

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 060 354**

51 Int. Cl.⁵: C07D 307/92

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **91901525.5**

86 Fecha de presentación : **13.12.90**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 506 776**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.92**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de esclareoluro.**

30 Prioridad: **21.12.89 DE 39 42 358**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.11.94

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.11.94

73 Titular/es:
**Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien
D-40191 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es: **Gerke, Thomas y
Bruns, Klaus**

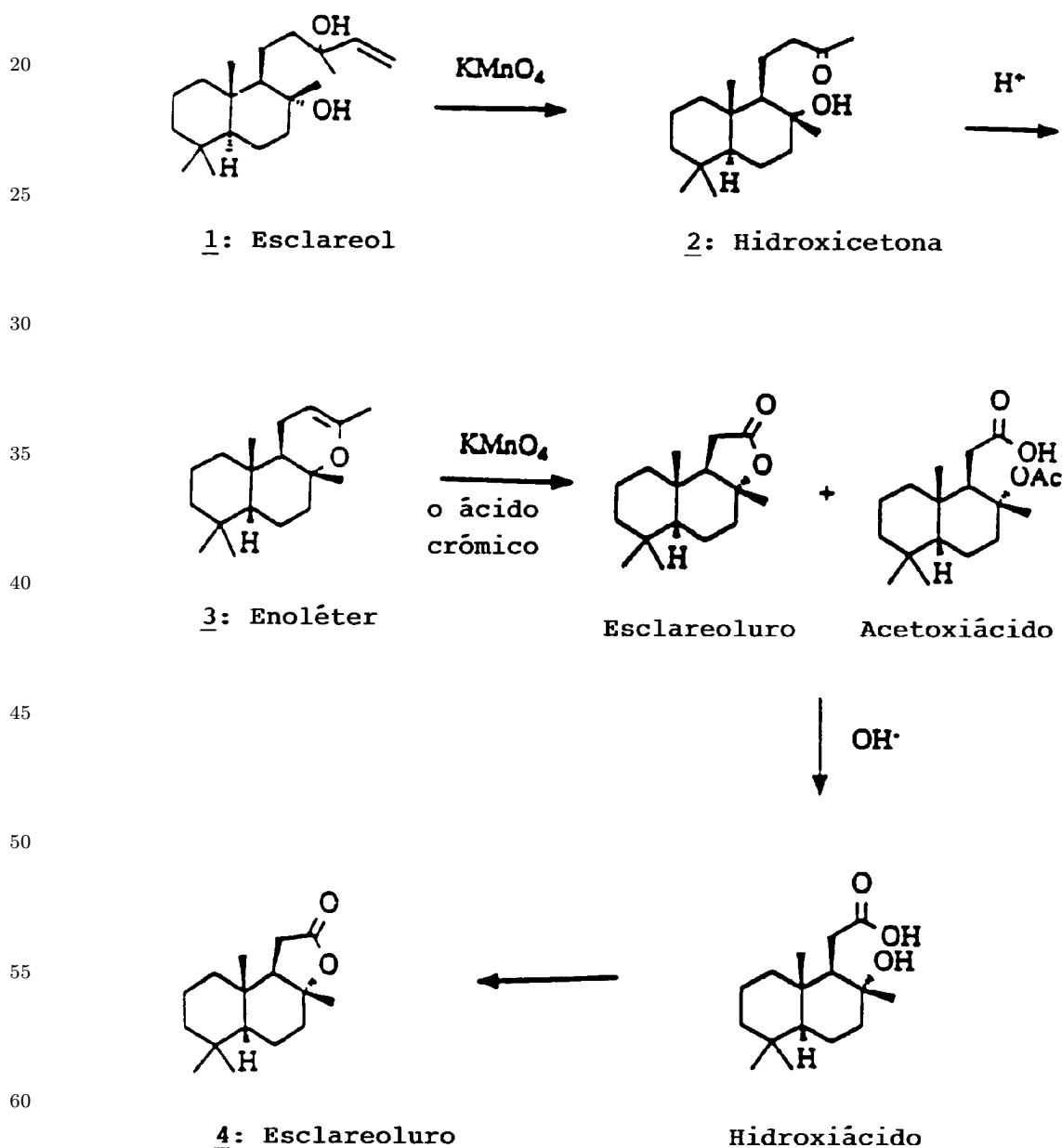
74 Agente: **Gómez-Acebo Pombo, J. Miguel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de esclareoluro a partir de esclareol.

5 El 8 α ,12-oxido-13,14,16-tetranorlabdano (Ambroxan^R) es un producto, extraordinariamente valido, rico en Ambra, que está contenido en el Ambra, una segregación del metabolismo del cachalote (Ullmann's Encyclopädie de Technischen Chemie, tomo 20, página 283, Verlag Chemie Weinheim 1981). El Ambroxan^R sintético puede prepararse a partir del esclareol mediante oxidación en dos etapas según la US 30 50 532 y reducción subsiguiente del esclareoluro formado. Durante el proceso de oxidación en
10 dos etapas se oxida, en primer lugar, el esclareol (1) con permanganato de potasio bajo condiciones de reacción alcalinas para dar la hidroxicetona (2). La hidroxicetona formada se transforma, sin aislamiento, con ácido acético glacial en el enoléter (3) y, a continuación, se oxida bien con permanganato potásico o con ácido crómico. El productos de oxidación obtenido, que es una mezcla constituida por esclareoluro y por acetoxiácido, se saponifica y se cicla por completo para dar el esclareoluro (4). Sin embargo este procedimiento tiene el inconveniente del tiempo prolongado de reacción de la segunda etapa de oxidación. Según los ejemplos de la US 30 50 532 este tiempo es de aproximadamente 19,5 horas.



ES 2 060 354 T3

Se sabe además, por la DE 36 10 063, la oxidación de esclareol con peróxido de hidrógeno en presencia de ácidos, por ejemplo del ácido p-toluenosulfónico para dar un hidroperóxido, a partir del cual puede prepararse Ambroxan^R con un sistema Redox, por ejemplo FeSO₄/Cu(Oac)₂. También en el caso de este procedimiento tiene que aceptarse un tiempo de reacción prolongado en la etapa de oxidación, en concreto de 7 días.

La tarea, en la que se basa la invención, consistía en el desarrollo de un procedimiento para la obtención de esclareoluro, que no requiriese un tiempo de reacción prolongado. La reducción del tiempo de reacción debe estar relacionada con rendimientos en esclareoluro al menos tan buenos como los que se consiguen con el procedimiento conocido por la US 30 50 532.

Se ha encontrado, de manera sorprendente, que los tiempos de reacción pueden reducirse si se degrada por oxidación el esclareol en la primera etapa bien con sales de hipoclorito en presencia de compuestos del rutenio o de forma análoga a la de la US 30 50 532 con permanganato de potasio y en la segunda etapa se oxida la hidroxiketona obtenida con perácidos y/o con sus sales para dar el esclareoluro.

El objeto de la invención es, por lo tanto, un procedimiento en dos etapas para la obtención de esclareoluro a partir de esclareol, caracterizado porque se degrada por oxidación en la primera etapa el esclareol bien con sales de hipoclorito en presencia de compuestos del rutenio o, en forma en si conocida, con permanganato de potasio para dar la hidroxiketona 2 y/o el enoléter 3 y, en la segunda etapa, se oxidan la hidroxiketona 2 y/o el enoléter 3 con perácidos y/o con sales de perácidos para dar el esclareoluro.

Según el procedimiento de la invención, puede degradarse por oxidación el esclareol con hipocloritos alcalinos y/o alcalino-térreos, por ejemplo con hipoclorito de sodio y/o de calcio, en presencia de sales de rutenio, por ejemplo dióxido de rutenio y/o triclورو de rutenio, a temperaturas comprendidas entre 0 y 40°C para la hidroxiketona 2 y/o el enoléter 3. Puede ser conveniente llevar a cabo la reacción en presencia de catalizadores de transferencia de fases, por ejemplo compuestos de amonio, tal como el cloruro de tetrabutilamonio. El esclareol se disuelve preferentemente con 0,1 hasta 10 % en moles, de forma especialmente preferente con 0,5 hasta 3 % en moles de compuestos del rutenio y, preferentemente, con o hasta 20 % en moles, de forma especialmente preferente con o hasta 10 % en moles de catalizadores de transferencia de fases - todas las indicaciones de % en moles se refieren al esclareol - en disolventes inertes bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo en cloruro de metileno y/o en ciclohexano. A esta solución se agregan, gota a gota, soluciones acuosas que contienen, referido a la cantidad empleado de esclareol, preferentemente de 400 hasta 1000 % en moles, de forma especialmente preferente de 600 hasta 800 % en moles de sales de hipoclorito y, preferentemente de 0 a 500 % en moles, de forma especialmente preferente de 100 hasta 500 % en moles de hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio. Una vez concluida la reacción puede combinarse la mezcla de la reacción con ácidos, por ejemplo con ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico y/o ácido sulfúrico, con lo que se forma el correspondiente enoléter a partir de la hidroxiketona formada. A continuación se separa la fase organica, en forma en si conocida, de la fase acuosa y se elabora y el disolvente se elimina por destilación.

Otra posibilidad para degradar por oxidación el esclareol consiste en combinar el esclareol con permanganato potásico de manera análoga a la de la US 30 50 532. En este caso se hará reaccionar el esclareol en forma de disolución acuosa con - referido a la cantidad empleada de esclareol preferentemente 300 hasta 600 % en moles, de forma especialmente preferente de 350 hasta 550 % en moles de permanganato de potasio bajo fuerte agitación a temperaturas comprendidas entre 20 y 40°C. Una vez concluida la reacción se ajusta la mezcla de la reacción, para la separación de la pirolusita, bien con ácidos, por ejemplo con ácido sulfúrico, a un valor del pH de 2 y a continuación se borbotea SO₂ a 5 hasta 10°C, para la disolución completa de la pirolusita o se extrae con disolventes orgánicos, tales como dietiléter, cloruro de metileno o tolueno.

La hidroxiketona 2 y/o el enoléter 3, preparados según uno o ambos de los procedimientos anteriormente indicados - la hidroxiketona puede transformarse en el enoléter 3 antes de la segunda etapa de oxidación en caso deseado con ácidos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico y/o ácido sulfúrico - se oxidan con perácidos y/o con sus sales a temperaturas comprendidas entre 10 y 60°C para dar esclareoluro. Ejemplos de perácidos adecuados y/o de sales de perácidos adecuadas son el ácido per fórmico, que se prepara preferentemente in situ a partir de ácido fórmico y de peróxido de hidrógeno, el ácido peracético, el ácido monoperoxiftálico, el monoperoxiftalato de magnesio y/o el ácido m-cloroperbenzóico. Con relación a la cantidad empleada de hidroxiketona y/o de enoléter, se emplearán preferentemente de 100 hasta 500 % en moles, de forma especialmente preferente de 100 hasta 300 % en moles de perácidos y/o de sales de los perácidos. Una vez concluida la oxidación se saponifica con álcalis, por ejemplo con lejía de hidróxido de sodio y/o con KOH metanólico y las partes no saponificadas se

ES 2 060 354 T3

separan en forma en si conocida. Tras acidificado se separa por filtración el hidroxiaácido formado y se cicla a temperaturas comprendidas entre 130 y 160°C para dar el esclareoluro.

5 Para la obtención del esclareoluro a partir del esclareol según el procedimiento de la invención se requieren tiempos de reacción que se encuentran notablemente por debajo de los tiempos de reacción en el caso de los procedimientos conocidos. A modo de ejemplo la segunda etapa de oxidación del procedimiento según la invención dura aproximadamente 3 horas, mientras que el tiempo de reacción de la segunda etapa de oxidación del procedimiento conocido por la US 30 50 532 - con una cantidad de esclareol empleada del mismo orden de magnitud - es de aproximadamente 19 a 20 horas. Los rendimientos
10 en esclareoluro con un 65 hasta un 70 %, con relación al esclareol, es al menos tan bueno como en los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

Ejemplos

15 *Degradación por oxidación del esclareol*

Se disolvieron 123,2 g de esclareol con 11,8 g de cloruro de tetrabutilamonio y 1,2 g de RuO₂ en 500 ml de cloruro de metileno. A esta solución se agregó gota a gota, en el transcurso de 3 horas, una solución de 72 g de hidróxido de sodio en 153 g de hipoclorito de sodio (al 12,6 % en peso). La temperatura se
20 mantuvo por debajo de 25°C mediante refrigeración.

