



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N.º de publicación: ES 2 044 780

② Número de solicitud: 9200779

⑤ Int. Cl.⁵: C07D 307/92

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **10.04.92**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.01.94**

Fecha de concesión: **07.06.94**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.08.94**

⑯ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.08.94

⑰ Titular/es: **Universidad de Granada
C/ del Hospital Real s/n
Granada, ES**

⑱ Inventor/es: **Barrero, Alejandro F.;
Alvarez-Manzaneda R., Enrique J.;
Ramos L., José M. y
Altarejos C., Joaquín**

⑳ Agente: **No consta**

㉔ Título: **Procedimientos de obtención de ámbrox a partir de diterpenos labdánicos naturales.**

㉖ Resumen:

Procedimientos de obtención de ámbrox a partir de diterpenos labdánicos naturales. La presente invención consiste en sendos procedimientos de síntesis de (-)-8a,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, más conocido como (-)-Ambrox (nombre registrado por Firmenich, S.A.), a partir de esclareol y cis-abienol. Durante los procedimientos planteados se sintetizan también los siguientes productos intermedios: 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-al, ácido 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-oico, 13,14,15,16-tetranorlabdano-8a,12-diol.

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

DESCRIPCION

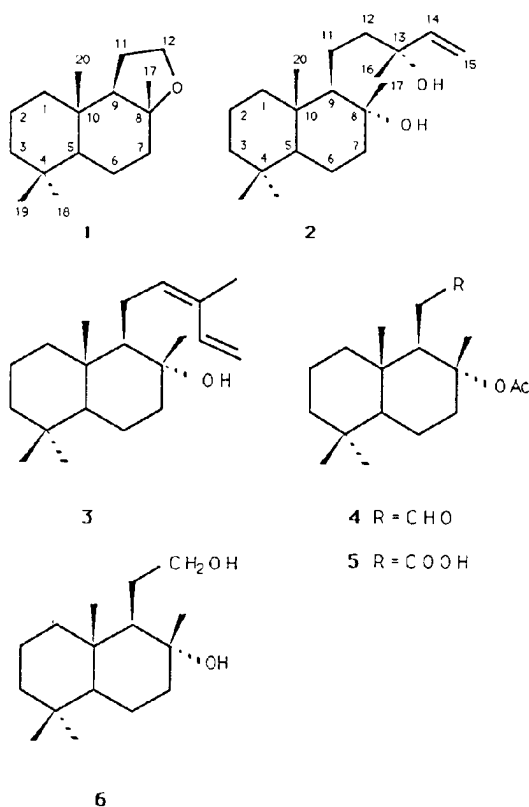
Objeto de la invención

La presente invención consiste en sendos procedimientos de síntesis de (-)-8a,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (1), más conocido como (-)-Ambrox (nombre registrado por Firmenich S.A.), a partir de esclareol (2) y cis-abienol (3).

Durante los procedimientos planteados se sintetizan también los siguientes productos intermedios:

8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-al (4), ácido 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-oico (5),

13,14,15,16-tetranorlabdano-8a,12-diol (6).



Antecedentes

Ambrox (1) es uno de los componentes del ámbar gris, metabolito que se encuentra en el tracto intestinal del cachalote (*Physetor macrocephalus* L.), donde se acumula formando cálculos de hasta 20 cm.

Desde muy antiguo esta secreción se ha considerado como un material muy valioso, tanto por su olor [G. Ohloff, "The Fragrance of Ambergris", en *Fragrance Chemistry*, ed. E.T. Theimer, Academic Press, New York, 1982] como por sus propiedades reconstituyentes y afrodisíacas [R. Cornon, 1955, *Ind. Parfum.*, 10, 291, 351]. De entre los diferentes constituyentes de ámbar gris, el tetrametilperhidro-naftofurano (1) (Ambrox[®] según Firmenich S.A., Ambroxan[®] según

