



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 865**

51 Int. Cl.:

C07C 39/42 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

C07C 39/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08012322 .7**

96 Fecha de presentación : **08.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2143703**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2010**

54 Título: **Método para la preparación de (+)-totarol.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2011

73 Titular/es: **COGNIS IP MANAGEMENT GmbH**
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE
Technische Universität Dresden

72 Inventor/es: **Löhl, Thorsten;**
Markert, Thomas;
Metz, Peter y
Rogachev, Victor

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 366 865 T3

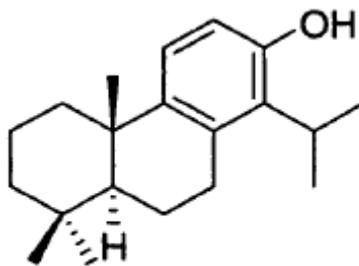
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de (+)-tatarol

La presente solicitud se refiere a un método para la preparación del diterpeno aromático tricíclico (+)- Tatarol, y el uso de este compuesto en formulaciones para aplicaciones orales.

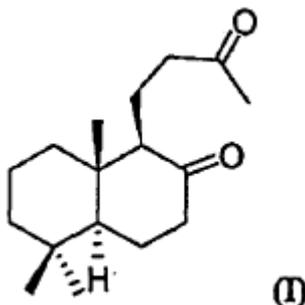
- 5 El (+)-Tatarol, también denominado totara-8,11,13-trien-13-ol o 14-isopropil-8,11,13 -podo-carpatrien-13 (CAS-No. 511-15-9), fórmula molecular $C_{20}H_{30}O$, es un diterpeno de ocurrencia natural que está disponible inter alia mediante la extracción del duramen de Podocarpus totara, un árbol autóctono en Nueva Zelanda. El Tatarol también se encuentra en pocas cantidades en otras especies Podocarpus, Dacrycarpus, Cupressus y Juniperus.



(+)-Tatarol

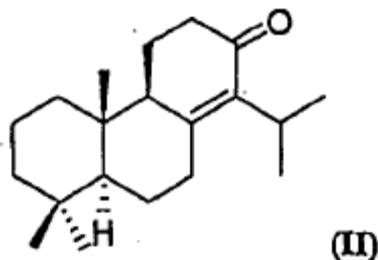
- 10 Se dice que el Tatarol tiene una variedad de propiedades, como agente antimicrobiano. La DE 10 2007 028506 A describe el Tatarol como antioxidantes. La U.S. 6,881,756 describe un método para tratar trastornos de la piel que se relacionan con un método para reducir la inflamación en la piel y/o tratar trastornos inflamatorios de la piel, dolor o prurito al aplicar tópicamente una composición que comprende Tatarol o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Del artículo de MIYAKE, TAKAHIRO ET AL: "Chemoenzymatic synthesis of (+)-tatarol. (+)-podototarín, (+)-sempervirol, and (+)-iolkinolides E and D" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, VOLUMEN DATE 2007, 18(24). 2915-2922 CODEN: TASYE3; ISSN: 0957-4166, 21 Diciembre 2007 se conoce una síntesis quimioenzimática particular del (+)-Tatarol. La síntesis se caracteriza por el material de partida, que se basa en una resolución asistida por lipasa de un alcohol primario racémico como se describe en la página 2916 de este artículo. Los detalles en cuanto a un método para la extracción y la purificación del (+)-Tatarol se dan en la WO 2005/073154 A1. Por otra parte se reporta la producción de (+)-Tatarol mediante la extracción de una variedad de formas sintéticas para preparar este compuesto. Bartrop y Rogers desarrollaron en 1958 una primera forma para preparar una mezcla de ambos enantiómeros (+) y (-)-Tatarol (J. Chem. Soc. 1958, 2566-2572). Marcos et al. describe una síntesis, utilizando ácido zamoránico como compuesto de partida (Tetrahedron Letters 44 (2003) 8831-8835). Este método conduce al producto (+)-Tatarol enantiopuro, pero es pobre en rendimiento.
- 15
- 20
- 25 Debido a las limitadas fuentes naturales para el (+)-Tatarol subsiste una constante necesidad de otras fuentes de este compuesto. Se encuentra que, al utilizar Esclareol u otros dipérenos tipo labdán como sustancia de partida, está disponible una forma más sencilla para preparar (+)-Tatarol.

