



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 284 370**

② Número de solicitud: 200600179

⑤ Int. Cl.:  
**C07D 307/92** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **19.01.2006**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.11.2007**

Fecha de la concesión: **01.09.2008**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.11.2008**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2008**

⑰ Titular/es: **Universidad de Granada  
Hospital Real, Cuesta del Hospicio, s/n  
18071 Granada, ES**

⑱ Inventor/es:  
**Álvarez-Manzaneda Roldán, Enrique y  
Chahboun, Rachid**

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Procedimientos para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetral a partir de (-)-esclareol.**

㉓ Resumen:

Procedimientos para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetral a partir de (-)-esclareol, concretamente, preparación de (-)-8 $\alpha$ ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, más conocido como (-)-ambrox y (+)-(13S)-8 $\alpha$ ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinoriabdano, también conocido como (+)-ambracetral, a partir de (-)-esclareol, vía el cetoéster 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona.

ES 2 284 370 B1

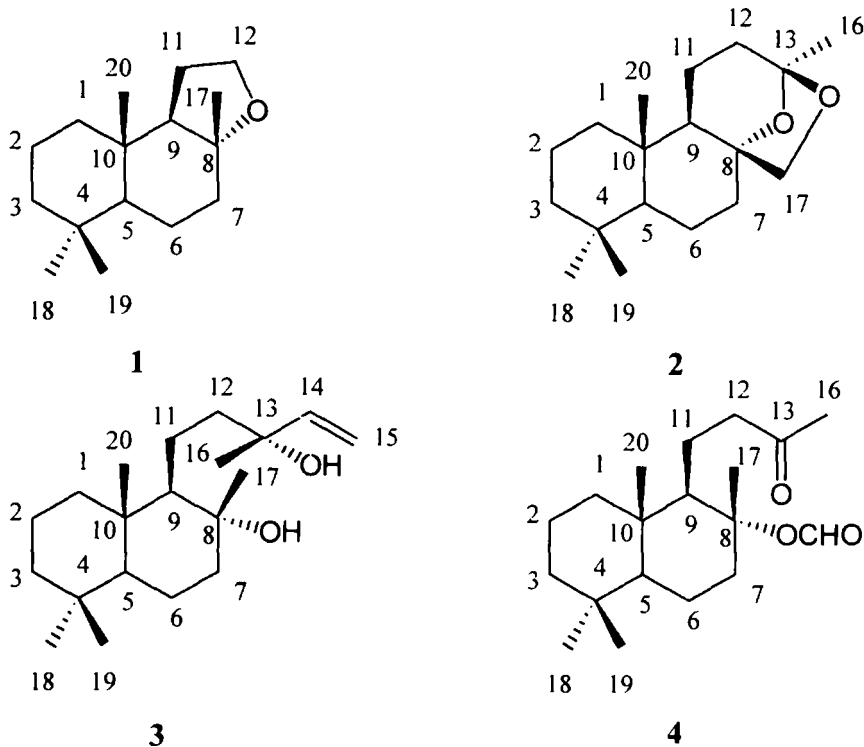
Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol.

## 5 Objeto de la invención

La presente invención se refiere a sendos procedimientos de preparación de (-)-8 $\alpha$ ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, más conocido como (-)-ambrox (1) (nombre registrado por Firmenich S.A.), y (+)-(13S)-8 $\alpha$ ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdano, también conocido como (+)-ambracetal (2), a partir de (-)-esclareol (3), via el cetoéster 4.



## 40 Estado de la técnica

Los compuestos con fragancia tipo ambar-gris se encuentran entre los más valiosos perfumes animales debido a sus propiedades olorosas y fijativas únicas [G. Ohloff, The fragrance of ambergris. En *Fragrance Chemistry*; Theimer, E.T. Ed.; Academic Press: New York, **1982**; pag. 535-573]. Los óxidos *nor*-labdánicos (-)-ambrox (1) y (+)-ambracetal (2), que poseen un fuerte y permanente olor a ambar-gris, se encuentran entre los ejemplos más representativos.

