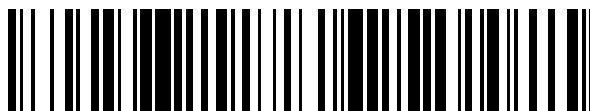


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 744**

51 Int. Cl.:

C07D 307/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2007 E 07791472 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2048139**

54 Título: **Procedimiento para la producción de (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametildecahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-ona**

30 Prioridad:

31.07.2006 JP 2006208487

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.06.2013

73 Titular/es:

**KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, NIHONBASHI-KAYABACHO
1-CHOME CHUO-KU, TOKYO 103-8210, JP**

72 Inventor/es:

**AOKI, TAKASHI y
ATAKA, YOSHIHARU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 405 744 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

Procedimiento para la producción de (\pm) -3a,6,6,9a-tetrametildecahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-ona

Campo de la invención

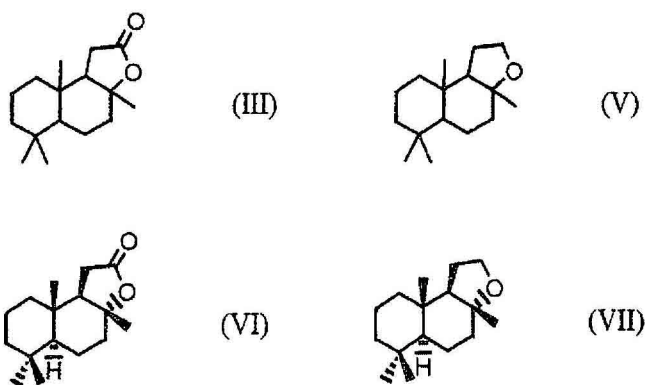
5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir (\pm) -3a,6,6,9a-tetrametildecahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-onas.

Antecedentes de la invención

Se sabe que

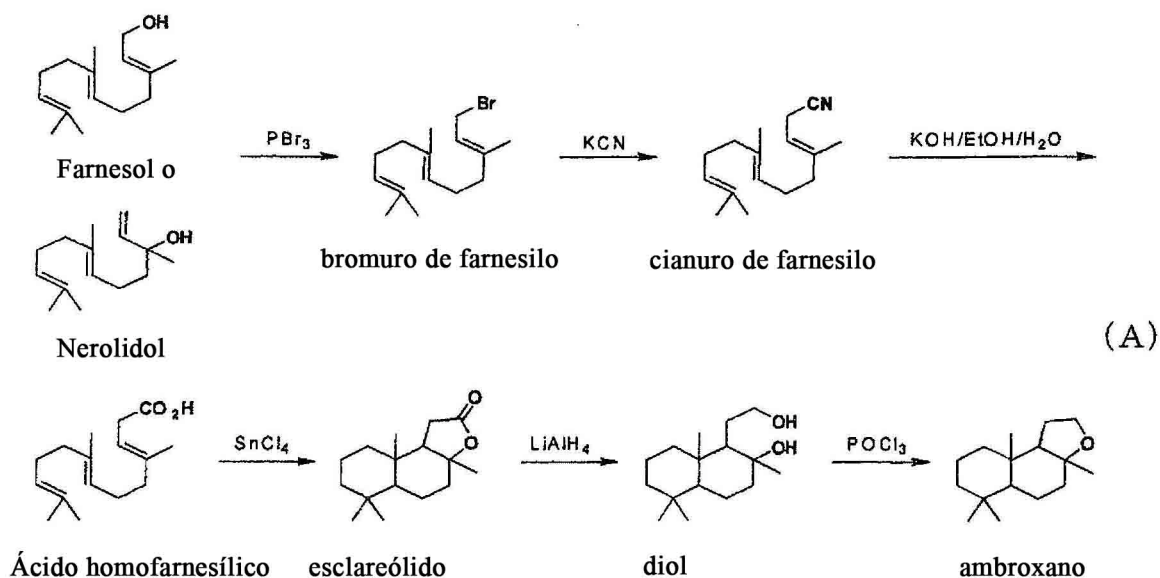
10 la (\pm) -3a,6,6,9a-tetrametil-(3a α ,5a β ,9a α ,9b β)-decahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-ona representada por la fórmula general (VI) mencionada a continuación (a partir de ahora en este documento mencionada ocasionalmente simplemente como " (\pm) -esclareólido") es uno de los diastereómeros de (\pm) -3a,6,6,9a-tetrametildecahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-onas representado por la fórmula general (III) mencionada a continuación, y es un compuesto útil como precursor, etc., para

15 (\pm) -3a,6,6,9a-tetrametil-(3a α ,5a β ,9a α ,9b β)-dodecahidronafto[2,1-b]furano representado por la fórmula general (VII) mencionada a continuación (a partir de ahora en este documento mencionado ocasionalmente simplemente como " (\pm) -ambroxano") que es un importante material perfumante tipo ámbar que tiene, en particular, una excelente propiedad aromatizante y una excelente propiedad de persistencia o perduración de la fragancia entre (\pm) -3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furanos representados por la fórmula general (V) mencionada a continuación.