Una primera realización de la presente invención se refiere a un método para la preparación de (+)-Tatarol, mediante el cual un compuesto de dicetona de acuerdo con la fórmula (I)

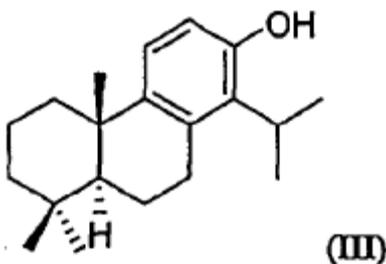


- 30 se hace reaccionar a través de adición de Aldol y posterior deshidratación para formar el compuesto insaturado tricíclico (II). Se prefiere la reacción de (I) con terc- butilato de potasio, suspendido en terc- butanol bajo una

atmósfera libre de oxígeno a la temperatura de ebullición de la mezcla; luego se agrega yoduro de isopropilo y se separa el producto de reacción (II). Aunque se emplea terc- butilato, se pueden emplear otras bases adecuadas como hidróxido de sodio o metóxido de sodio, y otros disolventes no acuosos; y como segunda etapa

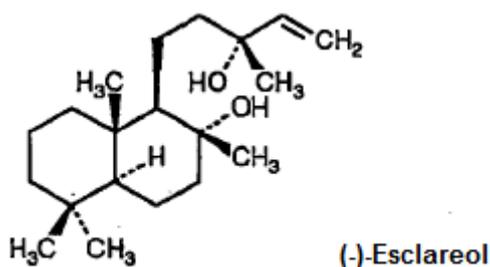


- 5 el compuesto (II), después de la separación, se suspende en acetonitrilo y luego se hace reaccionar bajo una atmósfera libre de oxígeno con una mezcla de LiBr y CuBr₂, se calienta a reflujo y se forma (+)-Totarol (III)



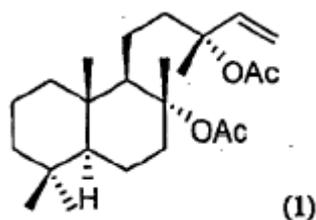
El compuesto (I) es un intermedio que se puede derivar de terpenos tipo Labdanos, seleccionados del grupo (-)-Esclareol, Manool o 13-epi-Manool.

- 10 Pero la fuente preferida para (1) es (-)-Esclareol, debido a que el Manool así como también el 13-epi-Manool tienen una pobre disponibilidad, debido a que estas sustancias se deben aislar de plantas endémicas en Nueva Zelanda. Así, es ventajosa la ruta que utiliza el Esclareol más adecuado.

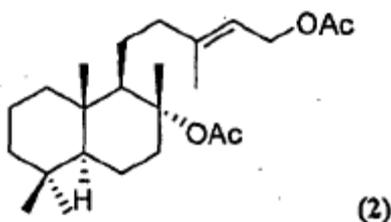


- 15 El (-)-Esclareol es un dipéreno de ocurrencia natural, derivado del aceite de salvia romana. El aceite de salvia romana se obtiene mediante destilación a vapor de los ápices floridos floridos y el follaje de *Salvia sclarea* L. (Lamiaceae) cultivada. La categoría "Broyée en vert" se obtiene después de cortar el material fresco y de destilación inmediata. Existe otra categoría denominada "Traditionelle", que se obtiene mediante destilación a vapor después del secado de los en el campo. Además de acetato de linalilo, el aceite contiene linalol y otros alcoholes de terpeno, así como también sus acetatos. Cuando se evaporan los componentes volátiles, se desarrolla una nota ámbar gris
- 20 que se atribuye a la degradación oxidativa de los productos de esclareol [CAS: 515-03-7]. El Esclareol es el principal componente del concreto, obtenido por extracción con disolvente de hojas de *S. sclarea* L.

Para obtener el compuesto intermedio (I) la secuencia de reacción es como sigue: Como primera etapa se acetila el (-)-Esclareol para formar el diacetilescareol (I) correspondiente



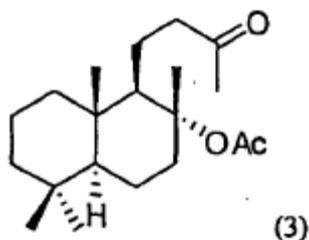
5 Esta reacción utiliza métodos conocidos para acetilación, y se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de cloruro de acetilo y dimetilnilina. Como un disolvente se prefiere el uso de diclorometano. La reacción se conduce preferiblemente a temperatura ambiente (21° C). El producto crudo se separa preferiblemente mediante extracción (por ejemplo con una mezcla de agua/éter de dietilo ácido) y filtración y evaporación posterior del disolvente bajo condiciones de baja presión. Luego, mediante un reordenamiento catalizado por paladio (1) se convierte en isodiacetilesclareol (2)



