

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 352**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2012 PCT/IB2012/054632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2016 WO2013038312**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12832504 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2755990**

54 Título: **Método para la preparación de ácido betulínico**

30 Prioridad:

12.09.2011 SE 1150818

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

01.02.2017

73 Titular/es:

**STORA ENSO OYJ (100.0%)
Kanavaranta 1
00101 Helsinki, FI**

72 Inventor/es:

**TULISALO, JUKKA;
WICKHOLM, NIKO;
PIRTIMAA, MINNI;
ALAKURTTI, SAMI;
YLI_KAUHAULUOMA, JARI y
KOSKIMIES, SALME**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 599 352 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

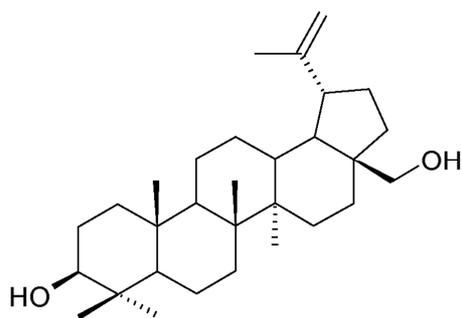
Método para la preparación de ácido betulínico

Campo de la invención

5 La invención se refiere a la oxidación catalítica, respetuosa con el medio ambiente, de betulina, que origina la síntesis de ácido betulínico.

Antecedentes

10 La betulina que tiene la estructura 1 mostrada a continuación es un alcohol terpénico pentacíclico que existe en la naturaleza, de la familia de las lupinas y que se conoce también como lup-20(29)-eeni-3 β ,28-diol. La betulina se encuentra en la corteza de algunas especies arbóreas, particularmente en el abedul (*Betula* sp.) en cantidades de como máximo hasta 40% en peso seco de la corteza exterior del abedul. Además de betulina, de la corteza del árbol se obtienen cantidades menores de derivados de betulina. Se conocen métodos basados principalmente en extracción para aislar betulina del material de la corteza.



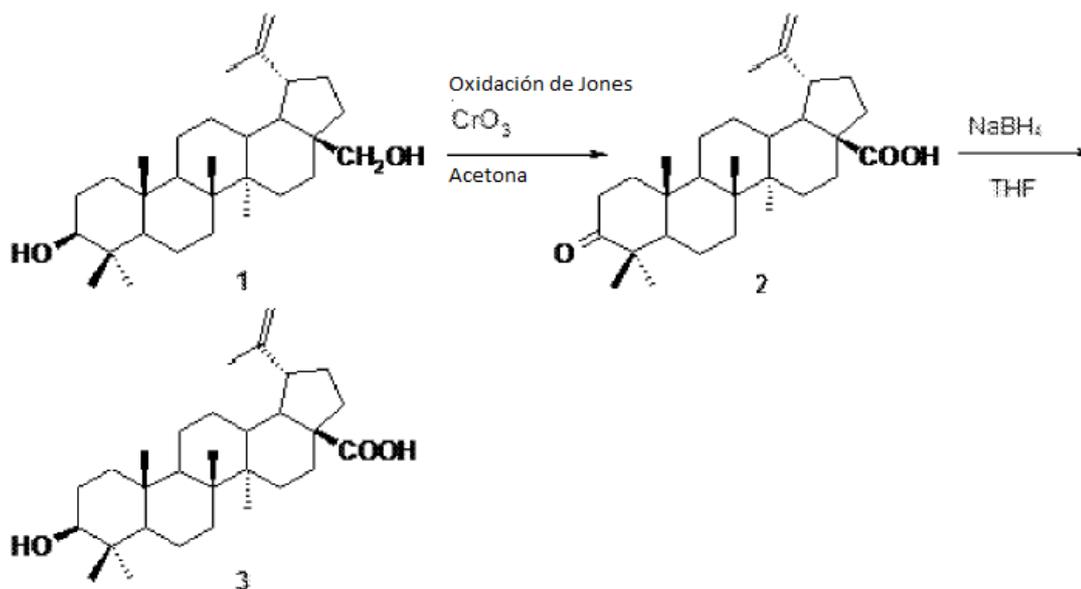
1

15 En algunas aplicaciones, la poca solubilidad de la betulina causa problemas relativos a su uso y formulación y, en consecuencia, la betulina se convierte en sus derivados para mejorar su solubilidad así como su bioactividad. En la producción de los citados derivados, se utilizan típicamente las reactividades de los grupos funcionales de la betulina, es decir, los grupos primarios y secundarios, y el doble enlace. Parece que especialmente el ácido betulínico y el ácido betulónico tienen altas bioactividades en varias aplicaciones.

20 Se conoce en gran medida la conveniencia de la betulina y de sus derivados para aplicaciones médicas y cosméticas y para aplicaciones químicas industriales. Por el documento WO 00/03749 se conoce el uso del ácido betulínico en aplicaciones cosméticas, como promotores del crecimiento y como componentes de cremas para la piel. La publicación del documento WO 01/74327 describe el uso del ácido betulínico en cremas solares para la prevención de efectos perjudiciales de la luz ultravioleta. La publicación del documento WO 2007/141389 describe el uso de los ácidos betulínico y betulónico en varias aplicaciones cosméticas. La publicación del documento WO 2007/141383 describe el uso de los ácidos betulínico y betulónico como agentes para la mejor gestión.

25 El ácido betulínico, que tiene la estructura 3 mostrada en el siguiente esquema 1 se puede aislar, por ejemplo, de la corteza del abedul (*Betula* sp.) o del corcho del alcornoque (*Quercus suber* L.) por extracción, y también se puede producir por varios métodos basados principalmente en la oxidación directa de la betulina o de material de la corteza del abedul. El siguiente esquema de reacciones, conocido como oxidación de Jones, muestra la oxidación directa de la betulina 1 de acuerdo con el documento US 5.804.575, en presencia de óxido de cromo (VI) como catalizador, para dar ácido betulónico 2, seguida de la reducción selectiva del ácido betulónico 2 así obtenido para dar ácido betulínico 3.

35

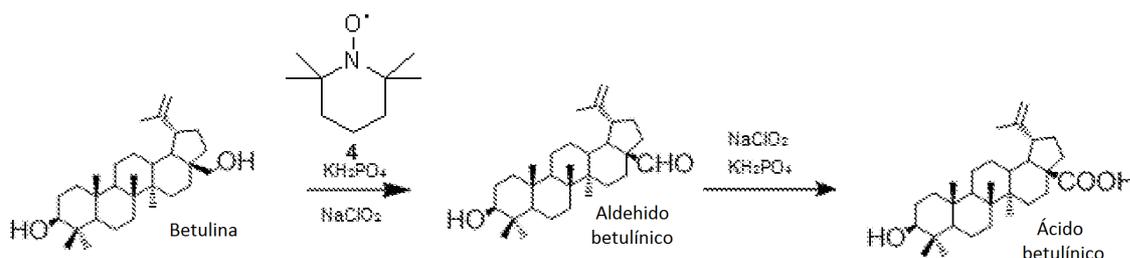


Esquema 1. Oxidación de betulina de acuerdo con el documento US 5.804.575

El documento US-A-2003/073858 describe la oxidación del 3-acetato de betulina al correspondiente aldehído, usando oxígeno y Pd(OAc)₂, que posteriormente se oxida más al 3-acetato del ácido betulínico usando oxígeno y N-hidroxifitalimida (NHPI). En el documento CA-A-2.705.902, se convierte betulina en el correspondiente aldehído usando TEMPO y N-clorosuccinimida o TEMPO y ácido tricloroiminocianúrico, que posteriormente se oxida más a ácido betulínico usando AgO.

El problema con el método anterior es que el óxido de cromo (VI) usado como catalizador es carcinógeno y la reacción acumula también cantidades grandes de material residual.

10 En el documento US 2009/0076290 A1 se describe un proceso alternativo para la producción de ácido betulínico. El proceso mostrado a continuación (esquema 2) incluye poner en contacto betulina con una composición que incluye un compuesto de fórmula 4, dihidrogenofosfato potásico (KH₂PO₄) y lejía blanqueadora diluida con clorito sódico (NaClO₂) durante un período de tiempo eficaz para proporcionar aldehído betulínico. El aldehído betulínico se oxida más a ácido betulínico con clorito sódico (NaClO₂) en presencia de dihidrogenofosfato potásico (KH₂PO₄).



15 El problema con el método anterior es que el tiempo de reacción es largo en la oxidación de betulina a aldehído betulínico y el rendimiento de aldehído betulínico no es muy alto.