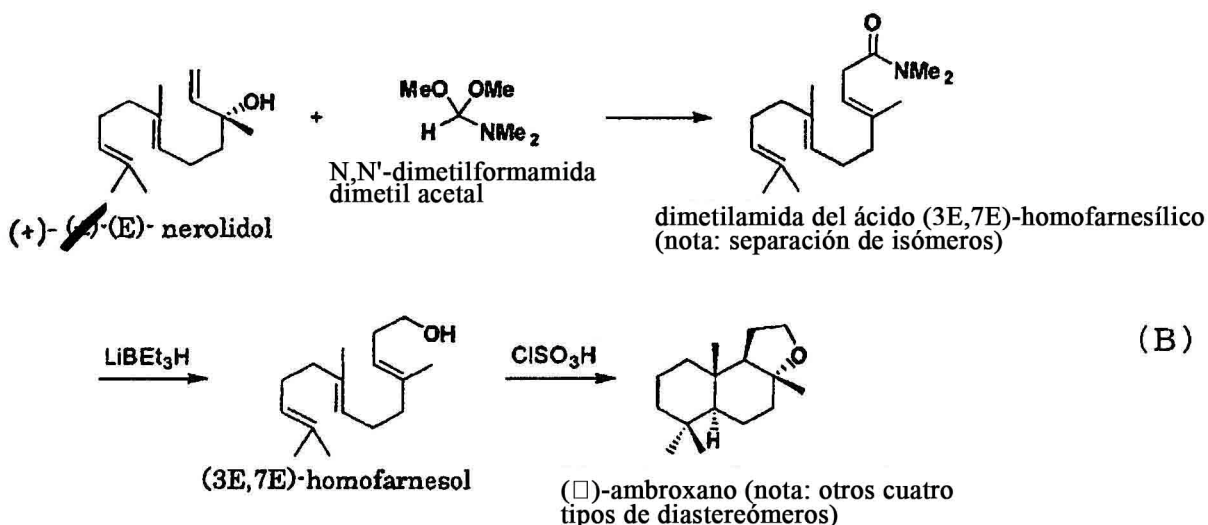
20 El ambroxano significa inherentemente (-)-ambroxano que es una sustancia ópticamente activa derivada de sustancias naturales. Existen muchos procedimientos divulgados para producir el ambroxano a partir de (-)-esclareol como material de partida que es un extracto del amaro como planta natural, mediante (+)-esclareólido (por ejemplo, remítase al documento no de patente 1), y estos procedimientos se han usado de forma práctica en aplicaciones industriales. Sin embargo, estos procedimientos convencionales de producción tienen problemas tales como menos cantidades de materia prima natural suministrada y suministro inestable de la misma. Además, en los procedimientos, como se usa un oxidante tal como ácido crómico y permanganatos en una etapa de descomposición oxidativa de los mismos, también tiende a aparecer un problema de que los procedimientos tienen una gran carga sobre el medio ambiente. Por este motivo, se ha demandado el desarrollo de un procedimiento económico para producir el (\pm) -esclareólido y el (\pm) -ambroxano a partir de materia prima petroquímica alternativa.

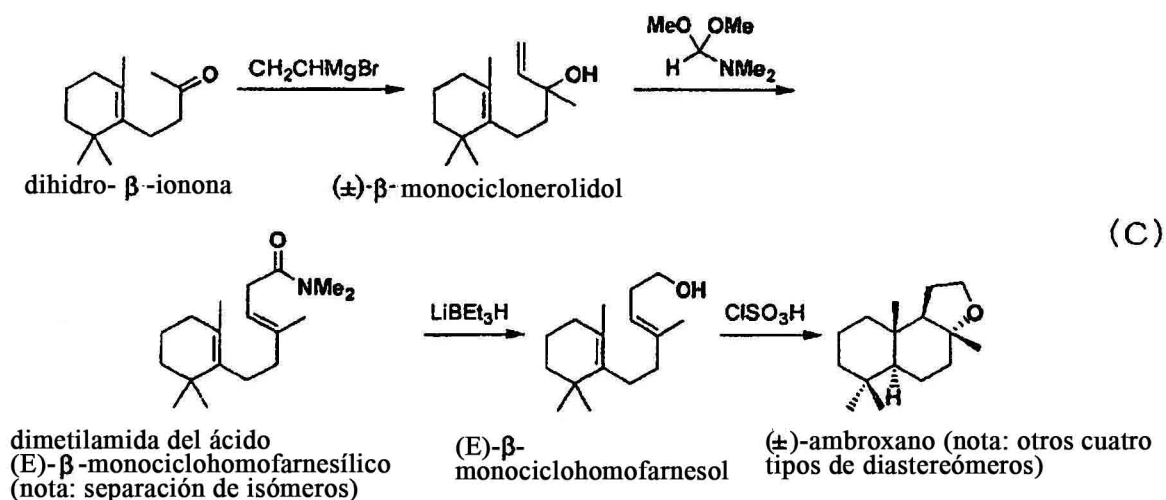
30 Para cumplir la anterior demanda, se desvela un procedimiento para producir (\pm) -ambroxano mediante (\pm) -esclareólido que incluye, por ejemplo, seis etapas mostradas en la siguiente fórmula de reacción (A) usando farnesol o nerolidol como material de partida (por ejemplo, remítase el documento de patente 1).



Nota: Sin descripción referente a la estereoquímica de los compuestos respectivos