10 Esta reacción tiene lugar bajo una atmósfera libre de oxígeno, por lo cual el Argón es el gas preferido. Como catalizador de Pd el PdCl₂(MeCN)₂ es el preferido. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (21° C). La reacción necesita aproximadamente un tiempo de 4 a 8 h para ser completa. Posterior a la reacción es útil una etapa de purificación (por ejemplo por medio de cromatografía de columna).

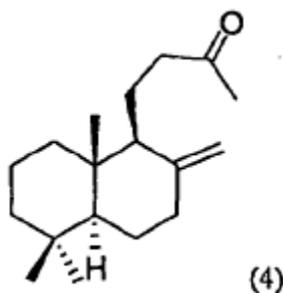
15 En general es ventajoso y por lo tanto se prefiere purificar cada producto de reacción, antes de su uso adicional, dentro de la secuencia de reacción descrita para obtener la máxima calidad. El uso de cromatografía de columna (que incluye HPLC) es el medio más preferido para la purificación, junto con la re-cristalización.

Luego se somete el iso-diacetilesclareol (2) a división preferiblemente mediante ozonólisis para formar el derivado de the cetoacetato (3)



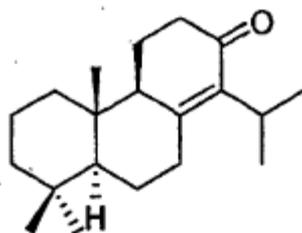
20 Esta división- reacción se lleva a cabo en una realización preferida después de suspender (2) en CH₂Cl₂, utilizando O₃ gaseoso a temperaturas de aproximadamente -60° C a -80° C. De nuevo, la purificación del producto crudo por medio de extracción, filtración y/o cromatografía es ventajosa.

El derivado cetoacetato (3) se hace reaccionar a ahora con NaHCO₃ para formar la ceto -olefina (4), por lo cual el DMSO puede ser un disolvente útil. La reacción necesita temperatura elevada, por lo cual se prefiere el rango de 120° C a 170° C. También se prefiere conducir la reacción bajo una atmósfera libre de oxígeno, como N₂ o Argón.



La ceto -olefina (4) se convierte por último en (I) mediante ozonólisis. Las condiciones de reacción son similares a aquellas utilizadas para la primera ozonólisis para obtener (3). La ozonólisis es un método bien establecido, así el lector experto puede escoger cualquier medio adecuado para llevar a cabo su propia iniciativa.

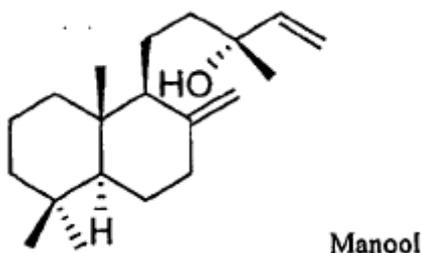
- 5 El producto de reacción (4) se convierte mediante una reacción de cristalización- deshidratación en un solo recipiente para formar (II):

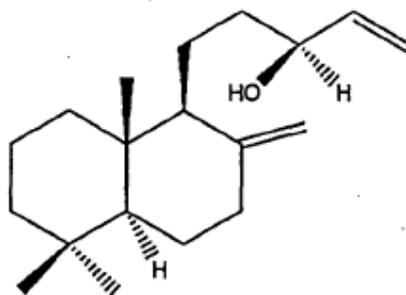


- 10 Esta reacción en un solo recipiente se puede caracterizar como la adición Aldol más la posterior deshidratación, y se utiliza en una realización preferida terc- butanol como disolvente y terc- butilato de potasio como base. La mezcla de estos compuestos se hierve y (4) se agrega. Después de 30 a 120 minutos se agrega yoduro de iso-propilo resuelto en terc- butanol, y la mezcla se calienta bajo reflujo durante aproximadamente 1 a 3 h. Entonces, la purificación del producto crudo por medio de extracción, filtración y/o cromatografía es ventajosa.

- 15 Para convertir (II) en (+)-Totanol, se utiliza una mezcla de CuBr_2 y LiBr , que se pone en contacto con (II), resuelto en acetonitrilo. Esta mezcla se calienta bajo reflujo durante aproximadamente 20 a 24 h. Entonces se prefieren las etapas de purificación sugeridas anteriormente para aislar el compuesto puro.