Debido a su interés comercial, se han realizado numerosos esfuerzos sintéticos para acceder a estos sustitutos de la fragancia natural, muy escasa. Desde la primera preparación de (-)-ambrox (1) descrita en 1950 [M. Stoll y M. Hinder, **1950**, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1251; M. Hinder y M. Stoll, **1950**, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1308], se han desarrollado numerosos procedimientos de preparación a partir de monoterpenos naturales, tales como (-)-carvona [A.A. Vestegen, H.J. Swarts, B.J.M. Jansen y A. de Groot, **1994**, *Tetrahedron*, **50**, 10095] y tuyaona P.M. Kutney, Y.-H. Chen, **1994**, *Can. J. Chem.*, **72**, 1570], sesquiterpenos, como (-)-drimenol [M. González-Sierra, E.A. Rúveda, J.T. López y M. Cortés, **1987**, *Heterocycles*, **26**, 2801], o diterpenos, como (-)-esclareol [A.F. Barrero, E.J. Alvarez-Manzaneda y R. Chahboun, patente española 219577, C.A. **2004**, **142**, 336486; A.F. Barrero, E.J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun y A.F. Arteaga, **2004**, *Synth. Commun.*, **34**, 3631 y referencias citadas ahí], (+)-*cis*-abienol [A.F. Barrero, J.F. Sánchez, E.J. Alvarez-Manzaneda, J. Altarejos, M. Muñoz y A. Haidour, **1994**, *Tetrahedron*, **34**, 3631], (-)-óxidos de manoilo [R.C. Cambie, K.N. Joblin y A.F. Preston, **1971**, *Aust. J. Chem.*, **24**, 583], ácidos comúnicos [A.F. Barrero, J. Altarejos y S. Salido, patente española 2,069,469, C.A. **1995**, **123**, 846593c; A.F. Barrero, J. Altarejos, E.J. Alvarez-Manzaneda, J.M. Ramos y S. Salido, **1993**, *Tetrahedron*, **49**, 9525], ácido abiético [H. Koyama, Y. Kaku y M. Olmo, **1987**, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2863; M. Olmo y M. Kine, Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 63,162,683, C.A. **1989**, **110**, 38875g], ácido levopimárico [Y. Nishi y H. Ishihara, **1989**, *J. Jpn. Oil Chem. Soc.*, **38**, 276] y ácido labdanólico [J.G. Urones, P. Basabe, I.S. Marcos, J.L. González, V. Jiménez, M.J. Sexmero y A.M. Lithgow, **1992**, *Tetrahedron*, **28**, 9991]. Por otra parte, también se han publicado numerosas síntesis totales del racémico (+/-)-ambrox, la mayoría de ellas basadas en procesos de ciclación biogenética de los ácidos farnésico y monociclofarnésico, o derivados de éstos [A. Barco, S. Benetti, A. Bianchi, A. Casolari, M. Guarnari y G.P. Pollini, **1995**, *Tetrahedron*, **51**, 8333, y referencias citadas ahí]. También se han descrito síntesis de (+/-)-ambrox a partir de *E*-nerolidol y  $\beta$ -ionona [A.F. Barrero, J. Altarejos, E.J. Alvarez-Manzaneda, J.M. Ramos y S. Salido, **1996**, *J. Org. Chem.*, **61**, 2215].

A pesar de su interés, el número de procesos sintéticos descritos hasta la fecha para (+)-ambracetal (2) es muy limitado. Solo se conocen dos procedimientos, a partir de ácidos comúnicos [A.F. Barrero, J. Altarejos, E.J. Alvarez-Manzaneda, J.M. Ramos y S. Salido, **1993**, *Tetrahedron*, 49, 9525] y de (-)-esclareol [P. Martres, P. Perfetti, J.P. Zahra y B. Waegell, **1991**, *Tetrahedron Lett.*, 32, 765].

5

### Explicación de la invención

La presente invención expone sendos procedimientos que permite preparar (-)-ambrox (1) y (+)-ambracetal (2) a partir de (-)-esclareol (3). El intermedio clave, común a ambos procesos es el cetoéster (4), obtenido casi cuantitativamente en un solo paso a partir de (3).

10

### Descripción de la invención

Cuando 3 se somete a ozonolisis, en presencia de tetraacetato de plomo, se obtiene con muy alto rendimiento el cetoéster 4. El espectro de IR de esta sustancia muestra bandas de carbonilo de éster a 1721 y de cetona a 1698  $\text{cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  aparecen como señales más significativas sendos singletes a 2.11 y 8.02 ppm, debidos a la agrupación metilcetona y al grupo formiato, respectivamente. El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , que revela la presencia de diecinueve carbonos, muestra señales de carbonilo cetónico, a 209.0 ppm, y de formiato, a 160.3 ppm.