- De acuerdo con el procedimiento anterior, aunque la materia prima económica se convierte en ácido homofarnesílico con un rendimiento relativamente elevado, tiende a aparecer el problema de que el procedimiento no es completamente adecuado para producción a escala industrial de los compuestos pretendidos, porque se usan reactivos que tienen una toxicidad o corrosividad extremadamente fuertes, tales como cianuro potásico y tribromuro de fósforo en una cantidad equimolar o mayor en base a la materia prima. Además, existen muchos otros informes que describen un procedimiento para producir los compuestos representados por la fórmula general (III) anterior ciclando ácido homofarnesílico. A partir de estos informes, se sabe que la diastereo-selectividad para el (\pm)-esclareólido varía en gran medida dependiendo del tipo de agente ácido y de las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción usadas en la reacción. Sin embargo, para producir, como producto de reacción principal, el (\pm)-esclareólido, que es un diastereómero más adecuado, es ventajoso realizar la reacción en presencia de un agente ácido muy fuerte o a una temperatura extremadamente baja. Por lo tanto, el procedimiento anterior no es completamente adecuado para producción a escala industrial de los compuestos pretendidos.
- Además, también existen muchos informes referentes al procedimiento para producir el (\pm)-ambroxano sin ser mediante el (\pm)-esclareólido. En particular, se conocen los procedimientos representados por las dos siguientes fórmulas de reacción (B) y (C) en que los compuestos representados por la fórmula general (V) se obtienen a partir de (+)-(E)-nerolidol a través de las tres etapas, y a partir de dihidro- β -ionona a través de las cuatro etapas, respectivamente (por ejemplo, remítase al documento no de patente 2).





Estos procedimientos tienen la ventaja de que la cantidad de etapas de los mismos es corta en comparación con las de los procedimientos convencionales para la producción de (\pm)-ambroxano. Por otro lado, en estos procedimientos, debe usarse un agente reductor fuerte (tal como trietil-borohidruro de litio) que tiene riesgo de ignición debido a la violenta reacción con agua, tal como la humedad en aire, en la etapa de reducción de la dimetilamida del ácido (3E,7E)-homofarnesílico o dimetilamida del ácido (E)- β -monociclohofarnesílico en los compuestos alcohol correspondientes respectivos. Como resultado, estos procedimientos no son completamente adecuados para producción a escala industrial de los compuestos pretendidos.

El documento de patente 2 describe la transformación de esclareólido (que se prepara ciclado un precursor ácido) en ambroxano mediante reducción en un diol y posterior deshidratación del mismo. El documento no de patente 3 describe una secuencia similar de etapas de reducción y deshidratación para preparar ambroxano.

Documento de patente 1: DE 3240054

Documento de patente 2: JP 04 099740 A

Documento no de patente 1: "Tetrahedron", Vol. 43, pág.1871, 1987

Documento no de patente 2: "Journal of Organic Chemistry", Vol. 61, pág. 2215, 1996

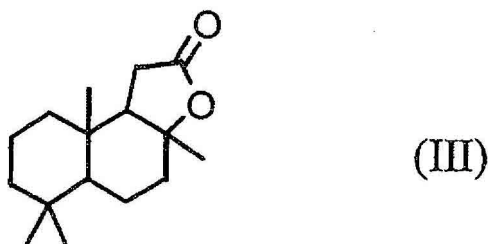
Documento no de patente 3: "Helvetica Chimica Acta", Vol. 68, pág. 2022, 1985

Sumario de la invención

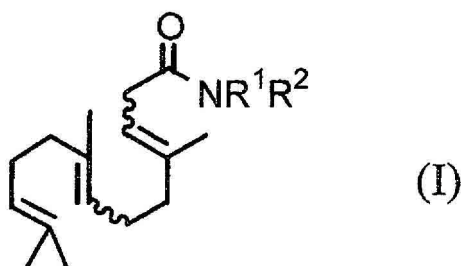
La presente invención se refiere a procedimientos de producción industrialmente útiles, en los cuales se producen (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-onas y adicionalmente (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furanos a partir de materia prima que está fácilmente disponible a bajo coste, a través de cortas etapas y de un modo simple.

Los presentes inventores han descubierto que los compuestos representados por la fórmula general (III) se producen de un modo industrialmente ventajoso mediante una nueva reacción en la que una amida de ácido homofarnesílico y/o una amida de ácido monociclohofarnesílico fácilmente obtenidas a partir de materia prima económica, se someten directamente a reacción de ciclación en presencia de un agente ácido, y después el producto ciclado se somete a hidrólisis.

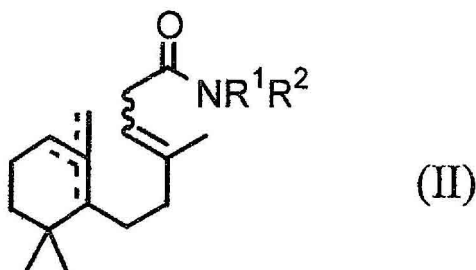
Por tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-onas representadas por la fórmula general (III):



que incluye las etapas de ciclar una amida de ácido homofarnesílico representada por la fórmula general (I):



5 en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y las líneas onduladas representan cada una un enlace sencillo carbono-carbono que tiene una estructura cis o trans, y/o una amida de ácido monociclohofarnesílico representada por la fórmula general (II):



10 en la que R^1 y R^2 y las líneas onduladas son iguales a lo definido anteriormente; y las líneas de puntos representan que está presente un doble enlace carbono-carbono en cualquiera de las posiciones representadas por las líneas de puntos, en presencia de un agente ácido; y someter el producto ciclado a hidrólisis.

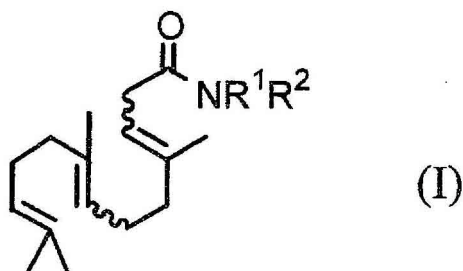
Efecto de la invención

De acuerdo con los procedimientos de producción de la presente invención, los compuestos representados por la fórmula general (III) y los compuestos representados por la fórmula general (V) se producen de un modo industrialmente ventajoso por un procedimiento simple con etapas cortas en que una amida del ácido homofarnesílico y/o una amida del ácido monociclohofarnesílico obtenidas fácilmente a partir de materia prima económica se someten directamente a reacción de ciclación en presencia de un agente ácido, y después el producto ciclado se somete a hidrólisis. Además, de acuerdo con la presente invención, como no es necesario usar un agente ácido fuerte y una temperatura extremadamente baja que son generalmente necesarios para potenciar un rendimiento y una diastereo-selectividad, el (\pm)-esclareólido representado por la fórmula general (VI) se obtiene en condiciones más moderadas adecuadas para industrialización con una diastereo-selectividad suficientemente elevada.

