



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102013032345-4 A2

(22) Data do Depósito: 16/12/2013

(43) Data da Publicação: 08/12/2015

(RPI 2344)



* B R 1 0 2 0 1 3 0 3 2 3 4 5 A

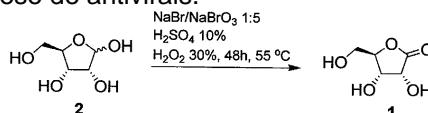
(54) Título: PREPARAÇÃO DA D-RIBONOLACTONA EMPREGANDO BROMETO E BROMATO DE SÓDIO

(51) Int. Cl.: C07D 307/33; A61P 31/12

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

(72) Inventor(es): GUSTAVO POZZA SILVEIRA, CASSANDRA BONIFANTE DE CARVALHO, THAÍS FREITAS RIBEIRO

(57) Resumo: PREPARAÇÃO DA D-RIBONOLACTONA EMPREGANDO BROMETO E BROMATO DE SÓDIO. A presente invenção descreve a preparação da D-ribonolactona pela oxidação do carbono anomérico da D-ribose empregando-se uma mistura de brometo de sódio e bromato de sódio na presença de peróxido de hidrogênio e ácido sulfúrico. A D-ribonolactona é um importante intermediário na síntese de antivirais.



PREPARAÇÃO DA D-RIBONOLACTONA EMPREGANDO BROMETO E BROMATO DE SÓDIO

Campo da Invenção

A presente invenção descreve a preparação de D-ribonolactona que é
5 um importante intermediário na síntese de antivirais.

D-Ribonolactona é um importante intermediário para síntese de
inúmeras moléculas com atividade biológica entre as quais se destacam drogas
antivirais. Este derivado da D-ribose é preparado a partir de inúmeros métodos
descritos na literatura que envolvem o emprego de reagentes nocivos como
10 bromo molecular ou catalisadores metálicos de elevado custo. O presente
invento utiliza reagentes de baixa toxicidade - brometo e bromato de sódio em
meio aquoso, na presença de peróxido de hidrogênio, como oxidantes para
preparação de D-ribonolactona.

A síntese em grande escala da D-ribonolactona utiliza bromo molecular
15 como fonte primária de oxidação da D-ribose. Devido à alta toxicidade do
bromo molecular este método torna-se pouco atrativo para sua produção em
larga escala.

No estado da técnica, foram identificados alguns documentos
relevantes que serão descritos a seguir:

20 D-Ribolactona **1** é preparada em escala de centenas de quilos pela
oxidação da D-ribose (**2**) a partir de métodos que envolvem o emprego de
reagentes nocivos como bromo molecular (Williams, J. D.; Kamath, V. P.;
Morris, P. E.; Townsend, L. B. *Org. Synth. Coll.* **2009**, *11*, 88–92; Batra, H.;
Moriarty, R. M.; Penmasta, R.; Sharma, V.; Stanciuc, G.; Staszewski, J. P.;
25 Tuladhar) que é altamente corrosivo, volátil e tóxico. A utilização de
catalisadores metálicos de elevado custo como Pd-Bi (S. M.; Walsh, D. A. *Org.*
Process Res. Dev. **2006**, *10*, 484–486) e RhH(Ph₃)₄ (Isaac, I.; Stasik, I.;
Beauperè, D.; Uza, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 383–386) foram reportados
para síntese da D-ribolactona **1** em escala de gramas.

30 Portanto, do que se depreende do estado da técnica, não foram
encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da

presente invenção. Desta forma, a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

D-Ribonolactona é um importante intermediário para síntese de inúmeras moléculas com atividade biológica entre as quais se destacam drogas antivirais. Este derivado da D-ribose é preparado a partir inúmeros métodos descritos na literatura que envolvem o emprego de reagentes nocivos como bromo molecular ou catalisadores metálicos de elevado custo como Pd-Bi.

Em um aspecto o presente invento apresenta a preparação da D-ribonolactona pela oxidação do carbono anomérico da D-ribose empregando-se uma mistura de brometo de sódio e bromato de sódio na presença de peróxido de hidrogênio e ácido sulfúrico 10% e bissulfito de sódio como agente redutor (bissulfito de sódio não é agente redutor do carboidrato, mas sim do bromo formado em excesso na reação que precisa ser eliminado após a formação do produto desejado). O agente redutor da reação é o bromo molecular formado *in situ* pela reação entre brometo e bromato de sódio na presença do peróxido.

Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Descrição detalhada da Invenção

O presente experimento aplica a utilização de reagentes de baixa toxicidade - brometo e bromato de sódio em meio aquoso, na presença de peróxido de hidrogênio, como oxidantes para preparação de D-ribonolactona (1). Este processo evita a utilização de bromo molecular como agente oxidante.