Como se mencionó anteriormente también es posible obtener (I) de Manool o 13-epi-Manool como material de partida.





13-epi- manool

5 Sin embargo, a pesar de los problemas relacionados con la disponibilidad de estas sustancias, el proceso utilizando (-)-Esclareol a través del diacetato (2) es el proceso preferido, simplemente debido al hecho de que el rendimiento completo del (+)-Totarol, calculado sobre (-)-Esclareol es mayor del 10%, por lo cual la forma utilizando la ruta de Manool solo da rendimientos por debajo de 10%.

10 El (+)-Totarol, preparado de acuerdo con la enseñanza de esta solicitud es en general útil como ingrediente activo en las composiciones de cosméticos, y preferiblemente para el cuidado oral, especialmente en dentífricos. Adicionalmente, el (+)-Totarol, obtenido mediante la secuencia de reacción muestra propiedades ventajosas como agente anti- envejecimiento para la piel, como biocida, y en particular como auxiliar de protección UV, por ejemplo en protectores solares o productos cosméticos similares.

EJEMPLOS

La preparación de (+)-Totarol se describe en el siguiente texto. Una visión general acerca de esta secuencia de reacción se da en la Figura 1.

Preparación de (II):

15 En un matraz de tres cuellos de 500 ml 7.605 g (67.77 mmol) de terc- butilato de potasio se ha suspendido bajo una atmósfera de Argón en 30 ml de t-BuOH, se calienta hasta ebullición, y a esta suspensión se ha agregado una solución de 6.45 g (24.39 mmol) de Diketona (I) en 70 ml t-BuOH en un tiempo de 3 min. La solución se hierve bajo reflujo durante 50 min. Posteriormente, se agrega una solución de 3.850 g (22.65 mmol) de isopropiliodide en 200 ml de t-BuOH a la mezcla en ebullición durante un tiempo de 1 h, y luego la mezcla de reacción se hierve durante otra

20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente (21°C) se agrega Et₂O (400 ml), y la fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca con MgSO₄ y se concentra en un vacío. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (Columna: diámetro 5 cm, altura 50 cm, gel de sílice; disolvente: pentano/éster de ácido 20:1); Rendimiento: 3.949 g (56%); mezcla de 4 isómeros con una masa molar de 188 en la relación de peso de 9:1.5:3.5:86 (GC/MS); Apariencia: aceite amarillo.

25 $R_f = 0.49$ (Pentano/EtOAc 10:1).

¹H- RMN: 0.76 (s, 3H, CH₃), 0.88-1.28 (m, 4H), 0.89 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.42-1.73 (m, 5H), 1.78-1.97 (m, 3H), 2.06-2.40 (m, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H).

30 ¹³C- RMN: 14.61 (CH₃), 18.84 (CH₂), 19.67 (CH₂), 20.43 (CH₃), 21.82 (CH₃), 21.98 (CH₃), 22.45 (CH₂), 26.60 (CH₃), 31.39 (CH₂), 33.34 (C), 33.53 (CH), 37.92 (CH₂), 38.72 (CH₂), 39.93 (C), 41.80 (CH₂), 52.85 (CH), 54.43 (CH), 140.03 (C), 157.00 (C), 199.60 (CO).

GC/MS: 288 [M⁺] (75), 273 [M⁺ - CH₃] (10), 245 [M⁺ - C₃H₇] (10), 177 [M⁺ - C₃H₇-C₄H₄O] (25), 165 (21), 152 (77), 137 (100), 123 (28).

Preparación de (+)-Totarol (III) de (II):

35 En un matraz de 100 ml se ha agregado 6.420 g (28.75 mmol) CuBr₂ y 1.250 g (14.39 mmol) de LiBr bajo una atmósfera de Argón. A temperatura ambiente se agrega una solución de 3.949 g (13.689 mmol) de ciclohexenona (II) en 60 ml acetonitrilo. Esta suspensión se hierve 20 h bajo reflujo. Luego la mezcla de reacción se pone en contacto con Et₂O (350 ml) y agua (500 ml). Luego se remueven los sólidos de CuBr se remueven al tamizar: La fase orgánica se lava cinco veces con 200 ml de HCl 2N y luego con 500 ml de agua y se secan con MgSO₄.