Descripción detallada de la invención

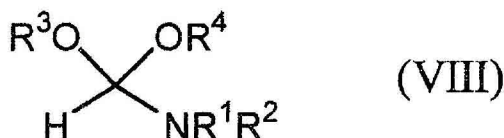
[Preparación de amida del ácido homofarnesílico y amida del ácido monociclohofarnesílico]

25 La amida del ácido homofarnesílico usada en la presente invención se un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



5 En la fórmula general (I), R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y las líneas onduladas representan cada una un enlace sencillo carbono-carbono que tiene una estructura cis o trans. Ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Entre estos grupos alquilo, desde el punto de vista de la buena disponibilidad, se prefiere un grupo metilo.

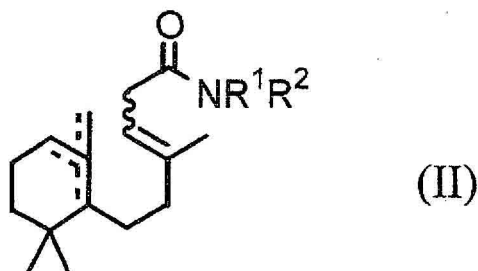
La amida del ácido homofarnesílico puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar (\pm)-nerolidol con N,N-dialquilformamida diacetal representada por la siguiente fórmula general (VIII).



10 En la fórmula general (VIII), R^1 a R^4 son cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Desde el punto de vista de la buena disponibilidad, todos desde R^1 a R^4 son más preferiblemente grupos metilo.

15 El (\pm)-nerolidol usado como materia prima de la amida del ácido homofarnesílico puede ser aquellos habitualmente disponibles en el mercado. El (\pm)-nerolidol está en forma de una mezcla de isómeros geométricos incluyendo isómero (E) e isómero (Z). Por lo tanto, la amida del ácido homofarnesílico producida a partir de la mezcla de estos isómeros geométricos está también en forma de una mezcla de cuatro tipos de isómeros geométricos incluyendo isómero (3E, 7E), isómero (3Z, 7E), isómero (3E, 7Z) e isómero (3Z, 7Z). Asimismo, la dihidroionona como materia prima de la amida del ácido monociclohomo-farnesílico tiene tres tipos de isómeros geométricos incluyendo isómero α , isómero β e isómero γ que son diferentes en la posición del doble enlace en los mismos entre sí. Por lo tanto, cuando se usa una mezcla de estos isómeros geométricos como materia prima, se obtiene un total de seis tipos de isómeros de la amida del ácido monociclohomo-farnesílico. En la presente invención, las proporciones respectivas entre los isómeros geométricos en el (\pm)-nerolidol y la dihidroionona no están particularmente limitadas. Por lo tanto, la mezcla de estos isómeros geométricos puede usarse tal cual como materia prima, o también puede usarse el (\pm)-nerolidol previamente aislado en los respectivos isómeros o la dihidroionona producida de un modo estereoselectivo. La amida del ácido homofarnesílico o la amida del ácido monociclohomo-farnesílico resultante en forma de una mezcla de estos isómeros geométricos puede someterse tal cual a reacción de ciclación, o puede aislarse previamente en los isómeros respectivos antes de someterse a la reacción de ciclación.

30 La amida del ácido monociclohomo-farnesílico usada en la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (II):



En la fórmula general (II), R¹ y R² y las líneas onduladas son iguales a lo definido anteriormente; y las líneas de puntos representan que un doble enlace carbono-carbono está presente en cualquiera de las posiciones representadas por las líneas de puntos.

- 5 La amida del ácido monociclohomo-farnesílico puede producirse haciendo reaccionar la dihidroionona, por ejemplo, con vinil bromuro de magnesio, o añadiendo acetileno a la dihidroionona y después sometiendo el producto de adición resultante a hidrogenación selectiva en presencia de un catalizador de Lindlar, etc., para obtener (±)-monociclonerolidol, seguido de reacción del (±)-monociclonerolidol así obtenido con N,N-dialquilformamida diacetal de forma similar a la producción anterior de la amida del ácido homofarnesílico.

[Preparación de compuestos representados por la fórmula general (III)]

- 10 En el procedimiento para producir los compuestos representados por la fórmula general (III) de acuerdo con la presente invención, la amida del ácido homofarnesílico representada por la fórmula general (I) y/o la amida del ácido monociclohomo-farnesílico representada por la fórmula general (II) se añaden primero gota a gota a una solución mixta de un agente ácido y un disolvente para someter estos compuestos a reacción de ciclación, obteniendo de este modo un derivado enamina cíclico como se muestra en la fórmula de reacción (D) mencionada a continuación.
- 15 Ejemplos del agente ácido usado en la reacción de ciclación incluyen ácido sulfúrico, ácidos de Brønsted que tienen una acidez idéntica a o superior a la del ácido sulfúrico, tal como o ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico, y ácidos de Lewis tales como cloruros de metales y complejos éter de trifluoruro de boro. Desde el punto de vista de una buena diastereo-selectividad para el (±)-esclareólido, puede usarse cualquiera de estos agentes ácidos. Por lo tanto, entre estos agentes ácidos, se usan preferiblemente
- 20 ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido clorosulfónico, tetracloruro de estaño y tetracloruro de titanio desde los puntos de vista de bajo coste y facilidad de manipulación.