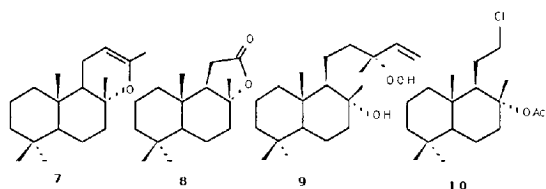
Henkel S.A. y Amberlyn[®] según Quest S.A.) resulta ser el componente más importante desde el punto de vista comercial, ya que es la base de los productos Fixateur 404[®] (Firmenich S.A.) y Ambropur[®] (Dragoco S.A.), utilizados en perfumería como fijadores.

Se han descrito algunas síntesis parciales de (-)-Ambrox, en las que normalmente se parte de productos de naturaleza diterpénica. Entre éstos el más ampliamente utilizado ha sido el esclareol, diterpeno labdámico aislado de *Salvia sclarea* L. Así, en la primera síntesis desarrollada para (-)-Ambrox [M. Stoll y M. Hinder, 1950, *Helv. Chim. Acta*, 33, 1251] se utiliza este diterpeno como producto de partida. Mediante ozonólisis reductora del óxido de esclareol (7), obtenido de la degradación oxidativa del esclareol con permanganato potásico (54.5%) [L. Ruzicka, C.F. Seidel y L.L. Engel, 1942, *Helv. Chim. Acta*, 25, 621], se obtiene el acetoxialdehído 4 (52.5%), que por reducción se transforma en el diol 6, cuya ciclación ácida proporciona (-)-Ambrox (1). Más recientemente se ha llevado a cabo la oxidación de esclareol (2) mediante catálisis de transferencia de fase, obteniéndose, junto con esclareolida (8), el acetoxiácido 5; la saponificación y posterior lactonización de este último rinde la anterior (81.8%), que por reducción se transforma en el diol 6 (95%), que cicla hasta (-)-Ambrox (1), en presencia de un catalizador ácido sólido (90.5%) [T. Ogura, H. Matsuoka y T. Yamanaka, 1986, Takasago Perfumery Co., JP 61033184]. Otro proceso diferente que parte de esclareol (2) comprende la oxidación de éste, con peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido, hasta el hidroperóxido 9, que se transforma en (-)-Ambrox (1), mediante tratamiento con acetato cúprico y sulfato ferroso en metanol, con un rendimiento global del 12% [G.M. Whitesides, R. Decortzant y F. Naef, 1987, Firmenich S.A., DE 3610063]. Relacionado con el anterior, el óxido de esclareol (7), se hace reaccionar con peróxido de hidrógeno y ácido acético en tetrahydrofurano, originando un a-hidroperoxiéter, que con cloruro ferroso y cloruro cuproso en metanol, da el cloroderivado 10 (73%), cuya ciclación con hidróxido potásico en isopropanol acuoso conduce a (-)-Ambrox (1) (92%) [P.A. Christenson, 1989, BASF K and F corp., EP 296564].

Además de esclareol (2), se han utilizado otros productos de partida, también de naturaleza diterpénica, tales como el manool [H.R. Schenk, H. Gutman, O. Jeger y L. Ruzicka, 1954, *Helv. Chim. Acta*, 37, 543], o los ácidos (-)-abiético [H. Koyama, Y. Kaku y M. Ohno, 1987, *Tetrahedron Lett.* 28, 2863] y levopimárico [Y. Nishi y H. Ishihara, 1989, *J. Jpn. Oil Chem Soc.* 38, 276].

También se han descrito algunas síntesis totales de (±)-Ambrox, que generalmente se basan en procesos de ciclación de tipo biogenético, a partir de los ácidos farnésico y monociclofarnésico, o derivados de éstos [T. Kowanobe, K. Kogami y M. Matsui, 1986, *Agric. Biol. Chem.*, 50, 1475; P.F. Vlad et al., 1990, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (7), 896]. En los últimos años se ha publicado así mismo, la síntesis total de (-)-Ambrox (1) [K. Mori y H. Tamura, 1990, *Liebigs Ann. Chem.* (4), 361].

Hasta la fecha no se ha descrito ningún procedimiento de obtención de (-)-Ambrox (1) a partir de cis-abienol (3).



Explicación de la invención

La presente invención expone dos procedimientos de síntesis de (-)-Ambrox (1). En uno de ellos se parte de esclareol (2), y en el otro se utiliza el cis-abienol (3) como producto de partida.

El primer procedimiento consiste en una semisíntesis en tres etapas. En la primera de ellas se degrada el enlace C₁₂-C₁₃, mediante tratamiento con tetróxido de osmio - peryodato sódico a 45°C, formándose 4 y 5, con un rendimiento global del 80%. A continuación, la reducción con hidruro de aluminio y litio de la mezcla de 4 y 5 proporciona el diol 6 con un rendimiento del 90%, que en la tercera y última etapa cicla, en presencia de cloruro de p-toluénsulfonilo y piridina, con total estereoselectividad, dando (-)-Ambrox (1) cuantitativamente.

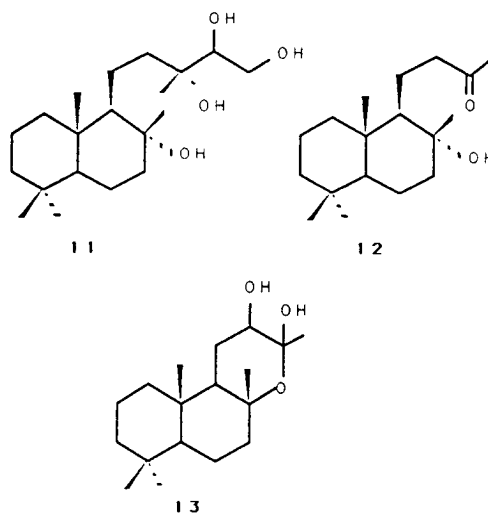
cis-Abienol (3), producto de partida para el segundo procedimiento, se encuentra como componente de la mayor parte de las resinas de especies pertenecientes a género Abies, siendo el constituyente diterpénico principal de Abies amabilis, A. concolor, A. mariesii y A. sachalinensis [P.S. Gray y J.S. Mills, 1964, J. Chem. Soc., 5822]. La transformación de este labdano en (-)-Ambrox se realiza mediante dos etapas, en la primera de las cuales se consigue la degradación de la cadena lateral, mediante ozonólisis reductora a baja temperatura. Para ello, se parte de una muestra comercial de bálsamo de Canadá (oleorresina de Abies balsamea (L.) Mill). El diol 6 resultante se transforma en (-)-Ambrox (1), como se ha descrito con anterioridad, mediante ciclación con cloruro de tosilo en presencia de piridina.

Descripción de la invención

Con el fin de encontrar condiciones ópticas de degradación de la cadena lateral de esclareol (2) y obtención del nor-diterpeno 4 adecuado para la preparación de ámbrox, se ha estudiado la oxidación de éste con tetróxido de osmio - peryodato sódico en diferentes disolventes (dioxano, tetrahydrofurano y tert-butanol) y a distintas temperaturas (10°C, 30°C y 45°C). Los mejores resultados se consiguen operando en tetrahydrofurano ó tert-butanol, que muestran un comportamiento similar. Cuando la reacción se efectúa a 10°C no se observa transformación en 4. En cambio a 25°C se obtienen, después de cinco horas y media, entre 30-40% de aldehído 4 y sobre 5-10% de ácido 5, recuperándose el 40% de esclareol (2). Si la oxidación se realiza a 45°C, la proporción de aldehído 4 obtenido se eleva a más de un 65%, mientras que la de ácido 5 es del 15%, no recuperándose producto de partida. Las con-

diciones seleccionadas para llevar a cabo la degradación oxidativa del esclareol (2) consisten en calentar durante ocho horas a 45°C, en tetrahydrofurano o tert-butanol. De este modo se obtiene un 70% de 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-al (4) y un 10% de ácido 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdanoico (5).

