

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 327**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2008 E 08776202 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2178871**

54 Título: **Éteres cíclicos**

30 Prioridad:

13.07.2007 GB 0713598

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

21.03.2016

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH**

72 Inventor/es:

**BEVINAKATTI, HANAMANTHA SHANKARSA;
NEWMAN, CHRISTOPHER PAUL;
ELLWOOD, SIMON;
SCHROEDER, MARTIN;
TUNDO, PIETRO y
ARICO, FABIO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 564 327 T3

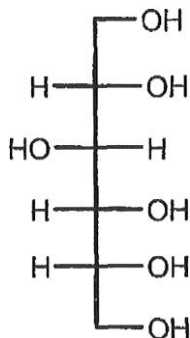
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

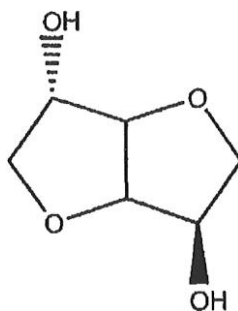
Éteres cíclicos.

- 5 La presente invención se refiere a éteres cíclicos y, más particularmente a procedimientos para la fabricación de éteres cíclicos.

10 Los éteres cíclicos en forma azúcar alcoholes anhidros tienen muchas aplicaciones en alimentos, utilidades terapéuticas etc., y son utilizados como monómeros para polímeros y copolímeros. Estos azúcar alcoholes anhidros son, en particular, derivados de manitol, iditol y sorbitol, siendo la fórmula para el sorbitol:



- 15 Un azúcar alcohol anhidro especialmente útil derivado del sorbitol es el isosorbide, es decir, 1,4:3,6-dianhidrosorbitol, que tiene como fórmula:

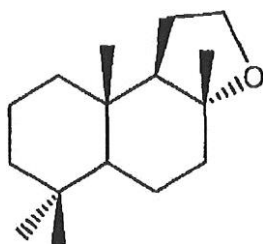


- 20 y que es útil como monómero para la fabricación de polímeros y copolímeros, especialmente polímeros y copolímeros de poliéster. El isosorbide se puede convertir también en otros compuestos útiles, por ejemplo, dimetil isosorbide, es decir, 1,4:3,6-dianhidrosorbitol-2,5-dimetil éter. El dimetil isosorbide puede ser considerado un disolvente "verde" dado que el sorbitol puede ser obtenido de diferentes recursos naturales y, como consecuencia se puede considerar como un recurso natural renovable. El isosorbide es utilizado como disolvente en aplicaciones médicas; como ingrediente en formulaciones cosméticas; y como medio de formulación.

- 25 Dichos azúcar alcoholes anhidros pueden ser fabricados por la deshidratación de los correspondientes azúcar alcoholes (o mono-anhidro azúcar alcoholes). La deshidratación es llevada a cabo utilizando catalizadores de deshidratación, típicamente catalizadores de ácidos fuertes. Son ejemplos de estos catalizadores los ácidos minerales, tales como ácidos sulfúrico y clorhídrico, poliestirenos sulfonados, típicamente en presencia de disolventes tales como agua o disolventes orgánicos tales como tolueno o xileno.

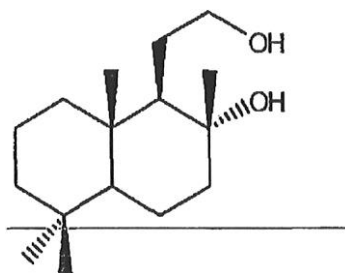
Otros éteres cíclicos, tales como tetrahydrofurano, pueden ser fabricados también, por ejemplo, por deshidratación de dioles,

- 35 Algunos éteres cíclicos tienen aromas distintivos y son útiles como fragancias. Por ejemplo el óxido de (-)-norlabdano, cuya designación química completa es 1,2,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto-(2,1-b)-furano y que tiene la estructura:



es un material de fragancia bien conocido, que es ampliamente utilizado para proporcionar olores de tipo ámbar gris a los perfumes. El ámbar gris es un producto metabólico de la esperma de las ballenas azules que ha sido utilizado anteriormente como valioso constituyente de fragancias finas. El ámbar gris en sí mismo de tipo natural ya no se utiliza para esta finalidad. No obstante, existe demanda para ingredientes de perfume con olores de tipo ámbar gris. El compuesto óxido de (-)-norlabdano representa uno de los compuestos sintéticos preferentes con olor deseable de tipo ámbar gris y se puede conseguir comercialmente según varios nombres comerciales (especialmente como Amberlyn, Ambroxan, Ambroxif, Ambrox, o Amberoxide).

Se han publicado una serie de procedimientos sintéticos para la obtención de óxido de (-)-norlabdano partiendo del (-)-esclareol, que se presenta de modo natural, que pueden ser convertidos en 8 α ,12- dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, que tiene la estructura:



y que puede ser deshidratado para proporcionar óxido de (-)-norlabdano.

Se incluyen entre los ejemplos de dicho procedimientos sintéticos los que se describen en los documentos US 3029255, US 3050532, US 5274134, US 5811560 y US 6380404.

Otros procedimientos para la fabricación de éteres cíclicos pueden incluir la oxidación de alquenos con peroxiacido tal como m-CPBA (principalmente utilizado para síntesis de epóxido); desplazamiento nucleofílico intramolecular de haluros de alquino por alcóxidos (es decir, sustitución nucleofílica intramolecular de una halohidrina); y adición de un alcohol a un doble enlace de formación de éter por tosilación y subsiguiente desplazamiento de tosilo. Otras tecnologías más recientes incluyen también: Hidroalcoxilación catalizada con platino de γ - y δ - hidroxiolefinas (H. Qian, X. Han, R.A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 9536-9537); Reacción de Acoplamiento de enina catalizada por paladio de forma inter e intramolecular (L. Zhao, X. Lu, W. Xu, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 4059-4063); Ciclación catalizada mediante Paladio de diol (Zawisza y otros. *Eu. J. Org. Chem.*, 2007, 14, 2296-2309). También se ha propuesto fabricar éteres cíclicos por pirólisis del carbonato éster correspondiente de trioles seleccionados, por ejemplo, Dexter B Pattinson, *Cyclic Ethers Made by Pyrolysis of Carbonate Esters*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, vol 13, 3455-3456; Winston Ho y otros, *Alkylglycidic Acids; Potential New Hypoglycemic Agents*, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 2184-2190; y Hari Babu Mereyala y otros, *Simple Entry into Isonucleosides: Synthesis of 6-amino-9-[(3S,4S,5R)-4-hidroxy-5-(hidroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl] purine*, *Tetrahedron Letters*, 45 (2004), 295-2966

Es un objetivo de la presente invención dar a conocer un procedimiento para la preparación de éteres cíclicos a partir de compuestos dihidroxi o polioles.

De acuerdo con la presente invención, un procedimiento para la preparación de éteres cíclicos comprende la reacción en condiciones sustancialmente anhidras de, como mínimo, un compuesto orgánico que tiene, como mínimo, un par de grupos hidroxilo separados por 4 ó 5 átomos de carbono con un carbonato orgánico en presencia de una base fuerte durante un período que es suficiente para llevar a cabo la reacción de dicho compuesto para formar un éter cíclico, de manera que, como mínimo, uno de los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo no es un grupo hidroxilo terciario y dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo es capaz de ser convertido en un enlace éter en las condiciones de la reacción.

Preferentemente, los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo están separados por 4 átomos de carbono.

Los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo pueden ser grupos hidroxilo primario y primario, grupos hidroxilo primario y secundario, grupos hidroxilo primario y terciario, grupos hidroxilo secundario y secundario y grupos hidroxilo secundario y terciario.

5 La configuración específica de cada grupo hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo dependerá del compuesto orgánico en consideración. En una realización preferente de la invención, el compuesto orgánico es seleccionado de manera que, uno de dichos grupo hidroxilo de dicho, como mínimo, un par grupos hidroxilo es un grupo hidroxilo terciario. En otra realización preferente de la invención, el compuesto orgánico es seleccionado de manera que, dichos grupos orgánicos de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo son grupos hidroxilo primario y secundario.

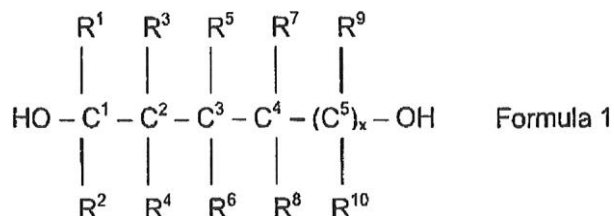
En particular, es especialmente preferente que el compuesto orgánico sea seleccionado de manera que, los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo sean grupos hidroxilo primario y secundario, grupos hidroxilo primario y terciario o grupos hidroxilo secundario y terciario.

15 En una realización de la presente invención, dicho compuesto orgánico es seleccionado de manera que, contiene solamente un par de grupos hidroxilo, tal que es capaz de ser convertido en un enlace éter.

20 En otra realización de la presente invención, dicho compuesto orgánico es seleccionado de manera que, contiene más de uno de dichos pares de grupos hidroxilo, preferentemente, dos de dichos pares de grupos hidroxilo, cada uno de los cuales es capaz de ser convertido en un enlace éter.

Dicho compuesto orgánico puede ser un compuesto lineal o ramificado, saturado o no saturado alifático, un compuesto saturado o no saturado cicloalifático o un compuesto aromático. Si es ramificado, el grado de ramificación y dimensiones de las ramas deben ser tales que el impedimento estérico no presente problema alguno para la formación del éter cíclico termodinámicamente estable. Estos compuestos pueden ser substituidos también por otros grupos a condición de que dichos grupos sean grupos que no compiten adversamente de manera significativa con la conversión deseada de los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo en enlaces éter. Estos compuestos pueden contener también enlaces éter tales como en grupos alcoxi.

30 Dicho compuesto orgánico puede ser mostrado adicionalmente o alternativamente a título de ejemplo por la siguiente fórmula 1:



35 en la que:

los 4 ó 5 átomos de carbono separan los grupos hidroxilo de un par de grupos hidroxilo se designan C¹ a C⁵;

40 x = 0 ó 1, preferentemente 0;

R¹, R², R⁹ y R¹⁰ o, cuando x = 0, R¹, R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrogeno, hidroxi alquilo, grupos alifático, cicloalifático o aromáticos o se pueden combinar para formar grupos cicloalifáticos o aromáticos;

45 R³ a R⁸ o, cuando x = 0, R³ a R⁶ son independientemente hidrógeno, hidroxi, hidroxi alquilo, grupos alifático, cicloalifático o aromáticos o se pueden combinar para formar grupos cicloalifático o aromáticos o se pueden combinar para formar un segundo enlace carbono a carbono entre dos de dichos átomos de carbono marcados;

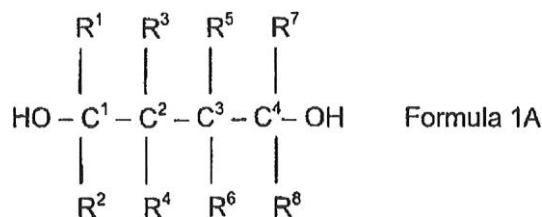
a condición de que:

50 cuando x = 1, como mínimo uno de R¹, R², R⁹ y R¹⁰ o cuando x = 0, como mínimo uno de R¹, R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno, es decir, no son terciarios ambos grupos de hidroxi;

55 el enlace entre C² y C³ o, si existe, entre C³ y C⁴, es un enlace único o es un enlace doble *cis*; y

cuando, como mínimo, se encuentra presente el segundo par de grupos hidroxilo, los 4 ó 5 átomos de carbono que separan los grupos hidroxilo de dicho segundo par o par adicional de grupos hidroxilo están situados por completo dentro de R³ a R⁸, o, cuando x = 0, R³ a R⁶ o, bien opcionalmente, pueden incluir uno o dos de dichos átomos de carbono marcados C¹ a C⁵ o bien, cuando x = 0, C¹ a C⁴.

Preferentemente, dicho compuesto orgánico puede ser mostrado como ejemplo de manera adicional o alternativa por la siguiente fórmula 1A:



5

en la que R^1 a R^8 son los anteriormente definidos.

10 En particular, en la fórmula 1 o fórmula 1A, R^1 a R^{10} y R^1 a R^8 , respectivamente, pueden incluir grupos hidroxilo alquilo tales como $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CHOHCH_2OH$ y grupos alcoxi lineales y/o ramificados.

15 En la fórmula 1 o fórmula 1A, si R^1 a R^{10} y R^1 a R^8 , respectivamente, son substituidos por otros grupos, estos otros grupos son grupos que no competirán adversamente de manera significativa con la reacción de ciclación deseada que tiene lugar en los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo.

20 En una realización preferente de la invención, R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno. Más preferentemente, R^4 es hidrógeno o un grupo hidroxilo o, junto con R^5 o R^6 , es un enlace carbono-carbono.

25 En una realización preferente de la invención, dicho compuesto orgánico tiene un par de grupos hidroxilo y es seleccionado del grupo que consiste en dioles alifáticos, dioles cicloalifáticos y fenoles hidroxialquilo.

Son ejemplos de dioles alifáticos típicos butano-1,4-diol, 2-buteno-1, 4-diol, pentano-1,4-diol y pentano-1,5-diol.

30 Preferentemente, cuando un compuesto orgánico es un compuesto cicloalifático, el compuesto es un compuesto cicloalifático alquilo substituido y uno de los grupos hidroxilo de dicho par está acoplado a dicha cadena alquilo y el otro de los grupos hidroxilo de dicho par está acoplado directamente a la estructura anular cicloalifática. Preferentemente, dicha cadena de alquilo está acoplada a un átomo del anillo de carbono adyacente al átomo del anillo de carbono al que está acoplado directamente el grupo hidroxilo. Un ejemplo de dicho compuesto dihidroxilo es 8α , 12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, cuya estructura se ha mostrado anteriormente.

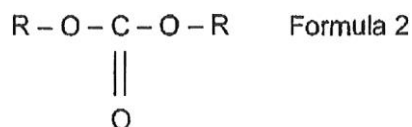
35 En una realización preferente de la invención, el diol cicloalifático es 8α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano y el éter cíclico formado es óxido de (-)-norlabdane.

40 Un ejemplo de un hidroxialquilo fenol tal como se ha especificado anteriormente es 2-(2-hidroxietil)-fenol.

45 En otra realización preferente de la invención, dicho compuesto orgánico es seleccionado del grupo que consiste en pentitales y hexitales, más especialmente hexitales. El pentitol puede ser xilitol, adonitol y arabitol. Preferentemente, los hexitales son seleccionados a partir de sorbitol, manitol e iditol; más especialmente el hexitol es sorbitol.

50 En otra realización preferente de la invención, el compuesto orgánico tiene dos pares de grupos hidroxilo y es un hexitol y el éter cíclico formado es un diéter, es decir, isosorbide, isomannide o isoidide, preferentemente isosorbide.

Preferentemente, el carbonato orgánico es seleccionado entre el grupo que consiste en la fórmula 2:



45

en la que cada uno de R es independientemente un grupo arilo o un grupo alquilo, alcoxialquilo o alilo lineal o ramificado, saturado o no saturado.

50 Más preferentemente, el carbonato orgánico es un dialquil carbonato, los grupos alquilo pueden ser iguales o distintos o pueden ser cíclicos. Preferentemente, los grupos alquilo son seleccionados entre grupos alquilo de C_1 a C_{18} , más preferentemente entre grupos alquilo C_1 a C_{10} , más particularmente C_1 a C_6 y en especial entre grupos alquilo C_1 a C_4 . Se incluye entre los ejemplos de dichos dialquil carbonatos el dimetil carbonato, etil metil carbonato, dietil carbonato, propil metil carbonato, isopropil metil carbonato, isopropil etil carbonato, butil metil carbonato, butil metil carbonato secundario, isobutil metil carbonato, butil metil carbonato terciario, ciclohexil metil carbonato, dipropil

55

carbonato, dibutil carbonato y dialil carbonato. Son dialquil carbonato preferentes el dimetil carbonato y el dietil carbonato.

5 Cuando el carbonato orgánico es un carbonato alifático cíclico, preferentemente la cadena alifática cíclica derivada puede ser de grupos alquilo C_2 o C_3 . Son ejemplos de dichos carbonatos alifáticos cíclicos el carbonato de etileno y 1, 2-carbonato de propileno.

10 Preferentemente, el carbonato orgánico se encuentra presente en una relación molar de carbonato orgánico a compuesto orgánico como mínimo de 0,9:1, más especialmente como mínimo de 1:1 con respecto al par de grupos hidroxilo o a cada uno de ellos de dicho compuesto orgánico, o bien expresado de forma diferente, a cada par de hidroxilo capaz de ser convertido en un enlace éter. Se observará que, en relación con los compuestos tales como sorbitol, cuando se desea preparar un diéter, la relación molar del carbonato orgánico al compuesto orgánico de, como mínimo, 0,9:1, especialmente como mínimo, 1:1 para cada par de grupos hidroxilo capaz de ser convertido en un enlace éter significa que la relación molar y global será, como mínimo 1,8:1, más especialmente 2:1.

15 En algunas realizaciones de la invención, la relación molar de carbonato orgánico a compuesto orgánico no es superior aproximadamente a 1,5:1 para cada par de hidroxilo capaz de ser convertido en un enlace éter.

20 En otras realizaciones de la invención, la relación molar de carbonato orgánico a compuesto orgánico es como mínimo de 1,5:1, más particularmente como mínimo 2:1 y es especialmente como mínimo 2,5:1 para cada par de hidroxilos capaz de ser convertido en un enlace éter. En estas realizaciones, la relación molar de carbonato orgánico a compuesto orgánico es preferentemente no superior a 25:1, más preferentemente no superior a 15:1, más particularmente no superior a 10:1 y en especial no superior a 5:1 para cada par de hidroxilos capaz de ser convertido en un enlace éter. En estas realizaciones, las relaciones molares especialmente preferentes de carbonato orgánico a compuesto orgánico se encuentran en un rango de 2:1 a 10:1, más particularmente en el rango de 2,5:1 a 10:1, y en especial en el rango de 2,5:1 a 5:1 para cada par de hidroxilos capaz de ser convertido en un enlace éter.

25 El agua provocará la descomposición del carbonato orgánico; como consecuencia, la reacción es llevada a cabo en condiciones anhidras.

30 Preferentemente, la base seleccionada entre el grupo de bases que consiste en alcoxi, carbonato y bases de hidroxilo y mezclas de las mismas. Más preferentemente, la base es un alcóxido, carbonato o hidroxilo de metal alcalino. Los alcóxidos de metal alcalino pueden ser metóxidos, etóxidos o butóxidos. Las bases preferentes son seleccionadas entre el grupo que consiste en metóxido sódico, tert-butóxido potásico, carbonato césico y carbonato potásico.

35 Otra clase útil de bases consiste en alcóxidos de tetralquil amónio, carbonatos de hidroxilo, más particularmente hidróxidos. Las bases de tetralquil amónio especialmente útiles son las acopladas a un sustrato sólido.

40 La base se puede presentar en una cantidad mínima de 1 mol% hasta aproximadamente 400 mol % con respecto a la cantidad de dicho compuesto orgánico. Preferentemente, la base se encuentra presente en cantidades catalíticas. Preferentemente, la base se encuentra presente, como mínimo, en 1 mol %, más preferentemente 5 mol %, más particularmente, como mínimo, 10 mol %, y especialmente, como mínimo, 15 mol % con respecto a la cantidad de dicho compuesto orgánico. Preferentemente, la base se encuentra presente en no más de 100 mol %, más especialmente no más de 60 mol % con respecto a la cantidad de dicho compuesto orgánico. Es particularmente es preferente que la base se encuentre presente en una cantidad aproximada de 20 mol % hasta aproximadamente 60 mol % con respecto a la cantidad de dicho compuesto orgánico, es decir, la relación molar de base a dicho compuesto orgánico es de aproximadamente 0,2:1 hasta aproximadamente 0,6:1.

45 En una realización de la invención, la reacción es llevada a cabo en condiciones de reflujo. La temperatura a la que se lleva la reacción depende de los reactivos y de si se encuentra presente algún disolvente que afecte a la temperatura de reflujo. De manera típica, se utilizan para llevar a cabo la reacción de temperaturas de reflujo a presión atmosférica en un rango de 50°C, más preferentemente sobre unos 70°C, y más especialmente sobre unos 80°C, y más aproximadamente hasta 200°C.

50 En otra realización de la invención, la reacción es llevada a cabo en una autoclave cerrado en el que se genera una presión autógena que depende de la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción. Preferentemente, la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción es, como mínimo de 70°C, más preferentemente, como mínimo 90°C, y más especialmente no superior a 100°C. Preferentemente, la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción es, como mínimo 200°C, más especialmente no más de 180°C De manera típica, estas temperaturas de reacción generan presiones autógenas en un rango de 0,5 bares hasta unos 40 bares.

55 En ambas realizaciones, es preferible que la temperatura de reacción se mantenga especialmente constante a lo largo del periodo de reacción.

65

Se puede utilizar un disolvente como parte de la mezcla de reacción para facilitar la mezcla física del sistema. Se pueden utilizar disolventes tales como disolventes de hidrocarburos y alcoholes. De manera típica, el disolvente puede ser alcohol, preferentemente alcohol relacionado con el carbonato utilizado, por ejemplo el metanol con dimetil carbonato. Otros alcoholes podrían ser utilizados para conseguir las temperaturas correspondientes de reflujo, por ejemplo etanol, alcohol alílico, o alcoholes poliéter. Otro disolvente que podría ser utilizado es tetrahidrofurano.

La invención se describirá a continuación adicionalmente haciendo referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Se colocaron en un matraz de tres cuellos 8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (1g, 3,93 mmol) y dimetil carbonato (5ml, 55,4 mmol) dotado de un agitador magnético, entrada de gas nitrógeno, condensador y salida de gas. La mezcla de reacción fue calentada a una temperatura de reflujo de 90°C, es decir, la temperatura de reflujo del dimetil carbonato, después del cual se añadió a la mezcla de reacción la base de t-butoxido potásico (0,9 g, 7,86 mmol). Al final de la adición, la mezcla fue sometida a reflujo adicionalmente durante tres horas. La mezcla de reacción fue enfriada a continuación a una temperatura ambiente y filtrada para eliminar sales inorgánicas. El residuo sólido fue lavado con dietil éter (aproximadamente 10ml). El filtrado fue concentrado a continuación a presión reducida para recuperar el óxido de (-)-norlabdano en forma de cristales de color blanco puro con un rendimiento de 91% (0,85 g). El producto óxido de (-)-norlabdano fue identificado utilizando RMN.

Ejemplo 2

Se repitió el ejemplo 1 pero variando las cantidades de la base (muestras 1 a 3), la cantidad de dimetil carbonato ("DMC") (muestra 4) y el tipo de la base utilizada (muestra 5). Los reactivos, condiciones de reacción y resultado se indican en la siguiente tabla 1.

Ejemplo 3- Síntesis de 2-metil-2-(1,3,3-trimetilbutil) tetrahidrofurano

4,5,7,7-tetrametil-1,4-octadiol (8,0g, 39,5 mmol), t- butóxido potásico (8,9g, 79,3 mmol) y t butanol como disolvente (50 ml) fueron colocados en un matraz de fondo redondo de 100 ml dotado de condensador y termómetro. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo (~80 °C) y agitadas durante dos horas. La solución adquirió un color amarillo pálido pero no tuvo lugar reacción alguna. Después de enfriar a partir del reflujo, se añadió dimetil carbonato (10,6g, 117,7 mmol) gota a gota a esta mezcla durante un periodo de 20 minutos. Se formó instantáneamente un precipitado y se hizo difícil la agitación. Se añadieron otros 20 ml de t-butanol para facilitar la agitación. La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora y se dejó enfriar (la reacción quedó completa después de ~20 minutos). La reacción se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada con 300 ml de agua y la capa acuosa fue extraída tres veces con 100 ml de tolueno. Las capas orgánicas unidas fueron lavadas tres veces con agua (50 ml) y una vez con solución salina (100 ml). La solución fue secada con MgSO₄ y filtrada. El disolvente y el exceso de dimetil carbonato fueron separados por evaporación a presión reducida facilitando 9,7g del producto en bruto que después de destilación mediante un aparato Kugelrohr (110 - 165 °C /40 mbar) proporcionó 5,6g (30,4 mmol, rendimiento 77%) del producto aislado.

Ejemplo 4

8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, dimetil carbonato y la base seleccionada fueron introducidos en una autoclave dotada de agitador magnético, entrada de nitrógeno gaseoso y salida de gas. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura escogida. La mezcla de reacción fue enfriada a continuación a temperatura ambiente y filtrada para eliminar sales inorgánicas. El residuo sólido fue lavado con dietil éter (aproximadamente 10 ml). El filtrado fue concentrado a continuación a presión reducida para recuperar el óxido de (-)-norlabdano en forma de cristales de color blanco puro. El producto óxido de (-)-norlabdano fue identificado utilizando RMN.

Esta reacción se repitió utilizando diferentes condiciones y/o diferentes bases. Los reactivos, condiciones de reacción y resultados se indican en la siguiente tabla 2.

Ejemplo 5

Se sometieron a reflujo mezclas de dioles, el dimetil carbonato y la base seleccionada en un baño de aceite con atmosfera de nitrógeno tal como se indican en las tablas 3 y 4. Se filtraron muestras enfriadas de mezclas de reacción sobre lechos de sílice y las soluciones transparentes recuperadas fueron analizadas por cromatografía de gases.

Ejemplo 6

Se sometieron a reflujo mezclas de sorbitol anhidro, dimetil carbonato ("DMC") y la base seleccionada en un baño de aceite bajo atmosfera de nitrógeno hasta que la reacción quedo completada según control de HPLC. El condensador

de reflujo fue substituido mediante un equipo de destilación descendente con dispositivo de vacío y el dimetil carbonato residual y el metanol formado fueron separados por destilación a presión atmosférica. A continuación se aplico vacío (5mbar) y la temperatura del aceite fue incrementada a 200°C para recoger el isosorbide destilado. Las cantidades molares utilizadas y los resultados se indican en la siguiente tabla 5.

5

Ejemplo 7

Se agitaron bajo atmosfera de nitrógeno mezclas de sorbitol anhidro, etil carbonato ("EC") y carbonato potásico en un baño de aceite mantenido a 130°C hasta que el análisis HPLC mostró que ya no se producían cambios. El condensador de reflujo fue substituido a continuación por un equipo de destilación descendente con dispositivo de vacío. A continuación se aplico un vacío (5 mbar) y la temperatura del baño de aceite se aumentó a 200°C para destilación del carbonato de etileno residual y el etileno glicol producido seguido de isosorbide. Las cantidades molares utilizadas y los resultados se indican en la siguiente tabla 6.

10

Ejemplo 8

En las cantidades mostradas en la tabla 7 se añadieron, sorbitol anhidro y carbonato potásico a dimetil carbonato en una autoclave de acero inoxidable dotado de agitador magnético, entrada de nitrógeno gaseoso y salida de gas. Se utilizo nitrógeno para expulsar el aire de la autoclave. La autoclave fue calentada a continuación a temperatura escogida mediante una estufa eléctrica haciendo funcionar simultáneamente el agitador magnético a lo largo del periodo indicado. La temperatura de reacción fue controlada por un termopar introducido en la mezcla de reacción. Después de enfriar la autoclave los componentes gaseosos fueron retirados a través de la válvula lateral. Los productos de la reacción fueron analizados mediante cromatografía de gases. La mezcla obtenida fue purificada a continuación por cromatografía de columna utilizando diclorometano/metanol 9/1 como mezcla de elución. Los resultados se indican en la tabla 7.

20

25

Tabla 1

Materiales en bruto		Condiciones de reacción			Perfil del producto por RMN			Rendimiento
Diol	Base	DMC	Temperatura	Tiempo	Diol	Óxido de (-)-norlabdano	Derivado de carbonato **	Óxido de (-)-norlabdano aislado rendimiento
g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	°C	Horas				% (g)
1	KOtBut 1,8 (4)	30 (85)	90	2	-	100		81 (0,75)
2	KOtBut 0,45 (1)	30 (85)	90	6	-	66	33	-
3*	KOtBut 0,22 (0,5)	30 (85)	90	6	-	-	Principalmente	-
4	KOtBut 0,9 (2)	5 (14)	90	3	-	100	-	91 (0,85)
5	NaOMe 1,8 (4)	10 (28)	90	3	-	100	-	83 (0,76)

* Comparativa

** El carbonato derivado tiene la fórmula:

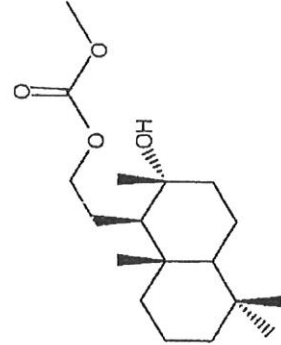


Tabla 2

	Materiales en bruto		Condiciones de reacción		Perfil del producto por GC				
	Diol g (Relación Molar)	Base g (Relación Molar)	DMC °C	Temperatura Horas	Tiempo Bares	Presión	Óxido de (-)-norlabdano	Carbonato %	Otros compuestos %
6	9 (1)	K ₂ CO ₃ 0,244 (0,05)	32 (10)	160	20	4	68	-	28
7	9 (1)	K ₂ CO ₃ 0,244 (0,05)	32 (10)	140	24	2,5	63	-	36
8	9 (1)	K ₂ CO ₃ 0,97 (0,2)	32 (10)	140	6	1,5	75	5	18
9	9 (1)	KOfBut 0,198 (0,05)	32 (10)	140	23	2,5	83	-	14
10	9 (1)	KOfBut 0,8 (0,2)	32 (10)	140	5	1,5	100	-	-
11	9 (1)	NaOMe 0,38 (0,2)	32 (10)	140	4	1,5	97	-	-
12	9 (1)	NaOMe 0,38 (0,2)	16 (5)	160	6	3	88	-	-
13	9 (1)	NaOMe 0,38 (0,2)	10 (3)	160	6	3	63	-	35

Tabla 3

	Materiales en bruto			Condiciones de Reacción			Perfil del producto por GC			
	Diol g (Relación Molar)	Base g (Relación Molar)	DMC g (Relación Molar)	Temperatura °C	Tiempo Horas	Compuesto dihidroxi %	Éter Cíclico%	Otros Compuestos %		
14*	2- buteno- 1,4 -diol 2(1)	NaOMe 2,45 (2)	8 (4)	85	7	36	64	-		
15*	2- buteno- 1,4 -diol 2(1)	NaOMe 0,024 (0,02)	8 (4)	85	7	81	13	6		
16	2- buteno- 1,4 -diol 1(1)	NaOMe 0,012 (0,02)	4 (4)	90	7	4	33	61		
17	2- buteno- 1,4 -diol 2(1)	NaOMe 0,025 (0,02)	8(4)	90	2	-	100	-		
18*	Butano- 1,4-diol 2(1)	NaOMe 2,4 (2)	8 (4)	85	6	35	5	59		
19*	Pentano- 1,5-diol 2(1)	NaOMe 2(2)	3,4 (4)	85	6	87	3	9		
20*	Pentano- 1,4-diol 1(1)	NaOMe 1(2)	3,4 (4)	85	7	41	12	40		
21	Pentano- 1,5-diol 1(1)	NaOMe 0,01 (0,02)	3,4 (4)	90	7	12	8,5	79		
22	Pentano- 1,4-diol 1(1)	NaOMe 0,01 (0,02)	3,4 (4)	90	7	31	29	38		
23*	2-(2-hidroxietil)-fenol 0,5 (1)	NaOMe 0,43 (2)	8 (4)	85	5	31	33	35		
24*	2-(2-hidroxietil)-fenol 0,5 (1)	NaOMe 0,43 (2)	1,5 (4)	85	5	30	35	30		
25*	2-(2-hidroxietil)-fenol 0,5 (1)	NaOMe 0,01 (0,05)	1,5 (4)	85	5	54	22	30		
26	2-(2-hidroxietil)- fenol 1 (1)	NaOMe 0,08 (0,02)	1,5 (4)	90	2	8	92	-		
27	2-(2-hidroxietil)-fenol 0,5 (1)	KOBut 0,81 (2)	10 (30)	90	0,5	-	100	-		

* Mezcla de reacción que incluyó 30g de MeOH.

Todos los porcentajes calculados por datos GS- MS.

Tabla 4 Comparativa

	Materiales en bruto		Condiciones de Reacción		Perfil del producto por GC			
	Diol g (Relación Molar)	Base g (Relación Molar)	DMC g (Relación Molar)	Temperatura °C	Compuesto % dihidroxi	Éter Cíclico %	Otros Compuestos %	
28	2,5-dimetil-hexano-2,5-diol 1 (1)	NaOMe 0,07 (0,02)	2,46 (4)	90	100	-	-	-

Todos los porcentajes calculados por datos GS- MS.

Tabla 5

	Materiales en bruto			Condiciones de Reacción		Producto
	Diol	Base	DMC	Temperatura	Tiempo	
	g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	°C	Horas	Rendimiento % - aislado Isosorbide
						73
29	50 (1)	K ₂ CO ₃ 0,76 (0,02)	99 (4)	100	24	61
30	70 (1)	K ₂ CO ₃ 1,07 (0,02)	86,6 (2,5)	100	24	0
31**	20 (1)	ZnO 0,45 (0,05)	29,7 (3)	100	24	

**Comparativo

5

Tabla 6

	Materiales en bruto			Condiciones de Reacción		Producto
	Diol	Base	EC	Temperatura	Tiempo	
	g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	°C	Horas	Rendimiento % - aislado Isosorbide
32	75 (1)	K ₂ CO ₃ 1,15 (0,02)	79,8 (2,2)	110	24	63
33	75 (1)	K ₂ CO ₃ 1,15 (0,02)	79,8 (2,2)	130	24	51

Tabla 7

	Materiales en bruto			Condiciones de Reacción			Producto
	Diol	Base	DMC	Temperatura	Tiempo	Presión	
	g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	g (Relación Molar)	°C	Horas	Bares	Rendimiento % - aislado Isosorbide
34	10 (1)	K ₂ CO ₃ 0,38 (0,05)	20 (4)	180	6	35	50
35	10 (1)	K ₂ CO ₃ 0,38 (0,05)	20 (4)	160	6	28	53
36	10 (1)	K ₂ CO ₃ 0,38 (0,05)	20 (4)	140	6	20	53

10

REIVINDICACIONES

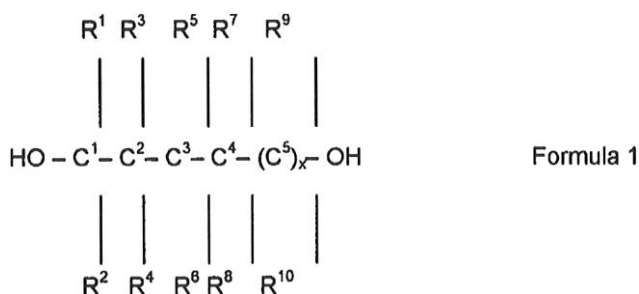
1. Procedimiento para la preparación de éteres cíclicos que comprende la reacción en condiciones sustancialmente anhídras de, como mínimo, un compuesto orgánico que tiene, como mínimo, un par de grupos hidroxilo separados por 4 ó 5 átomos de carbono con un carbonato orgánico en presencia de una base fuerte durante un período de tiempo suficiente para llevar a cabo la reacción de dicho compuesto para formar un éter cíclico, en el que, como mínimo, uno de los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo no es un grupo hidroxilo terciario y dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo es capaz de ser convertido en un enlace éter bajo las condiciones de la reacción.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1 en el que, en dicho compuesto orgánico, los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo están separados por 4 átomos de carbono.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2 en el que, en dicho compuesto orgánico los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo son grupos hidroxilo primario y secundario, grupos hidroxilo primario y terciario o grupos hidroxilo secundario y terciario.

4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, dicho compuesto orgánico es seleccionado de manera que contiene solamente un par de dichos grupos hidroxilo que es capaz de ser convertido en un enlace éter.