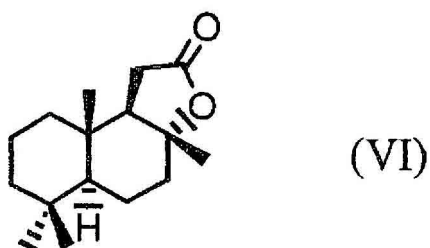
- El agente ácido puede usarse en una cantidad de 0,1 a 10 moles por 1 mol de la amida del ácido homofarnesílico y/o la amida del ácido monociclohomo-farnesílico como materia prima. Para convertir completamente la materia prima en los productos pretendidos, el agente ácido se usa preferiblemente en una cantidad de 2 moles o más por 1 mol de materia prima. Además, desde los puntos de vista de bajo coste de producción y una menor carga tras los post tratamientos, el agente ácido se usa preferiblemente en una cantidad de 7 moles o menor por 1 mol de materia prima.
- 25

- La reacción de ciclación puede realizarse en condiciones sin disolvente. Sin embargo, desde el punto de vista de evitar la reducción en el rendimiento a causa de la polimerización de la materia prima, la reacción de ciclación se realiza preferiblemente en un disolvente que está presente en una cantidad de 1 a 100 partes en masa por una parte en masa de la amida del ácido homofarnesílico y/o la amida del ácido monociclohomo-farnesílico como materia prima. El disolvente usado en la reacción de ciclación no está particularmente limitado siempre que se seleccione entre hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, nitro-hidrocarburos y éteres que son inertes para la reacción en presencia del agente ácido. Desde el punto de vista del procedimiento de recuperación facilitado, entre estos
- 30 disolventes, se prefieren disolventes no solubles en agua, y adicionalmente desde el punto de vista de bajo coste, son más preferidos diclorometano, cloroformo, tolueno y xileno.

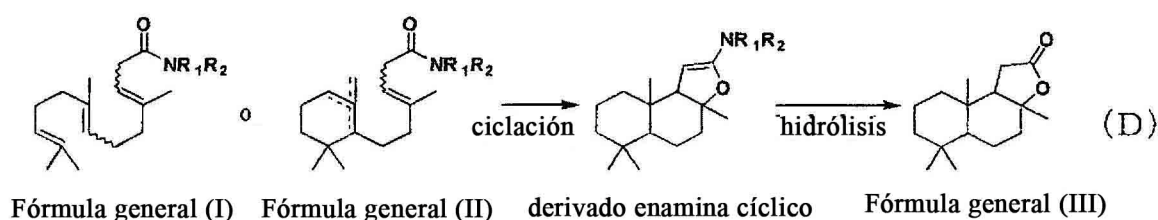
- La amida del ácido homofarnesílico y/o la amida del ácido monociclohomo-farnesílico como materia prima pueden disolverse en estos disolventes, o pueden añadirse gota a gota al agente ácido con agitación en condiciones sin disolvente. Desde el punto de vista de una buena productividad, la materia prima se añade preferiblemente gota a gota al agente ácido en condiciones sin disolvente. La velocidad de goteo de la materia prima puede determinarse opcionalmente salvo que el goteo cause un rápido aumento en la temperatura de la solución de reacción.
- 35

- La reacción de ciclación puede realizarse en un intervalo de temperatura de -70 a 100°C. Desde el punto de vista de una menor carga de las instalaciones tras la industrialización, la temperatura de la reacción de ciclación es preferiblemente -20°C o mayor. Además, desde el punto de vista de suprimir la aparición de reacciones secundarias tales como polimerización, la temperatura de la reacción de ciclación es preferiblemente 50°C o inferior, y desde el punto de vista de obtener una buena selectividad para el (±)-esclareólido, la temperatura de la reacción de ciclación es más preferiblemente 10°C o inferior.
- 40
- 45

- Por tanto, de acuerdo con la presente invención, como no se requiere un agente ácido fuerte ni una temperatura de la reacción extremadamente baja, que son generalmente necesarios para obtener una elevada diastereo-selectividad, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (VI) ((±)-esclareólido) puede producirse con una diastereo-selectividad suficientemente elevada para el mismo en condiciones más moderadas adecuadas para industrialización.
- 50



5 El mecanismo de la reacción de la presente invención no está completamente claro. Sin embargo, como se muestra a continuación en la fórmula de reacción (D), se sugiere que el derivado enamina cíclico obtenido tras completarse el goteo de la materia prima se hidrolice y se convierta de este modo en el compuesto representado por la fórmula general (III).

