, 19-CH₃); 1,04 (s, 18-CH₃); 4,14 (m, 3-CH); 9,73 (d, J 3,8 Hz, 20-CHO). MS: M a m/e 320.

26 MAG. 1994

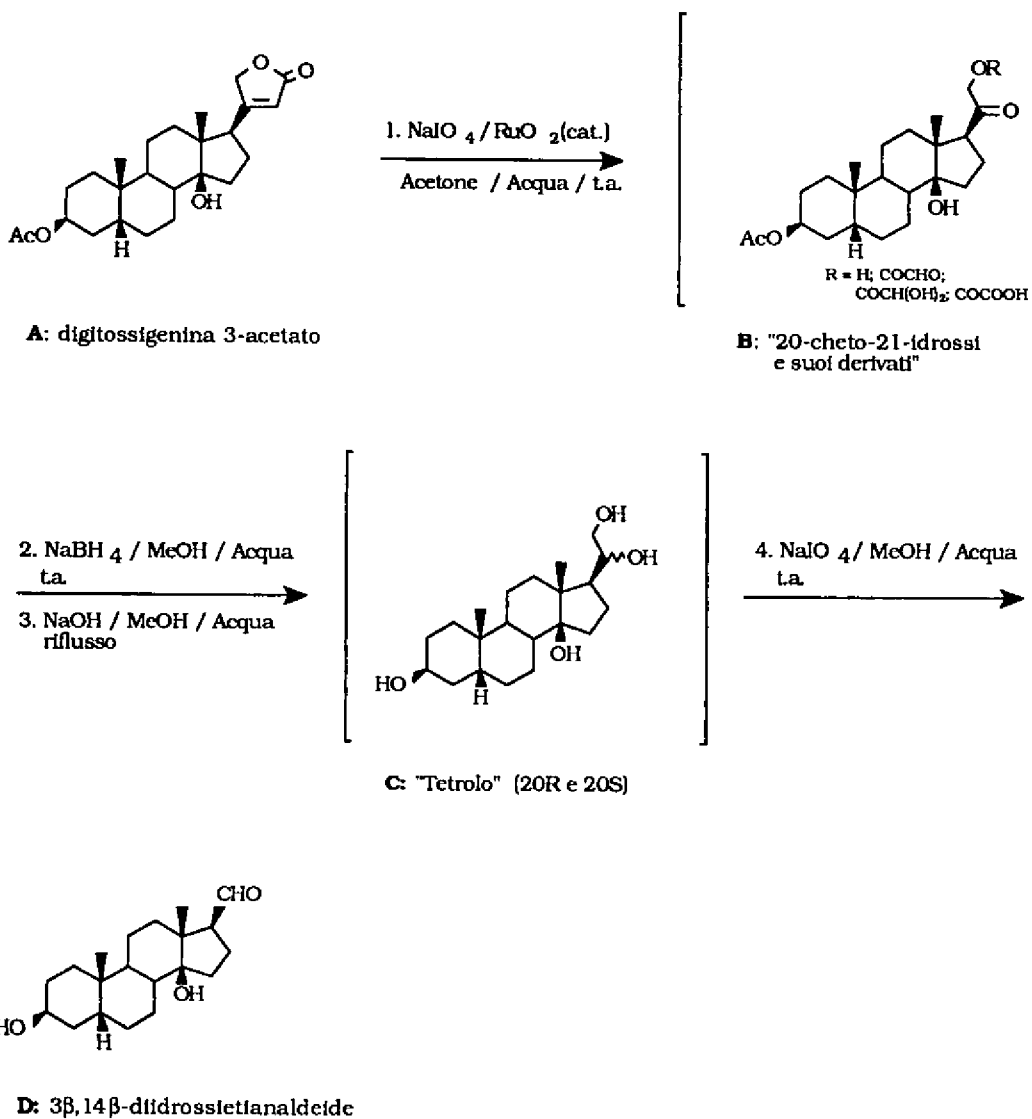
./.



SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

Rivendicazioni

1. Procedimento per la produzione della 3β,14β-diidrossietanaleide
 5 secondo lo schema di reazione seguente:



SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

(a) ossidare l'anello lattonico α,β -insaturo della digitossigenina 3-acetato **A** con ottenimento del derivato chetonico **B**;

(b) ridurre **B** con sodio boroidruro e idrolizzare i gruppi esterei
5 presenti in posizione 3 e 21 con ottenimento del tetrololo **C**; e

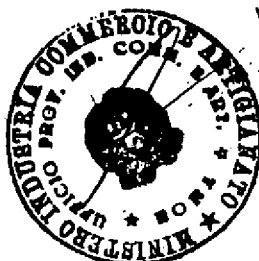
(c) ossidare il tetrololo **C** con un periodato alcalino con ottenimento della $3\beta,14\beta$ -diidrossietianaldeide,

caratterizzato dal fatto che l'ossidazione dello stadio (a) avviene
mediante periodati alcalini in presenza di una quantità catalitica di
10 tetrossido di rutenio.

2. Procedimento secondo la rivendicazione **1**, caratterizzato dal fatto
che la quantità catalitica di tetrossido di rutenio viene prodotta in
situ per reazione di RuO_2 idrato o RuCl_3 idrato con il periodato
15 alcalino.

3. Procedimento secondo le rivendicazioni **1** o **2**, caratterizzato dal
fatto che gli stadi (a), (b) e (c) vengono condotti consecutivamente,
20 senza isolare e purificare i composti intermedi **B** e **C**.

26 MAG, 1994



SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA