



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 238 003**

② Número de solicitud: 200400130

⑤ Int. Cl.

C07D 307/92 (2006.01)

C07D 311/92 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

② Fecha de presentación: **22.01.2004**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2005**

Fecha de la concesión: **08.02.2006**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.2006**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.04.2006

⑦ Titular/es: **Universidad de Jaén**
Paraje "Las Lagunillas", s/n - Edificio B-1
23071 Jaén, ES

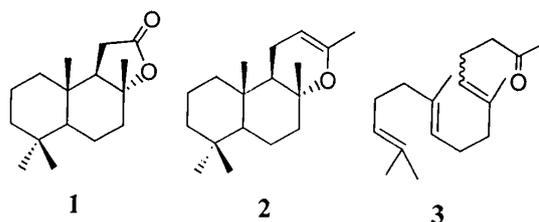
⑦ Inventor/es: **Castro Mármol, Juan Miguel;**
Salido Ruiz, Sofía;
Altarejos Caballero, Joaquín;
Nogueras Montiel, Manuel y
Sánchez Rodrigo, Adolfo

⑦ Agente: **Fernández Marquina, Pilar**

⑤ Título: **Procedimientos de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura y racémica.**

⑦ Resumen:

Procedimientos de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura y racémica. La presente invención consiste (a) en un procedimiento de síntesis de (+)-norambreinolida (1), conocido aromatizante de tabaco, aditivo alimentario y precursor sintético del fijador de perfumes (-)-Ambrox[®], a partir de óxido de esclareol (2), y (b) en un procedimiento de síntesis de (±)-norambreinolida (1) a partir de farnesilacetona (3). Ambos procedimientos se basan en la conversión directa de un enol éter cíclico en un anillo γ -lactónico por reacción con oxígeno molecular, un aceptor de oxígeno y en presencia o ausencia de catalizador. La obtención de (+)-1 a partir de 2 se lleva a cabo en una sola etapa (85%), y la de (±)-1 a partir de 3 en dos, consistentes en la ciclación estereoespecífica de 3 con ácido clorosulfónico y conversión de (±)-2 (junto a su epímero en C-9; 1,8:1) por reacción con oxígeno en (±)-1 (junto a su epímero en C-9; 1,8:1), con un rendimiento global del 70%.



ES 2 238 003 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura y racémica.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención tiene por objeto la síntesis del enantiómero dextrógiro y de una mezcla racémica de norambreinolida (1) a partir de óxido de esclareol (2) y farnesilacetona (3), respectivamente.

10 **Antecedentes de la invención**

La lactona homosesquiterpénica (+)-norambreinolida (1) se obtiene por primera vez en 1931 como uno de los productos de oxidación del diterpeno natural esclareol (4) [L. Ruzicka, M. M. Janot, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 645-650]. También conocida como (+)-esclareolida, se determina su estructura once años más tarde [L. Ruzicka, C. F. Seidel, L. L. Engel, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 621-630], respondiendo al nombre sistemático de (+)-(3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-tetrametil-decahidro-nafto[2,1-b]furan-2-ona. Posteriormente, también se obtiene en diversas reacciones de oxidación de otros productos naturales, como ambreína [E. Lederer, D. Mercier, *Experientia* **1947**, *3*, 188-189], óxido de manolol [R. Hodges, R. I. Reed, *Tetrahedron* **1960**, *10*, 71-75], abienol [R. M. Carman, *Aust. J. Chem.* **1966**, *19*, 1535-1537] o manool [E. Demole, H. Wuest, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1314-1327].

En 1950 surge la primera gran aplicación de este compuesto al llevarse a cabo la síntesis del tetrametilperhidronaftofurano 5 (registrado como Ambrox[®] por Firmenich S.A.) a partir de esclareol (4) [M. Stoll, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1251-1260; M. Hinder, M. Stoll, *Ibid.* 1308-1312]. En breve, 5 se convierte en un interesante sustituto sintético del apreciado ámbar gris y, hasta la fecha, es el odorante tipo ámbar más importante que se conoce [G. Fráter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7633-7703]. Una de estas dos primeras síntesis de 5 transcurre a través de (+)-1, y pronto quedará establecido el empleo de (+)-norambreinolida como precursor apropiado en la síntesis industrial de (-)-Ambrox[®].

En 1959 surge la otra aplicación principal de (+)-norambreinolida, ya que es entonces cuando se patenta su uso como aditivo de tabaco al observarse que comunica al humo un olor tipo cedro característico [J. N. Schumacher (R. J. Reynolds Tobacco Co.), US 2905576, **1959**]. En realidad se trataría de un reforzante de aroma pues años más tarde se comprobó que (+)-1 es un producto natural presente en la hoja de tabaco [H. Haneko, *Agric. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 1461-1462], así como en otras plantas.

En 1990 se protege su uso por primera vez para mejorar las propiedades organolépticas de diferentes alimentos [L. Buckholz, M. I. Farbood, N. Kossiakoff, L. G. Scharpf (International Flavors and Fragrances Inc.), US 4917913, **1990**]. Más tarde se propone su uso en tratamientos de hiperproliferaciones benignas y cáncer [P. Braquet, D. Bigg (Société de Conseils de Recherches et D'application), WO 9620704, **1996**], así como potenciador de agentes antibacterianos [A. Boggs, J. Trias, S. Hecker (Microcide Pharmaceuticals Inc.), WO 9624684, **1996**], como agente antifúngico [S. Nozoe, J. Masuda, A. Takahashi, M. Kanou, K. Tanaka, T. Wakayama, N. Koike, T. Uchida, T. Nagata, T. Segawa, S. Tanka (Toa Gosei Co.), WO 9953911, **1999**] o en formulaciones farmacéuticas y cosméticas útiles contra infecciones microbianas [V. Subbiah (R. J. Reynolds Tobacco Co.), WO 9963978, **1999**].

Siendo (+)-norambreinolida un producto comercial asequible se conocen muchas síntesis en las que se ha utilizado como producto de partida para la obtención, por ejemplo, de otros aromatizantes de tabaco [C. R. Howe, E. W. Southwick, R. H. Cox (Philip Morris Inc.), US 4872917, **1989**], odorantes [G. Fráter, D. Helmlinger (Givaudan Roure), EP 472123, **1992**], fungicidas y agentes antitumorales [A. Takahashi, J. Masuda, K. Tanaka, T. Uchida, T. Segawa, S. Nozoe (Toa Gosei Chemical Industry Co.), JP 2001097925, **2001**] o productos antiangiogénicos [S. Oh, I. H. Jeong, W.-S. Shin, S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2009-2012].

El interés comercial de (+)-norambreinolida justifica el importante volumen de trabajo desarrollado en torno a la optimización de su proceso de obtención. Si bien se han utilizado diversos productos de partida en su síntesis, como los mencionados anteriormente y otros más, los procedimientos más ventajosos parten del producto natural esclareol (4), diterpeno labdánico presente en cantidades importantes en *Salvia sclarea* L. [C. E. Teague, T. C. James, C. D. Mays (R. J. Reynolds Tobacco Co.), US 3060172, **1962**]. La primera síntesis protegida de (+)-1 se basa en una oxidación de 4 en dos etapas con permanganato potásico (o trióxido de cromo en la segunda) que origina una mezcla de (+)-1 y el acetoxiacido 6, y que, tras saponificación en medio básico y posterior acidificación, permite el aislamiento del hidroxiacido 7, el cual finalmente cicla en caliente rindiendo un 65% de (+)-norambreinolida [J. N. Schumacher, W. M. Henley, E. Bernasek, C. E. Teague (R. J. Reynolds Tobacco Co.), US 3050532, **1962**]. Tratando de evitar el empleo de un considerable exceso molar de estos oxidantes, que generan especies reducidas incómodas de manejar y unos efluentes acuosos problemáticos, surge un método en el que la primera etapa de oxidación de 4 se lleva a cabo con cantidades catalíticas de cloruro de rutenio(III) e hipoclorito de sodio como fuente de oxígeno. La hidroxiketona 8 inicialmente formada se transforma en óxido de esclareol (2) por adición de ácido, que se hace reaccionar con una mezcla de ácido fórmico y peróxido de hidrógeno (o con diversos perácidos directamente) para dar un crudo que, tras saponificación y acidificación, origina 7, que cicla rindiendo un 65% de (+)-1 [T. Gerke, K. Bruns (Henkel KGaA), DE 3942358, **1991**]. Con la misma finalidad se reivindica al poco tiempo el tratamiento de 4 con periodato de sodio y cantidades catalíticas de cloruro de rutenio(III) para dar un 16% de (+)-1, junto a un 72,5% de 6, así como el tratamiento con hipoclorito de calcio y el mismo catalizador para rendir un 54% de (+)-1 [B. Waegell, J.-P. Zahra,

P. Martres, E. Giraudi, M. Petrzilka (Roure S.A.), FR 2676229, **1992**. En la misma línea y tratando de acortar los tiempos de reacción se hace reaccionar 4, en ausencia de disolventes orgánicos, con un exceso 10-25 molar de un agente oxidante (hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno o perácidos) y en presencia de catalizador de rutenio, para dar una mezcla formada principalmente por (+)-1, junto a otros productos secundarios, que finalmente rinde un 73-78% de (+)-1, tras saponificación de dicha mezcla, acidificación y ciclación de 7, o bien mediante destilación a vacío en caliente del mencionado crudo [M. Schneider, T. Stalberg, T. Gerke (Henkel KGaA), WO 9321174, **1993**]. Más recientemente ha aparecido otro procedimiento también basado en el empleo de cloruro de rutenio(III), donde el tratamiento de 4 con persulfato sódico origina una mezcla de 2 y 8, que por reacción con hipoclorito sódico rinde un 78,4% de (+)-1 [K. Adachi, H. Matsuda, T. Hagiwara (Takasago Perfumery Co.), JP 2001247561, **2001**]. Finalmente, dado que la recuperación de las sales de rutenio en estos procedimientos podría plantear dificultades, se ha llevado a cabo la síntesis de (+)-1 a partir de 4 en cinco etapas, sin utilizar oxidantes de metales de transición, con un rendimiento en torno al 80% [J. Moulines, A.-M. Lamidey, V. Desvergnès-Breuil, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 749-758].

Teniendo en cuenta que el único producto de partida viable para la obtención de (+)-norambreinolida es 4, la cantidad disponible de (+)-1 en el mercado es limitada y variable, y su precio relativamente alto, lo que también repercute en la disponibilidad y precio de (-)-Ambrox[®] (5). Dado que, por un lado, existe una demanda creciente de odorantes tipo ámbar (en especial de (-)-5) y por otro, el haberse comprobado que la forma racémica de Ambrox ((±)-5) es similar olfativamente a (-)-5, se ha generado un interés por el desarrollo de métodos de obtención de (±)-5, el cual, aunque de calidad ligeramente inferior a (-)-5, resulta más ventajoso desde un punto de vista económico. Paralelamente, ello ha hecho crecer el interés por la síntesis de (±)-norambreinolida, que por sí misma ha demostrado ser útil también en la industria tabaquera [Japan Tobacco and Salt Public Corp., JP 60123483, **1985**].

Todas las síntesis conocidas de (±)-1 se basan en la ciclación catalizada por ácidos de ácido homofarnésico (9) y ácido β -monociclohomo-farnésico (10). La primera síntesis de (±)-1 se llevó a cabo por ciclación de 10 con ácido fórmico y ácido sulfúrico concentrado, obteniéndose un 60% de una mezcla de tres lactonas estereoisoméricas [G. Lucius, DD 13535, **1957**; G. Lucius, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 247]. La segunda síntesis protegida consistió en la ciclación de (*E*)-10 con tetracloruro de estaño a -78°C rindiendo un 77% de (±)-1 [Japan Tobacco and Salt Public Corp., JP 57145869, **1982**]. Otros agentes ciclantes utilizados han sido trifluoruro de boro [JP 60123483], ácido trifluoroacético [T. Kawanobe, K. Kogami (T. Hasegawa Co.), EP 0165458, **1985**], ácido metanosulfónico [J. Cassel, A. Olivero, A. Bomhard (Henkel KGaA), DE 4301555, **1994**] o los superácidos clorosulfónico [T. Oritani, K. Yamashita (Kuraray Co.), JP 2258773, 1990; G. Asanuma, H. Tamai (Kuraray Co.), JP 5186453, **1993**] y fluorosulfónico [P. F. Vlad, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1329-1336]. Aunque el grado de estereoespecificidad de estas ciclaciones depende del ciclante utilizado, en general, se observa que (*E, E*)-9 y (*E*)-10 originan principalmente (±)-1, mientras que (*Z, E*)-9 y (*Z*)-10 rinden (±)-9-epi-norambreinolida (11). Por tanto, la eficacia global de la síntesis de (±)-1 también va a depender de la disponibilidad y método de preparación de (*E, E*)-9 y (*E*)-10. Por ejemplo, (*E, E*)-9 se ha preparado a partir de (*E, E*)-farnesol (12), mediante bromación, tratamiento con cianuro potásico e hidrólisis del nitrito resultante [G. Staiger, A. Macri (Consortium für Elektrochemische Industrie GmbH), DE 3240054, **1984**] o por tratamiento de 12 o nerolidol (13) con monóxido de carbono, a presión no inferior a 30 bar y en caliente, en presencia de un catalizador de Pd(II) [J. M. Cassel, S. M. Hoagland, J. M. Renga (Henkel KGaA), WO 9206063, **1992**]. La síntesis de (*E*)-10 se ha llevado a cabo por hidrogenación selectiva de β -ionona (14) y alargamiento de la cadena con el reactivo de Wittig apropiado [JP 57145869], o por reacción de Darzens sobre dihidro- β -ionona y condensación de Knoevenagel, sobre el aldehído resultante, con ácido malónico o con ácido cianoacético (y derivados) y posterior saponificación [D. Helming (Givaudan Roure), US 5292902, **1994**]. También se ha hecho reaccionar dihidro- β -ionona con cloruro de vinilmagnesio, se ha esterificado con cloroformiato de metilo el alcohol terciario resultante y a continuación tratado con monóxido de carbono a 50 atmósferas en presencia de paladio sobre carbono, rindiendo una mezcla de (*E*)-10 y (*Z*)-10 en proporción aproximada 7:3 [JP 5186453]. Si bien las síntesis conocidas de (±)-1 son generalmente más largas y de menor rendimiento global que las de (-)-1, hay que indicar que tienen la ventaja de utilizar productos de partida sintéticos, de menor precio y disponibilidad menos fluctuante en el mercado.

50 Explicación de la invención

La invención que a continuación se expone incluye un procedimiento de síntesis de (+)-norambreinolida (1) a partir de óxido de esclareol (2), y otro de síntesis de (±)-norambreinolida (1) a partir de farnesilacetona (3).

El primer procedimiento consiste en la conversión directa de 2 en (+)-1, mediante reacción con oxígeno molecular o aire, un aceptor de oxígeno y en presencia o ausencia de catalizador. A su vez, 2 es un producto de fácil acceso cuya obtención está ampliamente documentada, siendo 4 su precursor más inmediato, tal y como se ha indicado en el estado de la técnica. El empleo de oxígeno (o aire) como oxidante primario [S.-I. Murahashi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2443-2465] provoca la transformación completa en una sola etapa de 2 en (+)-1. Los procedimientos existentes de obtención de (+)-1 a partir de 2 (o 4) hacen uso de excesos molares de agentes oxidantes tipo peróxido de hidrógeno, peroxiácidos o hipocloritos metálicos, que conducen a crudos conteniendo (+)-1, a partir de los cuales se obtiene (+)-norambreinolida, normalmente mediante saponificación, acidificación y ciclación posterior. El método que aquí se explica tiene como ventajas, (a) la transformación totalmente selectiva de 2 en (+)-1, (b) la simplicidad del procedimiento experimental, que permite aislar directamente (+)-1 con rendimientos del 85%, (c) el evitar el uso de reactivos altamente oxidados potencialmente explosivos, y (d) llevar a cabo la oxidación de forma catalítica, aunque también es viable el procedimiento incluso en ausencia de catalizador.

El segundo procedimiento consiste en la síntesis en dos etapas de (±)-1 a partir de farnesilacetona (3), produc-

to fácilmente disponible, por ejemplo, mediante reacción de Carrol sobre (*E*)-nerolidol (13) [H. Jaedicke, M. John (BASF A.-G.), DE 19840746, 2000]. En la primera etapa se lleva a cabo la ciclación completa y estereoespecífica de una mezcla de (*E*, *E*)-3 y (*Z*, *E*)-3, en proporciones 2:1, con ácido clorosulfónico a baja temperatura. En la segunda etapa se trata el crudo de reacción resultante, formado por una mezcla 1,8:1 de (\pm)-óxido de esclareol (2) y (\pm)-9-*epi*-óxido de esclareol (15), con oxígeno molecular o aire, rindiendo una mezcla de (\pm)-norambreinolida (1) y (*t*)-9-*epi*-norambreinolida (11) en proporción 1,8:1. Cuando se parte de (*E*, *E*)-farnesilacetona pura se obtiene principalmente (\pm)-1, junto a cantidades comparativamente inferiores de (\pm)-11. Normalmente, las síntesis conocidas de (\pm)-1 originan también ciertas cantidades de (\pm)-11, lo cual no es un inconveniente ya que tales mezclas pueden convertirse en (\pm)-Ambrox (5) y (\pm)-9-*epi*-Ambrox (16), sin perder aplicabilidad, ya que (\pm)-16 también posee olor ambarado y con un umbral de detección incluso menor que el de (\pm)-5 [S. Escher, W. Giersch, Y. Niclass, G. Bernardinelli, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, 1935-1947]. De entre las síntesis conocidas de (\pm)-1, la basada en el tratamiento de (*E*)-nerolidol (13) con monóxido de carbono, seguida de ciclación del ácido homofarnésico (9) resultante [WO 9206063] parece ser la más corta y ventajosa. Sin embargo, en la primera etapa se requieren condiciones especiales, como el empleo de un reactor autoclave capaz de soportar altas presiones en el interior, y los rendimientos son aceptables pero no elevados. El procedimiento de obtención de (\pm)-1 que aquí se explica parte de farnesilacetona, que también se prepara a partir de (*E*)-nerolidol [DE 19840746], pero utilizando condiciones de reacción estándar. La eficaz ciclación de 3 en medio superácido se completa con el tratamiento de la mezcla (\pm)-2 y (\pm)-15 con oxígeno o aire, cuyas ventajas quedan resumidas en el párrafo anterior.

20 Descripción de la invención

En la síntesis de (+)-norambreinolida (1) a partir de óxido de esclareol (2) se han obtenido las cantidades necesarias de producto de partida mediante un procedimiento conocido de degradación de esclareol (4), pudiendo haberse utilizado cualquier otro a partir de 4 u otro precursor apropiado. El óxido de esclareol (2) obtenido puede ir acompañado de cantidades variables de la metilcetona 8, sin que ello afecte al curso de la síntesis. La reacción de oxidación de 2 con oxígeno molecular, un aceptor de oxígeno y en presencia o ausencia de un catalizador puede llevarse a cabo eficazmente de diferentes formas. Básicamente, se hace llegar oxígeno a una mezcla de 2, un aldehído y, opcionalmente, un catalizador apropiado, en un disolvente de naturaleza orgánica, a una temperatura y tiempos variables, dependiendo de los reactivos y condiciones experimentales concretas utilizadas. El oxígeno puede burbujearse a través de la disolución o/y mantenerse a 1 atmósfera de presión sobre la disolución. En el segundo caso conviene aplicar una fuerte agitación y hacer uso de un catalizador. Como aceptor de oxígeno se utiliza un aldehído, preferentemente benzaldehído y derivados, pero también acetaldehído, isovaleraldehído o heptanal, en una proporción de 3-10 moles por mol de 2. Diversos disolventes orgánicos pueden utilizarse, preferentemente los clorados 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono o diclorometano, aunque también otros como acetato de etilo, benceno o acetonitrilo. Como catalizador es recomendable el uso de trióxido de hierro, pero también pueden ser útiles las sales de Cu(II) y Ni(II), y otros óxidos como dióxido de rutenio, dióxido de manganeso, pentóxido de vanadio u óxido cúprico, siendo las cantidades normalmente utilizadas del 0,5-5% molar. La temperatura de reacción puede oscilar entre 20 y 50°C. El proceso puede llevarse a cabo en ausencia de catalizador, lo cual conviene sea acompañado de una temperatura de reacción superior a la ambiental, mayor aporte de oxígeno y de aldehído. Opcionalmente pueden utilizarse aditivos que acortan los tiempos de reacción y permiten generalmente utilizar temperaturas menores, como cloruro de benzoilo, perclorato de litio o tamices moleculares. En esta síntesis puede reemplazarse el empleo de oxígeno por el de un burbujeo de aire, lo que suele ir acompañado de un incremento en los tiempos de reacción. Una vez completada la reacción se lleva a cabo el aislamiento de (+)-1, consistente en tratar el crudo de reacción con una disolución acuosa básica que permita separar el ácido carboxílico formado en el medio, secar la fase orgánica y eliminar completamente el disolvente. Según los casos, los rendimientos de (+)-1 son del 70-90%.

En la síntesis de (\pm)-norambreinolida (1) a partir de farnesilacetona (3) se han obtenido las cantidades necesarias de producto de partida mediante un procedimiento conocido basado en la reacción de (*E*)-nerolidol (13) con acetoacetato de etilo, pudiendo haberse utilizado cualquier otro. En esta reacción se obtiene 3 como mezcla de isómeros *E*, *E* y *Z*, *E* en proporciones aproximadas de 2:1. El tratamiento de esta mezcla con ácido clorosulfónico, en una proporción de 3-10 moles por mol de 3, a una temperatura de -50 a -90°C, permite su ciclación completa en tiempos cortos de reacción. El disolvente utilizado puede ser un nitroalcano, tipo nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano o 2-nitropropano. La reacción se detiene neutralizando el ácido y mediante un procesado convencional se obtiene una mezcla de (\pm)-óxido de esclareol (2) y su epímero (\pm)-15 en proporción aproximada 1,8:1, con rendimientos del 70-85%. En esta ciclación, el isómero (*E*, *E*)-3 básicamente origina (\pm)-2, mientras que el isómero (*Z*, *E*)-3 conduce a (\pm)-15. En la segunda etapa de esta síntesis se convierte la mezcla anterior de enol éteres cíclicos en una mezcla de (\pm)-norambreinolida (1) y (\pm)-9-*epi*-norambreinolida (11), en proporción 1,8:1, mediante el empleo de oxígeno o aire, un aceptor de oxígeno y en presencia o ausencia de catalizador, según se ha descrito en el párrafo precedente. En este procedimiento puede partirse de (*E*, *E*)-farnesilacetona pura, en cuyo caso se obtiene principalmente (\pm)-norambreinolida, acompañada de cantidades pequeñas de su epímero (\pm)-11.

Modos de realización de la invención

Ejemplo 1

En un matraz de reacción provisto de condensador de reflujo adecuado se hace burbujear una corriente de oxígeno a través de una disolución de benzaldehído (1270 mg, 12,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) a 40°C durante 30 min, en presencia de Fe₂O₃ (20 mg, 0,08 mmol). A continuación se añade una disolución de 2 (525 mg, 2,00 mmol)

ES 2 238 003 B2

o/y 8 (560 mg, 2,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) y se continúa el burbujeo de oxígeno a la misma temperatura durante 2,5 horas. El crudo de reacción se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x10 mL), NaHSO₃ (3 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, filtra y se lleva a sequedad, originando (+)-norambreinolida (1) (425 mg, 1,70 mmol, 85%), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía [A. F. Barrero, J. F. Sánchez, E. J. Alvarez-Manzaneda, J. Altarejos, M. Muñoz, A. Haïdour, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6653-6662].

Ejemplo 2

10 A una disolución de ClSO₃H (1,46 g, 12,50 mmol) en 2-nitropropano (15 mL) se añade durante 5 min una disolución de 3 (655 mg, 2,50 mmol, *E/Z* 2:1) en 2-nitropropano (25 mL) a -78°C bajo atmósfera inerte. Transcurridos 10 min a esta temperatura se añade NaHCO₃ hasta pH básico. Se extrae la mezcla con Et₂O (3x25 mL). Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ anhidro, filtran y se llevan a sequedad, originando un residuo (550 mg, 2,10 mmol, 84%) formado por una mezcla de (±)-2 y (±)-15 en proporción aproximada 1,8:1, cuyos datos de RMN coinciden con los descritos en bibliografía [J. M. Castro, S. Salido, J. Altarejos, M. Nogueras, A. Sánchez, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5941-5949].

Ejemplo 3

20 La mezcla de (±)-2 y (±)-15 (550 mg, 2,10 mmol), obtenida en la reacción del ejemplo 2, se somete a una corriente de oxígeno en las condiciones descritas en el ejemplo 1, obteniéndose un residuo (447 mg, 1,79 mmol, 85%) formado por (±)-norambreinolida (1) y (±)-9-*epi*-norambreinolida (11) en proporción aproximada 1,8:1, cuyos datos de RMN coinciden con los descritos en bibliografía [G. Asanuma, Y. Tamai (Kuraray Co.), EP 0550889, **1993**].

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, consistente en la transformación en una etapa por reacción con oxígeno molecular, un aceptor de oxígeno y en presencia o ausencia de catalizador.
- 10 2. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según la reivindicación 1, **caracterizado** por la utilización de óxido de esclareol como producto de partida, o bien su precursor 8 α -hidroxi-14,15-dinorlabdan-13-ona, o bien una mezcla de ambos.
- 15 3. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por hacer burbujear una corriente de oxígeno o aire a través de la mezcla de reacción o/y mantener 1 atmósfera de presión sobre la mezcla de reacción.
- 20 4. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de un aceptor de oxígeno en proporción de 3-10 moles por mol de producto de partida.
- 25 5. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según la reivindicación 4, donde el aceptor de oxígeno es uno o más aldehídos seleccionados de entre el grupo formado por benzaldehído y derivados, acetaldehído, isovaleraldehído o heptanal.
- 30 6. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de uno o más disolventes orgánicos seleccionados de entre el grupo formado por 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, diclorometano, acetato de etilo, benceno o acetonitrilo.
- 35 7. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de un catalizador en proporción 0,5-5% molar.
- 40 8. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según la reivindicación 7, donde el catalizador es uno o más compuestos del grupo formado por trióxido de hierro, sales de Cu(II), sales de Ni(II), dióxido de rutenio, dióxido de manganeso, pentóxido de vanadio u óxido cúprico.
- 45 9. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por llevar a cabo la transformación en un rango de temperaturas de reacción de 20-50°C.
- 50 10. Procedimiento de obtención de norambreinolida enantioméricamente pura a partir de óxido de esclareol, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por la incorporación de aditivos, como cloruro de benzoilo, perclorato de litio o tamices moleculares.
- 55 11. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, consistente en la transformación en dos etapas de (*E, E*)-farnesilacetona, pura o acompañada de cierta cantidad de (*Z, E*)-farnesilacetona, en (\pm)-norambreinolida, principalmente, o acompañada de cierta cantidad de (\pm)-9-*epi*-norambreinolida, y **caracterizado** por una reacción de ciclación con ácido clorosulfónico (etapa A) y reacción de (\pm)-óxido de esclareol, principalmente, o acompañado de cierta cantidad de (\pm)-9-*epi*-óxido de esclareol, con oxígeno molecular, un aceptor de oxígeno y en presencia o ausencia de catalizador (etapa B).
- 60 12. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por el empleo en la etapa A de ácido clorosulfónico en proporción de 3-10 moles por mol de producto de partida.
- 65 13. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por el empleo en la etapa A de uno o más disolventes orgánicos seleccionados de entre el grupo formado por nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano o 2-nitropropano.
14. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por llevar a cabo la etapa A en un rango de temperaturas de reacción de -50 a -90°C.
15. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** en la etapa B por hacer burbujear una corriente de oxígeno o aire a través de la mezcla de reacción o/y mantener 1 atmósfera de presión sobre la mezcla de reacción.
16. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por el empleo en la etapa B de un aceptor de oxígeno en proporción de 3-10 moles por mol de producto de partida.

ES 2 238 003 B2

17. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 16, donde el aceptor de oxígeno es uno o más aldehídos seleccionados de entre el grupo formado por benzaldehído y derivados, acetaldehído, isovaleraldehído o heptanal.

5 18. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por el empleo en la etapa B de uno o más disolventes orgánicos seleccionados de entre el grupo formado por 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, diclorometano, acetato de etilo, benceno o acetonitrilo.

10 19. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por el empleo en la etapa B de un catalizador en proporción 0,5-5% molar.

15 20. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 19, donde el catalizador es uno o más compuestos del grupo formado por trióxido de hierro, sales de Cu(II), sales de Ni(II), dióxido de rutenio, dióxido de manganeso, pentóxido de vanadio u óxido cúprico.

21. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por llevar a cabo la etapa B en un rango de temperaturas de reacción de 20-50°C.

20 22. Procedimiento de obtención de norambreinolida racémica a partir de farnesilacetona, según la reivindicación 11, **caracterizado** por la incorporación en la etapa B de aditivos, como cloruro de benzoílo, perclorato de litio o tamices moleculares.

25

30

35

40

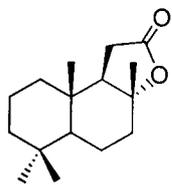
45

50

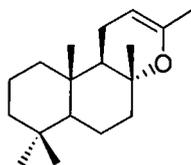
55

60

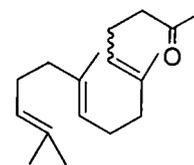
65



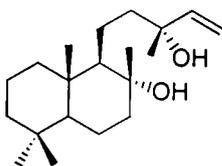
1



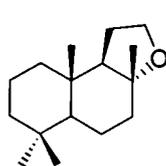
2



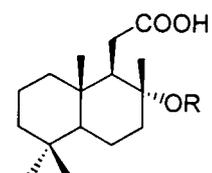
3



4

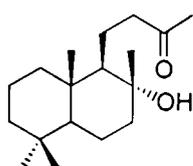


5

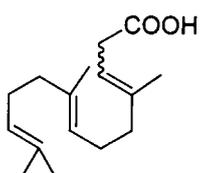


6 R=Ac

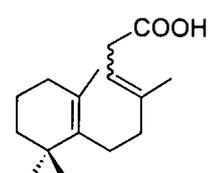
7 R=H



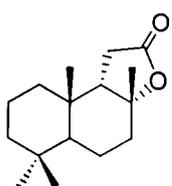
8



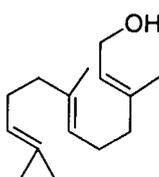
9



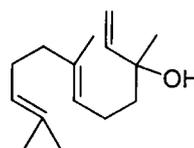
10



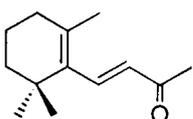
11



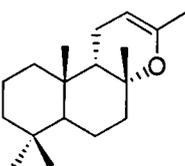
12



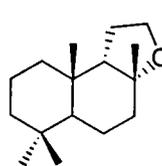
13



14



15



16



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 238 003

② N° de solicitud: 200400130

③ Fecha de presentación de la solicitud: 22.01.2004

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: C07D 307/92, 311/92

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2060354 T3 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 16.11.1994, todo el documento.	1
A	WAEGELL, B. Palladium and (or) ruthenium catalyzed synthesis of natural products. Pure & Applied Chemistry, 1997, Vol. 69, N° 3, páginas 627-632. Figura 5.	1
A	US 4503240 A (STAIGER G. & MACRI, A.) 05.03.1985, todo el documento.	11
A	JP 60123483 A (JAPAN TOBACCO INC.) 02.07.1985, (resumen) World Patent Index [en línea]. Londres (Reino Unido): Derwent Publications, Ltd. [recuperado el 03.03.2005]. DW 198532, N° de acceso 1985-194668 [32].	11
A	EP 0550889 A1 (KURAKAY CO. LTD) 14.07.1993, esquema; página 8, líneas 30-51.	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe

22.03.2005

Examinador

G. Esteban García

Página

1/1