Después de remoción del disolvente en un vacío el producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (columna 5 x 40 cm, disolvente: pentano/EtOAc 20:1) y luego se recrystaliza en n-hexano. Se aísla el (+)-Totalol (III) como sustancia cristalina amarilla o naranja; Rendimiento: 3.568 g (91%).

Punto de fusión: 125-127°C.

5 $R_f = 0.22$ (pentano/EtOAc 20:1); 0.36 (pentano/EtOAc 10:1).

$[\alpha]^{20}_D = +41.5$ ($c = 1.025$, CH_2Cl_2).

10 ^1H -RMN (500 MHz): 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.94 (s, 3H, CH_3), 1.15-1.30 (m, 3H), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.33 (dos d donde t, $J = 6.7$ Hz, 6H, 2CH_3), 1.43-1.47 (m donde br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.55-1.74 (m, 3H), 1.90 (dd, $J = 7.9, 13.2$ Hz, 1H), 2.21 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 6.4, 17.1$ Hz, 1H), 3.28 (mc, 1H), 4.40 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (126 MHz): 19.32 (CH_2), 19.46 (CH_2), 20.31 (CH_3), 21.56 (CH_3), 25.16 (CH_3), 27.12 (CH), 28.75 (CH_2), 33.22 (C), 33.24 (CH_3), 37.67 (C), 39.56 (CH_2), 41.53 (CH_2), 49.53 (CH), 114.24 (CH), 122.99 (CH), 130.95 (C), 133.99 (C), 143.18 (C), 151.92 (C).

15 GC/MS: 286 [M^+] (40), 271 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (100), 243 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$] (10), 229 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$] (10), 215 [$\text{M}^{++} - 2\text{CH}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$] (10), 201 [$\text{M}^{++} - 3\text{CH}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$] (48), 189 (27), 175 (72), 159 (12), 145 (10).

Preparación de diacetilclareol (1):

20 Se agitan 50.0 g (0.162 mol) de Esclareol junto con 98.0 g (0.809 mol) de dimetil anilina y 60 ml de diclorometano en un matraz de 500 ml durante 30 min. Se agregan 42 g (0.531 mol) de cloruro de acetilo, disuelto en 30 ml de diclorometano en forma de gotas durante un periodo de 1 h. Después de la adición de AcCl la mezcla se agita durante 26 h a temperatura ambiente. Posteriormente,) se agrega éter de dietilo (500 ml), hielo (250 g) y HCl 2N (300 ml). Las fases se separan, y la fase orgánica se lava primero con 400 ml de HCl 2N y luego con 100 ml de solución de NaCl saturada, una solución de Na_2CO_3 saturada y luego de nuevo con una solución de NaCl saturada; se seca con MgSO_4 y se concentra en un vacío. El material crudo se filtra con gel de sílice/acetoacetato. (1) se aísla en cantidades de 61.310 g (156.17 mmol, 96%) como sustancia sólida amarillo pálido.

25 $R_f = 0.55$ (pentano/EtOAc 5:1)

^1H -RMN: 0.71 (s, 3H, CH_3), 0.75 (s, 3H, CH_3), 0.79 (s, 3H, CH_3), 0.90 (dd, $J = 2.1, 12.3$ Hz, 2H), 1.00-1.40 (m, 7H), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.87 (s, 3H, CH_3), 1.94 (s, 3H, CH_3), 2.50-2.60 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 0.9, 6.4$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 0.9, 13.0$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 11.0, 17.5$ Hz, 1H).

30 ^{13}C -RMN: 15.73 (CH_3), 18.31 (CH_2), 19.46 (CH_2), 19.94 (CH_2), 20.42 (CH_3), 21.38 (CH_3), 22.19 (CH_3), 22.87 (CH_3), 23.54 (CH_3), 33.08 (CH_3), 33.29 (C), 38.75 (CH_2), 39.43 (CH_2), 39.48 (C), 41.87 (CH_2), 42.58 (CH_2), 55.62 (CH), 58.68 (CH), 83.19 (C), 87.94 (C), 113.06 (CH_2), 141.92 (CH), 169.82 (CO), 170.23 (CO).