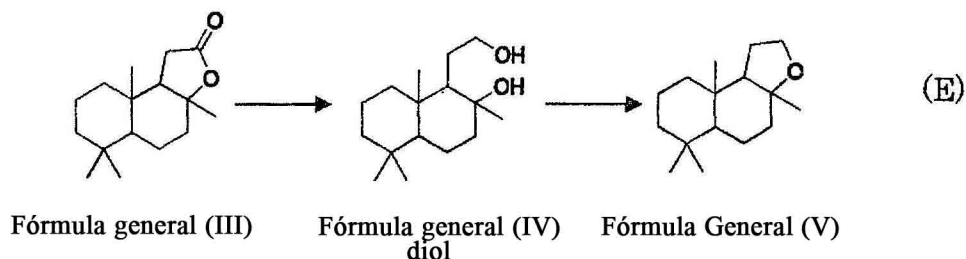


10 Tras completarse el goteo de la materia prima, se añade agua al derivado enamina cíclico, y la mezcla de reacción resultante se agita en un intervalo de temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente manteniendo al mismo tiempo el estado ácido hasta confirmarse la desaparición del derivado enamina cíclico como producto intermedio. En este caso, tras completarse el goteo de la materia prima, el agente ácido puede neutralizarse una vez con un agente básico para retirar la resultante del mismo, y después el otro agente ácido puede añadirse recientemente en una cantidad de 0,01 a 5 moles por 1 mol de la amida del ácido homofarnesílico y/o la amida del ácido monociclohomofarnesílico como materia prima para realizar la hidrólisis. Ejemplos del otro agente ácido incluyen ácidos carboxílicos que tienen acidez débil tales como ácido acético, ácido clorhídrico diluido y ácido sulfúrico diluido.

15 Tras completarse la hidrólisis, el agente ácido se neutraliza, y después se extrae la solución de reacción resultante con un disolvente orgánico, y se realiza la eliminación del disolvente del extracto resultante para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III).

[Preparación de compuestos representados por la fórmula general (V)]

20 El compuesto representado por la fórmula general (V) puede producirse sometiendo el compuestos representado por la fórmula general (III) a reducción y ciclación por los procedimientos conocidos descritos en el documento de patente 1, el documento no de patente 1 o similares. Más específicamente, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción (E), el compuesto representado por la fórmula general (III) se somete una reacción de reducción en co-existencia de un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio para obtener el (±)-diol representado por la fórmula general (IV), y después el (±)-diol obtenido de este modo se cicla en co-existencia de un agente de deshidratación tal como oxiclورو de fósforo para obtener de este modo el compuesto representado por la fórmula general (V)



30 Además, el compuesto resultante representado por la fórmula general (V) también puede someterse a recristalización o cromatografía en columna para separar el compuesto en los isómeros respectivos, potenciando de este modo una pureza del (±)-ambroxano en forma de ingrediente aromático ámbar preferido.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación en mayor detalle por referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos comparativos. Sin embargo, los siguientes Ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden limitar la invención a los mismos.

5 (1) Determinación del rendimiento

El rendimiento de los compuestos respectivos obtenidos en los Ejemplos y Ejemplos comparativos se determinó por un procedimiento de análisis cuantitativo de patrón interno usando cromatografía de gases. Sin embargo, el análisis cuantitativo de diastereómeros del (±)-esclareólido y el (±)-ambroxano se realizó usando una curva de calibrado para cada (±)-esclareólido y (±)-ambroxano.

10 **Ejemplo de síntesis 1: Síntesis de dimetilamida del ácido homofarnesílico**

15 A 200 g de xileno se añadieron 222 g de (±)-nerolidol (1,0 mol; proporción de isómeros geométricos E/Z: 60/40) y 135 g de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,1 mol), y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 24 h retirando al mismo tiempo por destilación el metanol sub-producido de la misma. Después de retirar por destilación el disolvente, la solución de reacción resultante se sometió a destilación a presión reducida para obtener 211 g de una mezcla de cuatro isómeros geométricos de dimetilamida del ácido homofarnesílico (pureza: 97%; rendimiento: 74%). Como resultado del análisis de la mezcla obtenida de este modo por cromatografía líquida, se confirmó que las proporciones de los respectivos isómeros geométricos era del 32% para el isómero (3E,7E), del 27% para el isómero (3Z,7E), del 22% para el isómero (3E,7Z) y del 19% para el isómero (3Z,7Z).

Ejemplo de síntesis 2: síntesis de (±)-β-monoclonerolidol

20 En 300 ml de tetrahidrofurano anhidro se disolvieron 194 g de dihidro-β-ionona (1,0 mol). Después de enfriar la solución obtenida hasta 100°C, se añadió gota a gota una solución de THF anhidro que contenía 104 g de vinil bromuro de magnesio (1,2 mol) a la misma, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente a 10°C durante 1 h. Después, mientras se enfriaba la mezcla hasta 0°C, se añadieron gota a gota 400 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% a la misma, y la mezcla obtenida se separó en una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa separada de este modo se extrajo con éter dietílico dos veces. Las capas orgánicas obtenidas de este modo se mezclaron juntas, se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y después se secaron. Después de retirar por destilación el disolvente, la solución de reacción se sometió adicionalmente a destilación a presión reducida, obteniendo de este modo 199 g de (±)-β-monoclonerolidol (pureza: 94%; rendimiento: 84%).

30 **Ejemplo de síntesis 3: síntesis de dimetilamida del ácido β-monociclohofarnesílico**

35 A 100 g de xileno se añadieron 47 g de (±)-β-monoclonerolidol (pureza: 94%; 0,20 mol) producido en el Ejemplo de síntesis 2 y 52 g de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,44 mol), y la mezcla resultante se sometió al mismo procedimiento que en el Ejemplo de síntesis 1, obteniendo de este modo 51 g de una mezcla de dos isómeros geométricos de dimetilamida del ácido β-monociclohofarnesílico (pureza: 90%; rendimiento: 82%). Como resultado de analizar la mezcla obtenida de este modo por cromatografía líquida, se confirmó que las proporciones de los respectivos isómeros geométricos era del 58% para el isómero (E) y del 42% para el isómero (Z).

Ejemplo 1: síntesis (1) del compuesto representado por la fórmula general (III)

40 Una solución mixta que contenía 2,2 g de ácido sulfúrico concentrado (21 mmol) y 20 g de diclorometano se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota una solución de diclorometano al 10% que contenía 2,0 g de dimetilamida del ácido homofarnesílico (pureza: 97%; 7,0 mmol) producida en el Ejemplo de síntesis 1 a la solución mixta durante 2 h. La mezcla resultante se mezcló con 10 g de agua y después se agitó a 25°C durante 2 h. Después de neutralizar una capa acuosa de la solución de reacción resultante con una solución acuosa de hidróxido sódico, se separó una capa orgánica de la solución de reacción, y la capa acuosa separada de este modo de la capa orgánica se extrajo con 10 g de diclorometano dos veces. Las capas orgánicas obtenidas de este modo se mezclaron juntas, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron, y adicionalmente el disolvente se retiró por destilación de las mismas, obteniendo de este modo 1,8 g de un sólido naranja. Como resultado de analizar el sólido obtenido de este modo, se confirmó que el sólido naranja contenía los compuestos representador por la fórmula general (III) en una cantidad total de 1,2 g (rendimiento: 68%), y la diastereo-selectividad para el (±)-esclareólido era del 41%.

Ejemplos 2 a 5: síntesis (2) del compuesto representado por la fórmula general (III)

50 La reacción se realizó del mismo como que en el Ejemplo 1 excepto en que el disolvente y las condiciones de temperatura usadas en la misma se variaron como se muestra en la Tabla 1. Los resultados del rendimiento y selectividad se enumeran en la Tabla 1 en que el rendimiento era el valor del compuesto representado por la fórmula general (III), mientras que la selectividad era el valor del (±)-esclareólido.

TABLA 1

Ejemplos	Agente ácido (mol por mol de amida)	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Selectividad (%)
2	Ácido sulfúrico (3,0)	Tolueno	0	45	38
3	Ácido metanosulfónico (6,0)	Diclorometano	0	46	49
4	Ácido clorosulfónico (6,0)	Diclorometano	-60	45	30
5	Tetracloruro de estaño (6,0)	Diclorometano	-20	22	36

Ejemplo 6: síntesis (3) del compuesto representado por la fórmula general (III)

Una solución mixta que contiene 2,3 g de ácido sulfúrico concentrado (23 mmol) y 20 g de tolueno se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota una solución de tolueno al 10% que contenía 2,4 g de dimetilamida del ácido β-homofarnesílico 1 (pureza: 90%; 7,7 mmol) producida en el Ejemplo de síntesis 3 a la solución mixta durante 30 min. La solución de reacción resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico, y la capa acuosa se retiró una vez de la misma. Después de ello, se añadieron de nuevo 10 g de agua junto con 1,0 g de ácido acético (17 mmol) a la solución, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la capa acuosa separada de la solución se extrajo con 10 g de tolueno dos veces. Las capas orgánicas obtenidas de este modo se mezclaron juntas, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron, y adicionalmente el disolvente se retiró por destilación de las mismas, obteniendo de este modo 2,4 g de un sólido rojo oscuro. Como resultado de analizar el sólido obtenido de este modo, se confirmó que el sólido rojo oscuro contenía los compuestos representados por la fórmula general (III) en una cantidad total de 0,79 g (rendimiento: 41%), y la diastereo-selectividad para el (±)-esclareólido fue del 50%.

Ejemplo 7: síntesis (4) del compuesto representado por la fórmula general (III)

La reacción se realizó del mismo modo que en el Ejemplo 1 excepto en que la temperatura de reacción se cambió de 0°C a 20°C. Como resultado de analizar el producto de reacción obtenido, se confirmó que el rendimiento de los compuestos representados por la fórmula general (III) era del 63%, y la diastereo-selectividad para el (±)-esclareólido fue del 30%.

Ejemplo 8: síntesis (5) del compuesto representado por la fórmula general (III)

La reacción se realizó del mismo modo que en el Ejemplo 1 excepto en que la temperatura de reacción se cambió de 0°C a 40°C. Como resultado de analizar el producto de reacción obtenido, se confirmó que el rendimiento de los compuestos representados por la fórmula general (III) fue del 63%, y la diastereo-selectividad para el (±)-esclareólido fue del 25%.

Ejemplo 9: síntesis del compuesto representado por la fórmula general (III)

Una solución mixta que contenía 90 g de ácido sulfúrico concentrado (0,86 mol) y 100 g de diclorometano se enfrió a 0°C, y se añadieron gota a gota 86 g de dimetilamida del ácido homofarnesílico (pureza: 97%; 0,3 mol) producida en el Ejemplo de síntesis 1 a la solución mixta durante 3 h. La solución de reacción resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico, y la capa acuosa se retiró una vez de la misma. Después de ello, se añadieron 100 g de tetrahidrofurano y 50 g de ácido sulfúrico al 20% (0,10 mol) a la capa orgánica separada de este modo de la capa acuosa, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 10 h. La solución de reacción obtenida se neutralizó de nuevo con una solución acuosa de hidróxido sódico, y la capa acuosa separada de la solución se extrajo con 30 g de diclorometano dos veces. Las capas orgánicas obtenidas de este modo se mezclaron juntas, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron, y adicionalmente el disolvente se retiró por destilación de la misma, obteniendo de este modo 79 g de un sólido rojo oscuro. Como resultado de analizar el sólido obtenido de este modo, se confirmó que el sólido rojo oscuro contenía los compuestos representados por la fórmula general (III) en una cantidad total de 56 g (rendimiento: 75%), y la diastereo-selectividad para el (±)-esclareólido fue del 40%.