Para a obtenção da D-ribonolactona deve-se utilizar NaBr (0,264 - 264 mmol), NaBrO₃ (1,840 - 1840 mmol) e água até dissolver os sais (aproximadamente 12 - 12000 ml), D-ribose (2) (2 - 2000 mmol). Todos os reagentes são adicionados à temperatura do ambiente. O balão reacional é resfriado com gelo e então são adicionados H₂SO₄ (10% em H₂O, 6,61 - 6610 mmol) com posterior adição de H₂O₂ (solução 30% em H₂O; 5,29 - 5290 mmol) gotejado, mantendo-se a solução da temperatura do banho de resfriamento a 0

— 5° C. A solução marrom formada é deixada sob aquecimento (50 — 55° C) por 48h. Na₂S₂O₇ é adicionado na solução até que a mesma se torne uma solução transparente, seguido de Na₂CO₃ até pH = 2 — 3. O solvente reacional é coevaporado (evaporado conjuntamente) tolueno em rotaevaporador a
5 pressão reduzida. Ao sólido branco obtido são adicionados *n*-butanol e a suspensão deixada em banho de vapor de água por 30 minutos. O líquido é transferido para um balão de 50 ml e evaporado até secura. Este procedimento é repetido por mais 1 vez para gerar D-ribonolactona (**1**). O produto **1** é cristalizado dissolvendo-se este sólido em 5 mL de *n*-butanol pré-aquecido a 70
10 °C e esperando-se os cristais serem formados a temperatura ambiente.

O exemplo aqui mostrado tem o intuito de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

Exemplos

15 Em um balão reacional de fundo redondo de uma boca são adicionados 27 mg de NaBr (0,264 mmol), 277 mg de NaBrO₃ (1,840 mmol) e água até dissolver os sais (aproximadamente 12 ml). Em seguida, 300 mg de D-ribose (**2**) (2 mmol) é acrescentado a solução a 25° C. O balão reacional é resfriado com gelo por 5 minutos e então são lentamente adicionados 0,6 ml de
20 H₂SO₄ (10% em H₂O, 6,61 mmol) (aproximadamente uma gota/segundo). O balão reacional é conectado a um funil de adição de 20 ml sendo o mesmo preenchido com 0,6 ml de H₂O₂ (solução 30% em H₂O; 5,29 mmol). Peróxido de hidrogênio é gotejado mantendo-se a solução da temperatura do banho de resfriamento a 0 — 5° C. O funil de adição é desconectado, o balão é lacrado e
25 a solução marrom deixada sob aquecimento (50 — 55° C) por 48h. Na₂S₂O₇ é adicionado na solução até que a mesma torne-se uma solução transparente, seguido de Na₂CO₃ até pH = 2 — 3. O solvente reacional é coevaporado (evaporado conjuntamente) com 4 ml de tolueno em rotaevaporador a pressão reduzida (10 — 20 mmHg) mantendo-se o banho em temperatura inferior a 50°
30 C. Ao sólido branco obtido são adicionados 15 ml de *n*-butanol e a suspensão deixada em banho de vapor de água por 30 minutos. O líquido é transferido

para um balão de 50 ml e evaporado até *secura*. Este procedimento é repetido por mais 1 vez para gerar 207 mg de D-ribonolactona (**1**) (Figura 1) (70%) como um sólido branco amorfo. O produto **1** é cristalizado dissolvendo-se este sólido em 5 mL de *n*-butanol pré-aquecido a 70 °C e esperando-se os cristais serem
5 formados a temperatura ambiente (148 mg, 50%).

O mesmo procedimento pode ser utilizado para oxidação da D-manose a D-manonolactona.

Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outros
10 variantes, abrangidos no escopo das reivindicações anexas.

Descrição detalhada da figura

Figura 1: Esquema de obtenção da D-Ribonolactona.

Reivindicações

1. Preparação da D-Ribonolactona empregando brometo e bromato de sódio, **caracterizada por** compreender NaBr, NaBrO₃, água, D-ribose ou D-manose como reagentes.
5
2. Preparação da D-Ribonolactona empregando brometo e bromato de sódio de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** compreender o uso de solução ácida preparada com ácido sulfúrico e peróxido de hidrogênio.
- 10 3. Preparação da D-Ribonolactona empregando brometo e bromato de sódio de acordo com as reivindicações 1-2, **caracterizada por** compreender as seguintes etapas:
 - A) adição dos reagentes e solubilização com água;
 - B) resfriamento do meio reacional com gelo e adição de solução de
15 ácido sulfúrico;
 - C) adição lenta de peróxido de hidrogênio
 - D) aquecimento do meio reacional entre 50-55°C por aproximadamente 48 horas;
 - E) adição de tiosulfato de sódio seguido de carbonato de sódio até
20 pH ácido aproximado 2-3;
 - F) evaporação do solvente;
 - G) adição de *n*-butanol seguida de aquecimento em banho de vapor de água e separação da fase líquida;
 - H) evaporação da fase líquida.

Figura

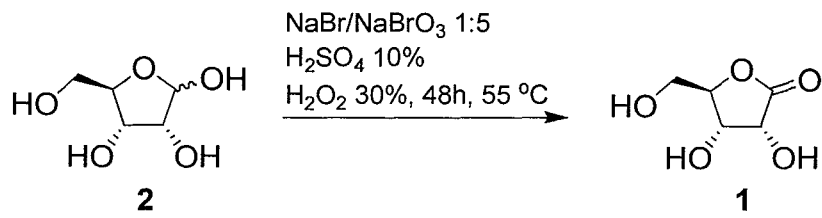


Figura 1

Resumo**PREPARAÇÃO DA D-RIBONOLACTONA EMPREGANDO BROMETO E
BROMATO DE SÓDIO**

A presente invenção descreve a preparação da D-ribonolactona pela
5 oxidação do carbono anomérico da D-ribose empregando-se uma mistura de
brometo de sódio e bromato de sódio na presença de peróxido de hidrogênio e
ácido sulfúrico. A D-ribonolactona é um importante intermediário na síntese de
antivirais.