ESI-MS (MeOH): 273 [$\text{M} - \text{OAc} - \text{AcOH}$], 508, 548 [$2\text{M} - 40\text{Ac}$]. GC/MS: 272 [$\text{M}^+ - \text{OAc} - \text{AcOH}$] (20), 257 [$\text{M}^+ - \text{OAc} - \text{AcOH} - \text{CH}_3$] (50), 244 [$\text{M}^+ - \text{OAc} - \text{AcOH} - 2\text{CH}_2$] (5), 229 [$\text{M}^+ - \text{OAc} - \text{AcOH} - 2\text{CH}_2 - \text{CH}_3$] (9), 217 (12), 201 (14), 189 (19), 177 (26), 161 (23), 147 (20), 137 (100), 121 (45).

35 Preparación de (2):

40 Una suspensión de 50 mg (0.282 mmol) PdCl_2 y 1 ml de acetonitrilo se agita bajo una atmósfera de Argón durante 5 d a temperatura ambiente. Luego la solución se agrega a una solución de 11.765 g (30 mmol) de Esclareoldiacetato (1) en 300 ml de THF absoluto. La mezcla se agita durante 6 h a temperatura ambiente y luego se concentra en un vacío. El producto crudo obtenido se disuelve en 40 ml de pentano y se purifica con una columna equipada con gel de sílice (diámetro 3 cm, altura 1 cm, disolvente: éter de dietilo, 800 ml). Después de concentrar bajo presión reducida el producto (2) se obtiene como aceite amarillo pálido; Rendimiento: 11.725 g (100%).

$R_f = 0.49$ (pentano/EtOAc 5:1)

45 ^1H -RMN: 0.71 (s, 3H, CH_3), 0.76 (s, 3H, CH_3), 0.80 (s, 3H, CH_3), 0.92 (m, 2H), 1.00-1.72 (m, 7H), 1.39 (s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.91-2.10 (m, 4H), 1.87 (s, 3H, CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3), 2.50-2.60 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 6.4, 7.0$ Hz, 1H).

Preparación de (3):

- 5 En un matraz de tres cuellos de 500 ml se agrega una solución de 12.800 g (32.6 mmol) de (2) en 250 ml de CH_2Cl_2 absoluto. Se ha enfriado esta solución a -70°C , y a esta temperatura, se ha introducido gas de ozono de un generador de O_3 durante 1 h. La mezcla de reacción cambia a un color verde/ azul. Luego, el matraz se enjuaga con gas de nitrógeno hasta la desaparición del color azul. Luego se agrega 12.8 g de dimetilsulfuro y la mezcla se agita durante la noche. Después de concentración bajo presión reducida un producto amarillo has se ha aislado en cantidades de 16.604 g. Se purifica por medio de cromatografía de columna (columna con gel de sílice; diámetro 5 cm, altura 50 cm; disolvente: pentano/acetato); Rendimiento: 6.890 g (66%).

$R_f = 0.30$ (pentano/EtOAc 5:1)

- 10 ^1H - RMN: 0.76 (s, 3H, CH_3), 0.82 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 3H, CH_3), 0.86-1.00 (m, 2H), 1.08-1.43 (m, 4H), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.48-1.77 (m, 7H), 1.91 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.45-2.66 (m, 3H).

^{13}C - RMN: 15.51 (CH_3), 18.21 (CH_2), 19.59 (CH_2), 19.91 (CH_2), 20.39 (CH_3), 21.38 (CH_3), 22.95 (CH_3), 29.85 (CH_3), 33.10 (C), 33.29 (CH_3), 38.75 (CH_2), 39.46 (C), 39.61 (CH_2), 41.80 (CH_2), 46.64 (CH_2), 55.60 (CH), 58.04 (CH), 88.03 (C), 170.04 (CO), 209.21 (CO).

- 15 Preparación de (4):

- 20 Se disuelve 6.890 g (21.36 mmol) del compuesto (3) en 40 ml de DMSO y, en un matraz de 100 ml se combina con 2.690 g (32 mmol) de NaHCO_3 . Esta mezcla se ha agitado bajo una atmósfera de Argón a 150°C durante 6 h. Después que se ha enfriado la mezcla a temperatura ambiente se agrega 200 ml de agua, y la suspensión resultante se extrae con Et_2O (2 x 200 ml). La fase orgánica se separa, se lava con 200 ml de agua y 50 ml de solución de NaCl saturada, se seca con Mg_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El material crudo (5.428 g, aceite amarillo) se purifica por medio de cromatografía de columna (disolvente: pentano/EtOAc 10:1). Se obtiene (4) en cantidades de 5.233 g (93%).+

$R_f = 0.57$ (pentano/EtOAc 5:1)

- 25 ^1H - RMN: 0.62 (s, 3H, CH_3), 0.73 (s, 3H, CH_3), 0.79 (s, 3H, CH_3), 0.76-1.55 (m, 10H), 1.61-1.92 (m, 3H), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.75 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H).