15

El compuesto 4 es un intermedio adecuado para la síntesis de ambracetal (2). El calentamiento a reflujo de una solución de éste en colidina da lugar a la eliminación de ácido fórmico, con completa regioselectividad, proporcionando como único producto la cetona 5. El doble enlace exocíclico de esta sustancia da lugar en el espectro de RMN- $^1\text{H}$  a sendos singletes a 4.41 y 4.80 ppm, los carbonos de esta agrupación aparecen a 106.4 y 148.7 ppm en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ .

20

La cetona 5 se convierte en ambracetal (2) con elevado rendimiento mediante syn-dihidroxiación con tetróxido de osmio. El espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 2 muestra como señales más significativas sendos dobletes a 3.32 y 4.27 ppm, debidos al metileno oxigenado. Este carbono aparece a 73.4 ppm en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , en el que también es característico el carbono cuaternario doblemente oxigenado de la agrupación acetal, situado a 106.0 ppm.

25

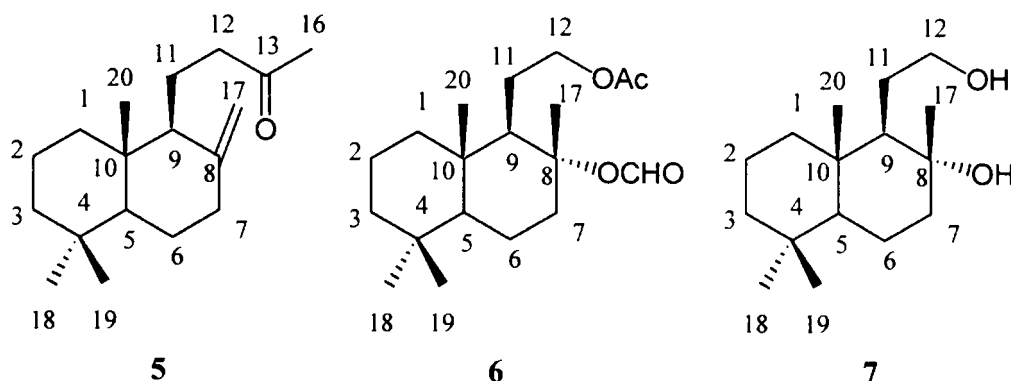
El cetoéster 4 también resulta adecuado para preparar (-)-ambrox (1). Etapa clave en el proceso es la transformación con muy elevado rendimiento de 4 en el diéster 6 mediante tratamiento con peróxido de hidrógeno y anhídrido trifluoroacético a baja temperatura. El grupo acetoxilo presente en 6 se pone de manifiesto por la presencia en el espectro IR de banda de carbonilo a 1731  $\text{cm}^{-1}$ , así como de un singlete de metilo a 2.04 ppm en el RMN- $^1\text{H}$  y una señal de carbonilo a 171.0 ppm en el RMN- $^{13}\text{C}$ . La saponificación de 6 con KOH en metanol a reflujo condujo con elevado rendimiento al diol 7, cuya ciclación estereoselectiva mediante tratamiento con yodo y trifenilfosfina proporcionó finalmente (-)-ambrox (1).

30

40

45

50



### Modo de realización de la invención

#### Obtención de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) a partir de (-)-esclareol (3)

Se hace pasar una corriente de ozono durante 4 h a través de una disolución de (-)-esclareol (3) (10 g, 32.5 mmol) en diclorometano (150 mL), enfriada a 0°C. A continuación se añade t-butil metiléter (150 mL) y se lava la solución resultante sucesivamente con H<sub>2</sub>O (3 x 50 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL). La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío, rindiendo 9 g de cetoéster 4 (97%).

60

Sólido cristalino incoloro. P.F. 67-68°C (hexano).  $[\alpha]_D^{20}$  -22.3 (c 0.9).

65

IR (KBr): 1721, 1698, 1200, 1163, 1010, 898  $\text{cm}^{-1}$ .