El mecanismo de esta degradación debe implicar la ruptura oxidativa, mediante el peryodato sódico, del glicol 11 hasta la metilcetona 12, que cicla en el medio de reacción como la temperatura es de 25°C, dando el enol-éter 7 que experimenta ruptura oxidativa, a través del glicol 13, hasta el acetoxialdehído 4 y su producto de sobreoxidación 5. En apoyo de este mecanismo están los siguientes hechos experimentales: Cuando el tratamiento del esclareol (2) con tetróxido de osmio - peryodato sódico se realiza a 10°C se obtiene 12, como único producto. En estas mismas condiciones el enol-éter 7 se convierte en una mezcla de aldehído 4 y ácido 5. El calentamiento de la metilcetona 12 en un disolvente inerte proporciona una mezcla en equilibrio de ésta y el enol-éter 5, que se puede desplazar hasta este último mediante separación azeotrópica de agua.



La existencia en el compuesto 4 del grupo carbonilo aldehídico se pone de manifiesto en su espectro de IR por la aparición de una banda de absorción a 1724 cm⁻¹. En el espectro de RMN-¹H aparece un doblete a δ 9.64, correspondiente al protón aldehídico. En el espectro de IR del ácido 5 se observa una banda de grupo hidroxilo a 3450 cm⁻¹, así como la banda correspondiente a grupo carbonilo, a 1703 cm⁻¹. La existencia de grupo acetoxilo en 4 y en 5 se deduce de la presencia en el espectro de RMN-¹H de ambas sustancias de un singlete a δ 1.85.

La reducción de la mezcla de 4 y 5 con hidruro de aluminio y litio en tetrahydrofurano a temperatura ambiente permitió el aislamiento de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8a,12-diol (6), con un rendimiento superior al 90%. La presencia de los dos grupos hidroxilo se confirma por la existencia en el espectro de RMN-¹H de esta sustancia, de sendos multipletes a δ 3.46 y 3.78, debidos

a los protones sobre C₁₂, y de un singlete a d 1.19, atribuible al metilo geminal al grupo hidroxilo, Me-C₈.

Tras ensayar diferentes métodos de ciclación directa sobre el diol 6 se concluye que la utilización de cloruro de tosilo en piridina, a temperatura ambiente, conduce, de forma completamente estereoselectiva, a la formación cuantitativa de (-)-Ambrox (1). La formación del anillo tetrahidrofuranico se pone de manifiesto en el espectro de IR por la aparición de bandas a 1025 y 1005 cm⁻¹. El espectro de RMN-¹H muestra ahora el singlete del metilo oxigenado Me-C₈ a d 1.07, apareciendo una única señal a d 0.65, correspondiente a Me-C₁₀, de acuerdo con la estereoselección comentada.

El cis-abienol (3), utilizado en el segundo procedimiento de los que aquí se exponen, se ha aislado de una muestra comercial de bálsamo de Canadá (oleorresina de *Abies balsamea* (L.) Mill). Para ello, se ha realizado el fraccionamiento básico de una disolución etérea del mismo, eliminando, a continuación, la porción más volátil de la fracción neutra resultante, mediante destilación a vacío. Por este método se consiguen residuos de destilación con una riqueza en cis-abienol (3) de, al menos, el 70%. El hecho de que el diol 6 cristalice en hexano nos indujo a realizar la ozonólisis reductora sobre muestras enriquecidas en cis-abienol (3). Así, la ozonólisis de dichas muestras en cloruro de metileno a -78°C, y posterior tratamiento reductor con hidruro de aluminio y litio, seguida de cristalización en hexano del crudo de reacción, origina un 86% del diol 6 (respecto de cis-abienol puro contenido en la muestra) (53% respecto de muestra sometida a reacción).