Ejemplo 10: síntesis del compuesto representado por la fórmula general (IV)

En 10 g de éter dietílico anhidro se suspendieron 0,28 g (7,4 mmol) de hidruro de litio y aluminio, y la suspensión resultante se enfrió a 0°C. Después, se añadió gota a gota una solución preparada disolviendo 2,0 g de un sólido que contenía 0,91 g (3,7 mmol) del compuesto representado por la fórmula general (III) que se produjo en el Ejemplo 1, en 10 g de éter dietílico anhidro a la suspensión durante 15 min. Después de completar el goteo, la mezcla resultante se agitó adicionalmente a reflujo durante 1 h. Después de enfriar la solución de reacción obtenida a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 15 g de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% a la misma, y la capa acuosa separada de la solución se extrajo con 10 g de éter dietílico dos veces. Las capas

5 orgánicas obtenidas de este modo se mezclaron juntas, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se secaron, y adicionalmente el disolvente se retiró por destilación de la misma, obteniendo de este modo 2,1 g de un semisólido amarillo claro. Como resultado de analizar el semisólido obtenido de este modo, se confirmó que el contenía los compuestos representados por la fórmula general (IV) en una cantidad total de 0,89 g (rendimiento: 96%).

Ejemplo 11: síntesis del compuesto representado por la fórmula general (V)

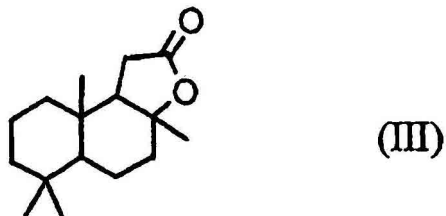
10 Una solución preparada disolviendo 1,7 g del semisólido que contenía 0,70 g (2,8 mmol) del compuesto representado por la fórmula general (IV) que se produjo en el Ejemplo 9, en 20 g de piridina anhidra, se enfrió a 0°C, y se añadieron gota a gota 0,52 g (3,4 mmol) de oxiclورو de fósforo a la misma durante 5 min., y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2 h. Sucesivamente, se añadieron gota a gota 10 g de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% a la solución de reacción resultante a 0°C, y la capa acuosa separada de la solución se extrajo con 10 g de éter dietílico dos veces. Las capas orgánicas obtenidas de este modo se mezclaron juntas, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se secaron, y adicionalmente el disolvente se retiró por destilación de las mismas, obteniendo de este modo 1,5 g de una sustancia oleosa amarilla. Como resultado de analizar la sustancia oleosa obtenida de este modo, se confirmó que la sustancia oleosa contenía los compuestos representados por la fórmula general (V) en una cantidad total de 0,44 g (rendimiento: 68%), y la diastereo-pureza de ambroxano fue del 44%.

Aplicabilidad industrial

20 De acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, los compuestos representados por la fórmula general (III) y los compuestos representados por la fórmula general (V) pueden producirse con una diastereo-selectividad suficientemente elevada en condiciones más moderadas adecuadas para industrialización, posibilitando de este modo que estos compuestos se produzcan de un modo industrialmente ventajoso. Además, de acuerdo con la presente invención, como no se requiere el uso de un agente ácido fuerte y una temperatura de la reacción extremadamente baja, que son generalmente necesarios para potenciar la diastereo-selectividad, el (±)-esclareólido representado por la fórmula general (IV) puede producirse con una diastereo-selectividad suficientemente elevada en condiciones más moderadas, adecuadas para la industrialización del mismo.

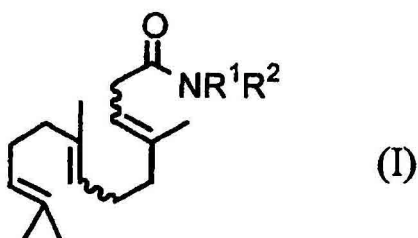
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para producir (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil decahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-onas representadas por la fórmula general (III):



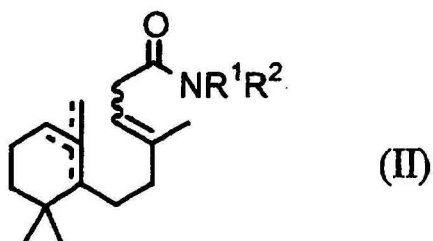
5 que comprende las etapas de:

ciclar una amida del ácido homofarnesílico representada por la fórmula general (I):



en la que R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y las líneas onduladas, cada una representa un enlace sencillo carbono-carbono que tiene una estructura cis o trans,

10 y/o una amida del ácido monociclohomofarnesílico representada por la fórmula general (II):

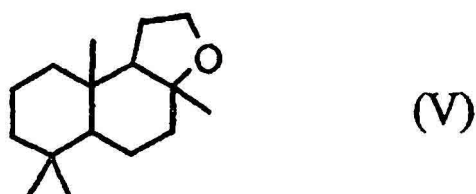


en la que R¹ y R² y las líneas onduladas son iguales a lo definido anteriormente; y las líneas de puntos representan que está presente un doble enlace carbono-carbono en cualquiera de las posiciones representadas por las líneas de puntos,

15 en presencia de un agente ácido; y

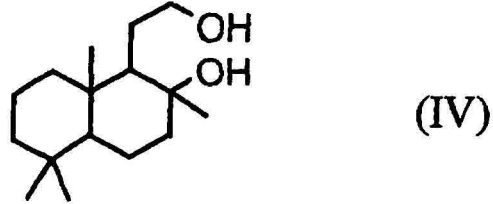
someter el producto ciclado a hidrólisis.

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas adicionales para la preparación de (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil-dodecahidronafto[2,1-b]furanos representados por la fórmula general (V):



de

reducir el compuesto representado por la fórmula general (III) para obtener un isómero (\pm)-diol representado por la fórmula general (IV)



5 ; y

ciclar el isómero (\pm)-diol.