## ES 2 284 370 B1

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.79 (3H, s, Me $\beta$ -4), 0.85 (3H, s, Me-10), 0.88 (3H, s, Me $\alpha$ -4), 1.50 (3H, s, Me-8), 2.11 (3H, s, Me-13), 2.43-2.69 (3H, m, H $\beta$ -7, H-12), 8.02 (1H, s, OCH).

5 RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  39.5 (C-1), 18.2 (C-2), 41.7 (C-3), 33.0 (C-4), 55.5 (C-5), 19.9 (C-6), 39.5 (C-7), 89.0 (C-8), 57.9 (C-9), 39.5 (C-10), 19.3 (C-11), 46.4 (C-12), 209.0 (C-13), 29.8 (C-16), 21.0 (C-17), 33.2 (C-18), 21.3 (C-19), 15.4 (C-20), 160.3 (OOCH).

*Obtención de 14,15-dinorlabda-8(17)-en-13-ona (5) a partir de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4)*

10 Una disolución de diéster 4 (8 g, 25.9 mmol) en colidina (50 mL) se calienta durante 12 horas a reflujo. Se deja enfriar la mezcla y se diluye con t-butil metiléter (200 mL), lavando a continuación con HCl 2N (3 x 100 mL) y con salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío, rindiendo 6.7 g de cetona 5 (98%).

15 IR (film): 3079, 1710, 1640, 1407, 1010, 890 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.69 (3H, s, Me $\beta$ -4), 0.80 (3H, s, Me-10), 0.88 (3H, s, Me $\alpha$ -4), 2.09 (3H, s, Me-16), 4.41 (1H, s, H-17), 4.80 (1H, s, H-17).

20 RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  39.7 (C-1), 17.5 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 55.9 (C-5), 19.3 (C-6), 38.3 (C-7), 148.7 (C-8), 56.2 (C-9), 38.9 (C-10), 21.7 (C-11), 44.8 (C-12), 208.2 (C-13), 29.8 (C-16), 106.4 (C-17), 33.6 (C-18), 24.5 (C-19), 14.3 (C-20).

25 *Obtención de (13S)-8 $\alpha$ ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdano (ambracetal) (2) a partir de 14,15-dinorlabda-8(17)-en-13-ona (5)*

30 Una disolución 0.2% de OsO<sub>4</sub> acuoso (14.7 mL) en 75 mL de t-BuOH se añade a una mezcla de cetona 5 (3.8 g, 14.5 mmol), Me<sub>3</sub>NO (11.2 g, 149.8 mmol), piridina (21 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL) y t-BuOH (225 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Se enfría y se trata con solución 20% de NaHSO<sub>3</sub> acuoso, y se vapora a vacío. La solución resultante se satura con NaCl y se extrae con t-butil metiléter (3 x 100 mL). Tras secar las fases orgánicas reunidas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar a vacío se obtuvieron 3.8 g de (+)-ambracetal (2) (95%).

Sólido cristalino incoloro. P.F. 116-119°C (hexano). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +23.4 (c 1.0).

35 IR (KBr): 1020, 866 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.76 (3H, s, Me(3-4)), 0.85 (6H, s, Me-10, Me $\alpha$ -4), 1.37 (3H, s, Me-13), 3.32 (1H, dd, J = 7.0, 0.8 Hz, H-17), 4.27 (1H, d, J = 7.0 Hz, H'-17).

40 RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  38.7 (C-1), 18.2 (C-2), 41.7 (C-3), 33.0 (C-4), 55.6 (C-5), 20.0 (C-6), 36.1 (C-7), 82.5 (C-8), 53.3 (C-9), 37.2 (C-10), 17.4 (C-11), 35.9 (C-12), 106.0 (C-13), 24.2 (C-16), 73.4 (C-17), 33.6 (C-18), 21.7 (C-19), 14.5 (C-20).

45 *Obtención de 12-acetoxi-8 $\alpha$ -formiloxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (6) a partir de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4)*

50 Sobre una disolución del cetóéster 4 (1.0 g, 3.24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), que contiene NaHCO<sub>3</sub> (0.4 g), enfriada a 0°C se añade anhídrido trifluoroacético (2.0 g, 9.5 mmol), y a continuación H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 90% (0.5 mL). Se mantiene la mezcla agitando durante 3 horas, dejando evolucionar hasta temperatura ambiente. Se diluye con t-butil metiléter (40 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora, obteniéndose 0.95 g de 6 (91%).