^{13}C - RMN: 14.29 (CH_3), 17.51 (CH_2), 19.34 (CH_2), 21.69 (CH_3), 24.43 (CH_2), 30.02 (CH_3), 33.56 (C), 33.61 (CH_3), 38.26 (CH_2), 38.96 (CH_2), 39.76 (C), 42.11 (CH_2), 42.91 (CH_2), 55.48 (CH), 56.26 (CH), 106.29 (CH_2), 148.35 (C), 209.51 (CO).

- 30 GC/MS: 262 [M^+] (20), 247 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (17), 244 (26), 229 (39), 204 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO} - \text{CH}_3$] (46), 191 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_4$] (26), 189 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}-2\text{CH}_3$] (26), 177 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_4-\text{CH}_2$] (38), 159 (27), 147 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_4- 2\text{CH}_3-\text{CH}_2$] (20), 137 (100), 121 (26), 107 (60), 95 (80).

Preparación de (1) de (4):

- 35 Se disuelve 5.1 g (19.43 mmol) de (4) en 120 ml de diclorometano y en un matraz de dos cuellos de 500 ml enfriado a -78°C . Luego, se introduce O_3 bajo agitación. Después de introducción de O_3 la mezcla se agita adicionalmente a -78°C durante aproximadamente 45 min. El matraz luego se enjuaga con gas de Nitrógeno y se ha agregado 6.15 g de trifenilfosfina y la mixture se agita 2 h a -78°C . Después de llevar la temperatura a temperatura ambiente la mezcla se concentra bajo presión reducida y se obtiene un aceite amarillo en cantidades de 12.7 g. El material crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (disolvente: pentano/EtOAc 10:1). Rendimiento: 3.230 g (63%). Apariencia: aceite incoloro.

- 40 $R_f = 0.19$ (pentano/EtOAc 5:1)

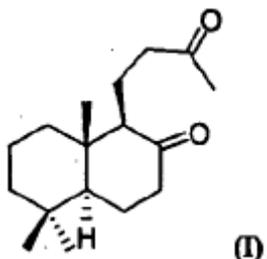
^1H - RMN: 0.75 (s, 3H, CH_3), 0.87 (s, 3H, CH_3), 0.98 (s, 3H, CH_3), 1.17-1.33 (m, 2H), 1.42-1.70 (m, 6H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.15-2.35 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 1H).

^{13}C - RMN: 14.55 (CH_3), 16.11 (CH_2), 18.96 (CH_2), 21.66 (CH_3), 23.95 (CH_2), 29.89 (CH_3), 33.50 (C), 33.67 (CH_3), 39.10 (CH_2), 41.84 (CH_2), 42.57 (CH_2), 42.68 (C), 42.76 (CH_2), 54.12 (CH), 63.14 (CH), 209.22 (CO), 212.34 (CO).

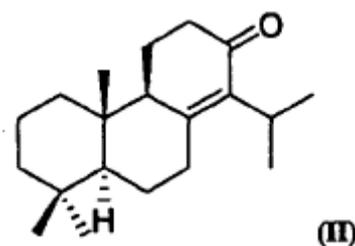
- 45 GC/MS: 264 [M^+] (10), 249 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (100), 231 (15), 179 (13), 173 (11), 137 (16), 121 (20), 109 (15), 95 (23).

REIVINDICACIONES

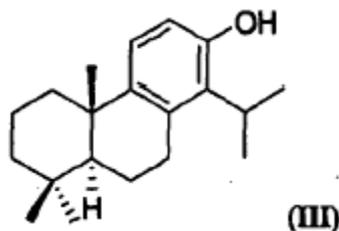
1. Método para la preparación de (+)-Totarol, caracterizado porque un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



5 se hace reaccionar en una adición de aldol y posterior deshidratación para formar (II);



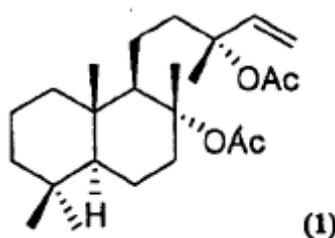
y, como segunda etapa el compuesto (II) se suspende en acetonitrilo y luego se hace reaccionar bajo una atmósfera libre de oxígeno con una mezcla de LiBr y CuBr₂, se calienta a reflujo para formar (+)-Totarol (III)



10 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto (I) se deriva de dipérenos tipo labdán, especialmente aquellos seleccionados del grupo (-)-Esclareol, Manool o epi-Manool, preferiblemente de (-)-Esclareol.