Manera de realizar la invención

8a- acetoxi- 13,14,15,16- tetranorlabdan- 12- al (4) y ácido 8a- acetoxi- 13,14,15,16- tetranorlabdan- 12- oico (5).

A una disolución de esclareol (2) (2.7g, 8.8 mmoles) en THF (85 ml) a 45°C se adicionan 11.2 ml de disolución acuosa de OsO₄ al 0.2%, 11.2g de IO₄Na y 10 ml de H₂O. Se mantiene con agitación, bajo atmósfera de Ar, durante 6 h, transcurrido lo cual se procede a la adición de 250 ml de H₂O y extracción con éter etílico (3 x 100 ml). Reunidas las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 100 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra, proporcionando, tras evaporar a vacío, un crudo que, mediante cromatografía sobre gel de sílice en columna, proporciona 1.7g (65%) de 4:

P.f.: 152-154°C (MeOH)

[a]_D: -30.7° (c0.09, CHCl₃)

IR: 2924, 2719, 1724, 1021 cm⁻¹

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): d 0.77 (3H, s, Meb-4), 0.82 (3H, s, Me-10), 0.86 (3H, s, Mea-4), 1.47 (3H, s, Meb-8), 1.85 (3H, s, -OAc), 9.64 (1H, dd, H-12)

EMIQ: m/z 295 (1%), 235 (45%)

La fase acuosa se neutraliza con HCl y se extrae con éter etílico (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca, filtra y se evapora a vacío rindiendo 405mg (15%) de 5:

IR: 3430, 2928, 1727, 1703, 1034 cm⁻¹

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): d 0.78 (3H, s, Meb-4), 0.82 (3H, s, Me-10), 0.86 (3H, s, Mea-4), 1.49

(3H, s, Meb-8), 1.86 (3H, s, -OAc)

EMIQ: m/z 311 (0.4%), 251 (100%)

13,14,15,16-tetranorlabdano-8a,12-diol (6).

A una mezcla formada por 4 y 5 (2.1g) en 50 ml de THF se adicionan, bajo agitación magnética, 600mg de AlLiH₄ durante 10 minutos, continuándose la agitación durante 1 h. La mezcla se diluye con éter etílico (50 ml) y se extrae con HCl (3 x 25 ml). La fase orgánica se seca, se filtra y evapora a vacío obteniéndose 1.9g (92%) de diol 6:

P.F.: 132-134 (MeBu^tO)

[a]_D: -15° (cl, CHCl₃)

IR: 3300 cm⁻¹

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): d 0.76 (6H, s, Meb-4, Me-10), 0.85 (3H, s, Mea-4), 1.16 (3H, s, Meb-8), 3.46 (1H, dt, H-12), 3.78 (1H, dt, H'-12)

(-)-Ambrox (1).

Una mezcla constituida por el diol 5 (1.9g), Py (9.5 ml) y CITs (1.5g) se mantienen en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se diluye el crudo de reacción con éter etílico (50 ml) y se lava con HCl (3 x 50 ml), la fase orgánica se seca y tras evaporar a vacío se obtiene 1.87g de (-)-ambrox (1):

P.f.: 74-76°C (MeOH/H₂O)

[a]_D: -18.8° (c 0.68,, CHCl₃)

IR: 1006 cm⁻¹

RMN 1H (CDCl₃ 80 MHz): d 0.83 (6H, s, Meb-4, Me-10), 0.87 (3H, s, Mea-4), 1.08 (3H, s, Meb-8), 3.72-3.98 (2H, m, H-12).

Aislamiento de cis-abienol (3).