Aceite incoloro. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -23.9 (c 1.0).

55 IR (film): 1731, 1721, 1259, 1233, 1198, 1181 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.79 (3H, s, Me(3-4)), 0.85 (3H, s, Me-10), 0.89 (3H, s, Me $\alpha$ -4), 1.51 (3H, s, Me-8), 2.04 (3H, s, OAc), 2.66 (1H, dt, J = 12.5, 3.3 Hz, H $\beta$ -7), 4.08 (2H, t, J = 7.8 Hz, H-12), 8.01 (1H, s, OCH).

60 RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  39.3 (C-1), 18.2 (C-2), 41.7 (C-3), 33.1 (C-4), 55.5 (C-5), 19.9 (C-6), 39.4 (C-7), 88.4 (C-8), 54.9 (C-9), 39.0 (C-10), 24.7 (C-11), 65.7 (C-12), 20.9 (C-17), 33.2 (C-18), 21.3 (C-19), 15.5 (C-20), 160.1 (OOCH), 171.0 (OAc).

65 *Obtención de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7) a partir de 12-acetoxi-8 $\alpha$ -formiloxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (6)*

Sobre una disolución del diéster 6 (4.2 g, 12.9 mmol) en MeOH (45 mL) se añaden otros 45 mL de disolución 10% de KOH en MeOH y se calienta a reflujo durante 12 horas. Tras evaporar, el crudo se disolvió en t-butil metiléter (60

## ES 2 284 370 B1

mL) y se lavó sucesivamente con disolución 2N de HCl acuoso (2 x 60 mL), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 60 mL) y H<sub>2</sub>O (60 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío, proporcionando 2.9 g del diol 7 (90%).

### 5 Obtención de 8 $\alpha$ ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (ambrox) (1) a partir de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7)

Sobre una disolución de trifenilfosfina (2.6 g, 10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se añade yodo resublimado (2.5 g, 10 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Sobre esta disolución, enfriada a 0°C, se añade otra de diol 7 (2.4 g, 9.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y la mezcla resultante se mantiene con agitación durante una hora más, dejando subir la temperatura hasta la ambiente. Se diluye a continuación con t-butil metiléter (45 mL) y se lava sucesivamente con solución 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (3 x 30 mL) y salmuera (3 x 30 mL). Después de secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar a vacío se obtuvieron 2.1 g de (-)-ambrox (1) (95%).

15 Sólido cristalino incoloro. P.F. 74-76°C (hexano). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -23.8 (c 0.9).

IR (KBr): 2938, 2845, 1069 1010, 982, 914 cm<sup>-1</sup>.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.83 (3H, s, Me $\beta$ -4), 0.85 (3H, s, Me-10), 0.89 (3H, s, Me $\alpha$ -4), 1.10 (3H, s, Me-8), 1.94 (1H, dt, J = 11.4, 3.0 Hz, H(3-7)), 3.84 (1H, q, J = 8.2 Hz, H-12), 3.91 (1H, td, J = 8.3, 4.2 Hz, H<sup>-</sup>-12).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  39.7 (C-1), 18.4 (C-2), 42.4 (C-3), 33.0 (C-4), 57.2 (C-5), 20.6 (C-6), 39.9 (C-7), 79.8 (C-8), 60.1 (C-9), 36.1 (C-10), 22.6 (C-11), 64.9 (C-12), 21.2 (C-17), 33.6 (C-18), 21.2 (C-19), 15.1 (C-20).

25 En resumen, el procedimiento descrito permite la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetol a partir de (-)-esclareol, comprendiendo una etapa de transformación en 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4). Esta transformación se realiza mediante un proceso en que se hace pasar una corriente de ozono durante 4 h a través de una disolución de (-)-esclareol (3) (5-20 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50-250 mL), enfriada a 0°C. A continuación se añade éter (50-250 mL) y se lava la solución resultante sucesivamente con agua, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío, rindiendo entre un 95% y un 98% de cetoeséster 4.