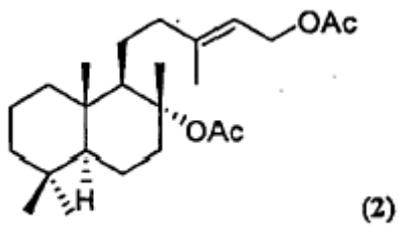
3. Método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque

(i) se acetila el (-)-Esclareol para formar diacetilescloreol (1)

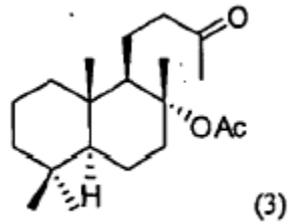


15

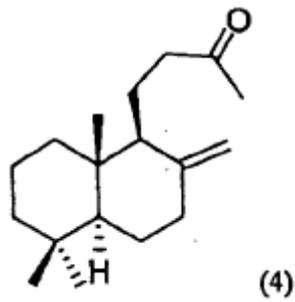
(ii) mediante una reordenamiento catalizado por paladio (1) se convierte en isodiacetilescloreol (2)



(iii) se somete el iso-diacetilesclareol (2) a división mediante ozonólisis para formar un derivado de cetoacetato (3)



(iv) el derivado de cetoacetato (3) se hace reaccionar con NaHCO_3 para formar la ceto -olefina (4), y



5

(v) la ceto -olefina (4) se convierte en (I) mediante ozonólisis.

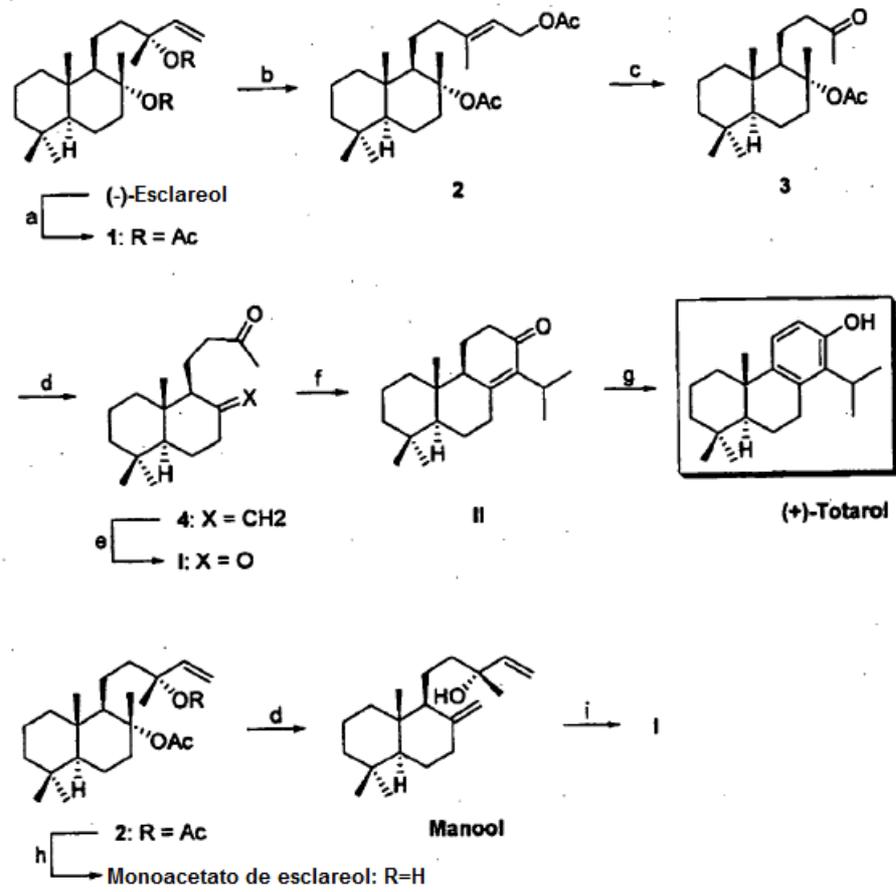


Fig. 1

Vista general de los métodos reivindicados para preparar (+)-totarol