5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, dicho compuesto orgánico presenta la fórmula 1:



en la que: los 4 ó 5 átomos de carbono que separan los grupos hidroxilo de un par de grupos hidroxilo están marcados C¹ a C⁵, x= 0 ó 1, preferentemente 0;

R¹, R², R⁹ y R¹⁰ o, cuando x= 0, R¹, R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, grupos hidroxialquilo, alifático, cicloalifático o aromático o se pueden combinar para formar grupos cicloalifáticos o aromáticos;

R³ a R⁸ o, cuando x= 0, R³ a R⁶ son independientemente hidrógeno, grupos hidroxilo, hidroxialquilo, alifático, cicloalifático o aromático o se pueden combinar para formar grupos cicloalifático o aromático o se pueden combinar para formar un segundo enlace carbono a carbono entre dos de dichos átomos de carbono marcados;

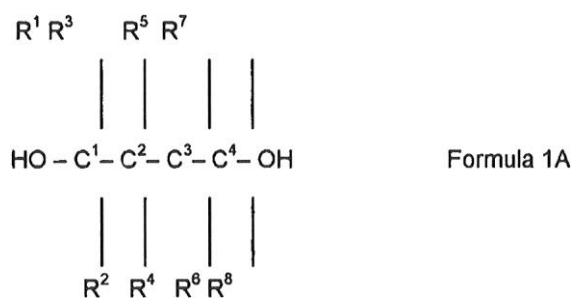
a condición de que:

cuando x= 1, como mínimo uno de R¹, R², R⁹ y R¹⁰ o cuando x=0, como mínimo uno de R¹, R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno;

el enlace entre C² y C³ o, si existe, entre C³ y C⁴, es un enlace único o un doble enlace *cis*; y

cuando existe, como mínimo, un segundo par de grupos hidroxilo, los 4 ó 5 átomos de carbono que separan los grupos hidroxilo de dicho segundo grupo o grupo adicional de grupos hidroxilo están situados por completo dentro de R³ a R⁸ o, cuando x= R³ a R⁶ o, opcionalmente, puede incluir uno o dos de dichos átomos de carbono marcados C¹ a C⁵ o, cuando x= 0, C¹ a C⁴.

6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que, en dicho compuesto orgánico, los grupos hidroxilo de dicho, como mínimo, un par de grupos hidroxilo están separados por 4 átomos de carbono y dicho compuesto orgánico es de fórmula 1A:



en la que:

- 5 los 4 átomos de carbono que separan los grupos hidroxilo de un par de grupos hidroxilo están marcados C¹ a C⁴;
- R¹, R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, o grupos hidroxialquilo, alifático, cicloalifático o aromático o se pueden combinar para formar grupos cicloalifáticos o aromáticos;
- 10 R³ a R⁶ son independientemente hidrógeno, grupos hidroxilo, hidroxialilo, alifático, cicloalifático o aromáticos o se pueden combinar para formar grupos cicloalifáticos o aromáticos o se pueden combinar para formar un segundo enlace carbono a carbono entre dos de dichos átomos de carbono marcados;
- a condición de que:
- 15 como mínimo uno de R¹, R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno; el enlace entre C² y C³ es un enlace único o un enlace doble *cis*; y cuando, como mínimo, el segundo par de grupos hidroxilo se encuentra presente, los 4 átomos de carbono que separan los grupos hidroxilo de dicho segundo par de grupos hidroxilo o par adicional de grupos hidroxilo están situados por completo dentro de R³ a R⁶ u, opcionalmente, pueden incluir uno o dos de dichos átomos de carbono marcados C¹ a C⁴.
- 20
7. Procedimiento, según las reivindicaciones 5 a 6 en el que, R¹, R² y R³ son hidrógeno.
8. Procedimiento, según las reivindicaciones 5 a 6 en el que, R¹, R² y R³ son hidrogeno y R⁴ es hidrogeno o un grupo hidroxilo o, conjuntamente con R⁵ o R⁶, es un enlace carbono a carbono.
- 25
9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, dicho compuesto orgánico es 8[alfa], 12-dihidroxio-13,14,15,16-tetranorlabdano y el producto es óxido de (-)-norlabdano.
- 30
10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el carbonato orgánico es seleccionado entre el grupo que consiste en el dimetil carbonato y dietil carbonato.
11. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el carbonato orgánico se encuentra presente en como mínimo una proporción molar de carbonato orgánico a compuesto orgánico de cómo mínimo 0.9:1 con respecto al par de grupos hidroxilo o a cada uno de los pares de grupos hidroxilo de dicho como mínimo un compuesto orgánico capaces de ser convertidos en un enlace éter.
- 35
12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, el carbonato orgánico se encuentra presente en una proporción molar de carbonato orgánico a compuesto orgánico no superior a 25:1 con respecto al par de grupos hidroxilo o a cada par de grupos hidroxilo de dicho compuesto orgánico capaz de ser convertido en un enlace éter.
- 40
13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, la base es seleccionada del grupo que consiste en bases alcoxi, carbonato e hidróxido o mezclas de las mismas.
- 45
14. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, la base es una base de metal alcalino o de tetralquil amonio.
15. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura con un rango de 50°C a 200°C.
- 50
16. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, la reacción tiene lugar en un recipiente de reacción cerrado.