30 Este proceso puede completarse con una etapa posterior de conversión de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 14,15-dinorlabda-8(17)-en-13-ona (5), que mediante syn-dihidroxilación se convierte finalmente en (+)-ambracetol (2). La transformación de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 14,15-dinorlabda-8(17)-en-13-ona (5), se realiza mediante un proceso en que una disolución de cetoeséster 4 (5-20 g, 25.9 mmol) en colidina (50-150 mL) se calienta durante 12 horas a reflujo. Se deja enfriar la mezcla y se diluye con éter (200-300 mL), lavando a continuación con HCl 2N y con salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío, rindiendo entre un 94% y un 99% de cetona 5. Esta cetona (5) se transforma en (+)-ambracetol (2), mediante un proceso en que una disolución 0.2% de OsO<sub>4</sub> acuoso (10-20 mL) en 50-100 mL de t-BuOH se añade a una mezcla de cetona 5 (2-10 g), Me<sub>3</sub>NO (10-15 g), piridina (15-25 mL), H<sub>2</sub>O (50-150 mL) y t-BuOH (200-300 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Se enfría y se trata con solución 20% de NaHSO<sub>3</sub> acuoso, y se vapora a vacío. La solución resultante se satura con NaCl y se extrae con éter. Tras secar las fases orgánicas reunidas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar a vacío se obtiene entre un 93% y 97% de (+)-ambracetol (2).

45 Por otro lado, el proceso puede completarse con una etapa posterior de conversión de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 12-acetoxi-8 $\alpha$ -formiloxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (6), cuya saponificación proporciona 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7), que finalmente se cicla hasta (-)-ambrox (1). La transformación de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 12-acetoxi-8 $\alpha$ -formiloxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (6), se lleva a cabo mediante un proceso en que sobre una disolución del cetoeséster 4 (5-10 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10-50 mL), que contiene NaHCO<sub>3</sub>, enfriada a 0°C se añade anhídrido trifluoroacético (2-6 g), y a continuación H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 90% (0.5-3.0 mL). Se mantiene la mezcla agitando durante 3 horas, dejando evolucionar hasta temperatura ambiente. Se diluye con t-butil metiléter (40-100 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora obteniéndose entre un 90% y un 94% de 6. (6) se transforma en 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7), mediante un proceso en que sobre una disolución del diéster 6 (5-10 g, 12.9 mmol) en MeOH (30-150 mL) se añade una disolución 10% de KOH en MeOH y se calienta a reflujo durante 12 horas. Tras evaporar, el crudo se disuelve en éter (50-150 mL) y se lavó sucesivamente con disolución 2N de HCl acuoso, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío, proporcionando entre 88% y 93% del diol 7. Finalmente se transforma de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7) en (-)-ambrox (1), mediante un proceso en que sobre una disolución de trifenilfosfina (2-7 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15-45 mL) se añade yodo resublimado (2-6 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Sobre esta disolución, enfriada a 0°C, se añade otra de diol 7 (2-8 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10-50 mL) y la mezcla resultante se mantiene con agitación durante una hora más, dejando subir la temperatura hasta la ambiente. Se diluye a continuación con éter (30-120 mL) y se lava sucesivamente con solución 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. Después de secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar a vacío se obtuvo entre un 92% y un 97% de (-)-ambrox (1).

65

## REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, que comprende una etapa de transformación en 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15 -dinorlabdan-13 -ona (4).

10 2. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según la reivindicación 1, **caracterizado** por realizar la transformación de (-)-esclareol (3) en 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4), mediante un proceso en que se hace pasar una corriente de ozono durante 4 h a través de una disolución de (-)-esclareol (3) (5-20 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50-250 mL), enfriada a 0°C. A continuación se añade éter (50-250 mL) y se lava la solución resultante sucesivamente con agua, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío, rindiendo entre un 95% y un 98% de cetoéster 4.

15 3. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según reivindicaciones 1 ó 2 que comprende una etapa posterior de conversión de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 14,15-dinorlabda-8(17)-en-13-ona (5), que mediante syn-dihidroxilación se convierte finalmente en (+)-ambracetal (2).

20 4. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según reivindicaciones 1, 2 ó 3, **caracterizado** por realizar la transformación de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 14,15-dinorlabda-8(17)-en-13-ona (5), mediante un proceso en que una disolución de cetoéster 4 (5-20 g, 25.9 mmol) en colidina (50-150 mL) se calienta durante 12 horas a reflujo. Se deja enfriar la mezcla y se diluye con éter (200-300 mL), lavando a continuación con HCl 2N y con salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío, rindiendo entre un 94% y un 99% de cetona 5.