Una disolución de bálsamo de Canadá (48.0 g) en Et₂O (500 ml) se fracciona con disolución acuosa de NaOH al 2% (4 x 200 ml). Los extractos usados alcalinos se acidifican con HCl al 5% y se extraen con Et₂O (3 x 100 ml). Tras secar con Na₂SO₄ anhidro y evaporación del disolvente se obtienen 27.8 g de fracción ácida (57.9 %). La fase etérea procedente del fraccionamiento básico se lava con H₂O (50 ml), se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida, rindiendo 18.4 g de fracción neutra (38.3 %). La eliminación de volátiles mediante destilación a vacío (23-36°C / 0.4-0.09 mm Hg) de 16.3 g de fracción neutra origina un residuo de 7.8 g, formado principalmente por cis-abienol (3) (70 % por cromatografía de gases).

Ozonólisis de cis-abienol(3).

Sobre una disolución de cis-abienol (3) (1.40 g de muestra conteniendo 70% de 3, 3.88 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) a -78°C se burbujea una corriente de ozono (suministrada por un ozonizador con alimentación en oxígeno de 20 l / h) durante 4.5 h. Tras eliminación de la mayor parte del disolvente a presión reducida, se adiciona THF (70 ml) y LiAlH₄ (1.50 g, 39.47 mmoles) en porciones, dejándose en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla obtenida se diluye con Et₂O (50 ml) y se lava con disolución acuosa de HCl al 10% (2 x 30 ml), con disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml) y por último con H₂O (30 ml). La fase etérea se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, obteniéndose, tras evaporación del disolvente, 1.39 g de crudo de reacción, que mediante cristalización en hexano rinde 0.74 g (2.90 mmoles) de diol 6 (86.6 %).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar a partir de esclareol, **caracterizado** por la degradación del enlace 12-13, reducción de los grupos aldehído y acetoxilo a alcohol y formación estereoselectiva del anillo tetrahidrofuránico.

2. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, según la reivindicación 1, **caracterizado** por la formación de 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-al y ácido 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-oico en un 65% y 15% respectivamente mediante oxidación con OsO₄/IO₄Na de esclareol.

3. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por la reducción de 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan -12-al y ácido 8a-acetoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-oico con ALiH₄ para originar 13,14,15,16-tetranorlabdano-8a,12-diol con más de un 90% de rendimiento.

4. Procedimiento para la preparación de pro-

ductos olorosos tipo ámbar gris a partir de esclareol, según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por la ciclación del alcohol 13,14,15,16-tetranorlabdano -8a,12-diol para originar cuantitativa y estereoselectivamente (-)-8a,12 -epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (ámbrox).

5. Procedimiento para la preparación de producto oloroso tipo ámbar gris, a partir de diterpenos labdánicos naturales, consistente en la transformación de cis-abienol (3) en 8a,12-epoxi-13,14-15-16 -tetranorlabdano, y **caracterizado** por la degradación de la cadena lateral y formación estereoselectiva del anillo tetrahidrofuránico.

6. Procedimiento para la preparación de producto oloroso tipo ámbar gris, a partir de diterpenos labdánicos naturales, según la reivindicación 5, **caracterizado** por la formación de 13,14,15,16-tetranorlabdano-8a,12-diol con un 86.0 %, a partir de una muestra enriquecida en cis-abienol, mediante ozonólisis reductora.

7. Procedimiento para la preparación de producto oloroso tipo ámbar gris, a partir de diterpenos labdánicos naturales, según las reivindicaciones 5 y 6, **caracterizado** por la conversión del diol 6 en (-)-Ambrox, mediante ciclación cuantitativa con cloruro de tosilo en piridina.

30

35

40

45

50

55

60

65



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁵: C07D 307/92

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-A-432813 (PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA JUAN DE LA CIERVA DEL C.S.I.C.)	1-7
A	US-A-4734530 (WHITESIDES et al.)	1-4
A	US-A-4814469 (WHITESIDES et al.)	1-4
A	EP-A-296564 (BASF K & F CORPORATION)	1-4
A	EP-A-521373 (BASF K & F CORPORATION)	1-4
A	EP-A-170955 (FIRMENICH SA)	5-7

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.º:

Fecha de realización del informe

22.11.93

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1