Para la elaboración se combinó la mezcla de la reacción con ácido clorhídrico al 37 % en peso. la fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas, combinadas, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por destilación en vacío. Se obtuvieron 93,4 g de una mezcla
25 que contenía un 89,3 % de enoléter (determinación por cromatografía gaseosa), lo que corresponde a un rendimiento del 80 %.

Oxidación del enoléter para dar el esclareoluro

30 Se agregaron 93,4 g del enoléter (al 89,3 % según la determinación por cromatografía gaseosa) a 1000 ml de ácido fórmico. A esta combinación se le agregaron, gota a gota, 115 g de peróxido de hidrógeno (al 30 % en peso), manteniéndose la temperatura por debajo de 40°C mediante refrigeración. Al cabo de tres horas de agitación se extrajo el dietiléter, se secó con sulfato de sodio y a continuación se eliminó por destilación el éter. El residuo obtenido se hirvió en una solución de 66 g de hidróxido de potasio en
35 90 ml de agua y 900 ml de metanol durante 3 horas a reflujo. A continuación se eliminó por destilación el metanol, el residuo se disolvió en 2 litros de agua, se extrajo con 2,5 litros de hexano y la fase acuosa se ajustó a un valor del pH de 2 con ácido sulfúrico al 20 % en peso. El hidroxiaácido precipitado se separó por filtración y, tras secado, se calentó a 145°C, con lo que se ciclo para dar el esclareoluro con disociación de agua.

40 Tras recristalización en hexano se obtuvo el esclareoluro con un rendimiento del 65 %, referido al esclareol.

45

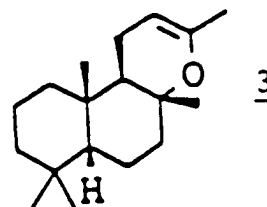
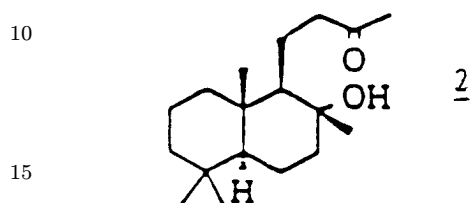
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento en dos etapas para la obtención de esclareoluro a partir de esclareol, **caracterizado** porque se degrada por oxidación en una primera etapa el esclareol bien con sales de hipoclorito en presencia de sales de rutenio o, en forma en si conocida, con permanganato de potasio para dar la hidroxicetona 2 y/o el enoléter 3



20 y en una segunda etapa, se oxida la hidroxicetona 2 y/o el enoléter 3 con perácidos y/o sales de perácidos para dar el esclareoluro.

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el esclareol se degrada por oxidación en la primera etapa bien con 400 hasta 1000 % en moles, preferentemente con 600 hasta 800 % en moles de sales de hipoclorito alcalinas y/o alcalino-térreas en presencia de 0,1 hasta 10 % en moles, preferentemente de 0,5 hasta 3 % en moles de sales de rutenio o con 300 hasta 600 % en moles, preferentemente de 350 a 550 % en moles de permanganato de potasio - referidas todas las indicaciones en % en moles al esclareol-.

30 3. Procedimiento según una o ambas de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque la degradación por oxidación del esclareol se lleva a cabo con sales de hipoclorito en presencia de 0 hasta 20 % en moles, preferentemente de 0 hasta 10 % en moles de catalizadores de transferencia de fases - todas las indicaciones en % en moles están referidas al esclareol -.

35 4. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque en la segunda etapa se emplean de 100 hasta 500 % en moles, preferentemente de 100 hasta 300 % en moles de perácidos y/o de sales de perácidos - todas las indicaciones en % en moles están referidas a la hidroxicetona y/o al enoléter -.

40 5. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque como perácidos y/o sales de perácidos se emplean el ácido perfórmico, el ácido peracético, el ácido monoperoxifatálico, el ácido m-cloro -perbenzóico y/o el monoperoxifalato de magnesio.

45

50

55 **NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

60 Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