25 5. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, **caracterizado** por realizar la transformación de 14,15-dinorlabda-8(17)-en-13-ona (5) en (+)-ambracetal (2), mediante un proceso en que una disolución 0.2% de OsO<sub>4</sub> acuoso (10-20 mL) en 50-100 mL de t-BuOH se añade a una mezcla de cetona 5 (2-10 g), Me<sub>3</sub>NO (10-15 g), piridina (15-25 mL), H<sub>2</sub>O (50-150 mL) y t-BuOH (200-300 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Se enfría y se trata con solución 20% de NaHSO<sub>3</sub> acuoso, y se vapora a vacío. La solución resultante se satura con NaCl y se extrae con éter secando las fases orgánicas reunidas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporando a vacío para obtener entre un 93% y 97% de (+)-ambracetal (2).

30 6. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según reivindicaciones 1 ó 2 que comprende una etapa posterior de conversión de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 12-acetoxi-8 $\alpha$ -formiloxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (6), cuya saponificación proporciona 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7), que finalmente se cicló hasta (-)-ambrox (1).

35 7. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según reivindicaciones 1, 2, 6 ó 7 **caracterizado** por realizar la transformación de 8 $\alpha$ -formiloxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (4) en 12-acetoxi-8 $\alpha$ -formiloxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (6), mediante un proceso en que sobre una disolución del cetoéster 4 (5-10 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10-50 mL), que contiene NaHCO<sub>3</sub>, enfriada a 0°C se añade anhídrido trifluoroacético (2-6 g), y a continuación H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 90% (0.5-3.0 mL). Se mantiene la mezcla agitando durante 3 horas, dejando evolucionar hasta temperatura ambiente. Se diluye con t-butil metiléter (40-100 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora obteniéndose entre un 90% y un 94% de 6.

40 8. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según reivindicaciones 1, 2, 6, 7 u 8 **caracterizado** por realizar la transformación de 2-acetoxi-8 $\alpha$ -formiloxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (6) en 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7), mediante un proceso en que sobre una disolución del diéster 6 (5-10 g, 12.9 mmol) en MeOH (30-150 mL) se añade una disolución 10% de KOH en MeOH y se calienta a reflujo durante 12 horas. Tras evaporar, el crudo se disuelve en éter (50-150 mL) y se lavó sucesivamente con disolución 2N de HCl acuoso, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío, proporcionando entre 88% y 93% del diol 7.

45 9. Procedimiento para la preparación de (-)-ambrox y (+)-ambracetal a partir de (-)-esclareol, según reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 8 ó 9 **caracterizado** por realizar la transformación de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol (7) en (-)-ambrox (1), mediante un proceso en que sobre una disolución de trifetilfosfina (2-7 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15-45 mL) se añade yodo resublimado (2-6 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Sobre esta disolución, enfriada a 0°C, se añade otra de diol 7 (2-8 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10-50 mL) y la mezcla resultante se mantiene con agitación durante una hora más, dejando subir la temperatura hasta la ambiente. Se diluye a continuación con éter (30-120 mL) y se lava sucesivamente con solución 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. Después de secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar a vacío se obtuvo entre un 92% y un 97% de (-)-ambrox (1).

50 10. (+)-ambracetal obtenido mediante el procedimiento según reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5.

55 11. (-)-ambrox obtenido mediante el procedimiento según reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 8 ó 9.



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 284 370

② Nº de solicitud: 200600179

③ Fecha de presentación de la solicitud: 19.01.2006

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07D 307/92 (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2195777 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 01.12.2003, todo el documento.	1-9,11
A	FR 2676229 A1 (ROURE) 13.11.1992, todo el documento.	1-9,11
A	MARTRES et al., Tetrahedron Letters 1994, vol. 35 (1), páginas 97-98. "A short efficient synthesis of ambraketol and epiambraketol from sclareol". Todo el documento.	1-10
A	Base de datos CAS on line en STN, nº de acceso 136:340845 & FEKIH et al., Journal de la Societe Chimique de Tunisie 2001, vol. 4(9), páginas 909-914. "Preparation of sclareolide. Three-stage synthesis of Ambrox". Resumen.	1-9,11

#### 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 nº:

Fecha de realización del informe

27.09.2007

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1