20 En el documento US 5.804.575 se describe un proceso alternativo para la producción de ácido betulínico, que comprende una etapa de oxidación en la que el grupo 3-β-hidroxilo de la betulina se protege por acetilación. Se evita así la isomerización y oxidación del grupo hidroxilo secundario de la betulina.

Objetos de la invención

25 Un objeto de la presente invención es desarrollar un método catalítico respetuoso con el medio ambiente para la oxidación de betulina a aldehído betulínico y/o betulínico y la conversión adicional del aldehído betulínico y/o betulínico a ácido betulínico.

Otro objeto de la presente invención es desarrollar un proceso de oxidación para la oxidación de betulina a aldehído betulínico y/o betulónico, y la conversión adicional del aldehído betulínico y/o betulónico a ácido betulínico con un buen rendimiento y conversión eficaz.

5 Otro objeto de la presente invención es desarrollar un proceso de oxidación para la oxidación de betulina a aldehído betulínico y/o betulónico con un oxidante y un catalizador fácilmente disponibles y de coste relativamente eficaz, y la conversión adicional del aldehído betulínico y/o betulónico a ácido betulínico.

Otro objeto de la presente invención es desarrollar un método de síntesis del ácido betulínico que requiera las menos etapas de proceso posibles.

Descripción

10 Los objetos antes mencionados se pueden conseguir por los métodos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 16.

Al tratar de resolver problemas relacionados con la técnica anterior, se ha encontrado que, al contrario que métodos existentes, la presente invención introduce un método para oxidar betulina a aldehído betulínico y/o betulónico de acuerdo con un método catalítico respetuoso con el medio ambiente, con un buen rendimiento y conversión eficaz, y convertir además el aldehído betulínico y/o betulónico en ácido betulínico.

15 La invención se basa en la idea de que la betulina se oxida a aldehído betulínico y/o betulónico con un catalizador que es respetuoso con el medio ambiente comparado, por ejemplo, con el óxido de cromo (VI), en presencia de un oxidante y convertir después el aldehído betulínico y/o betulónico en ácido betulínico.

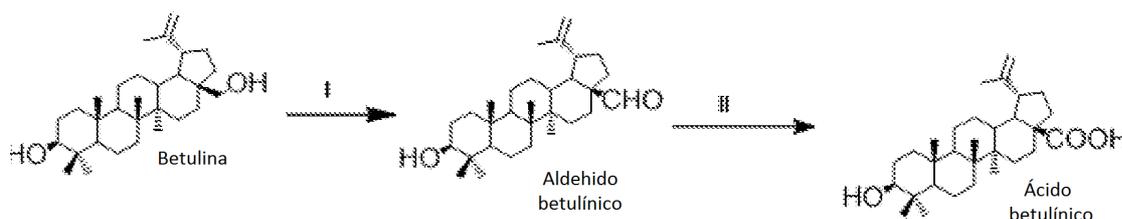
20 El método de acuerdo con la presente invención se refiere más exactamente a un método de acuerdo con la reivindicación 1. En el citado método, se prepara ácido betulínico a partir de betulina mediante un proceso que comprende oxidar betulina a aldehído betulínico con un catalizador basado en rutenio, lo más preferiblemente con un catalizador basado en rutenio (II) o rutenio (VII), en presencia de un oxidante, siendo el oxidante preferiblemente dióxígeno, y oxidar además el aldehído betulínico a ácido betulínico.

25 La presente invención proporciona un método catalítico respetuoso con el medio ambiente para la oxidación de betulina a aldehído betulínico y/o betulónico y la conversión adicional del aldehído betulínico y/o betulónico en ácido betulínico. En la oxidación de betulina a aldehído betulínico y/o betulónico, el catalizador y el oxidante son respetuosos con el medio ambiente comparados, por ejemplo, con el catalizador de óxido de cromo (VI) que es carcinógeno. Debido a la conversión selectiva y a la posibilidad de regenerar el catalizador basado en rutenio, la reacción es respetuosa con el medio ambiente. Además, el catalizador y el oxidante de la presente invención se pueden adquirir fácilmente y son de coste relativamente eficaz.

30 La presente invención proporciona también un proceso de oxidación de betulina a aldehído betulínico y/o betulónico y conversión adicional del aldehído betulínico y/o betulónico en ácido betulínico con un buen rendimiento y conversión eficaz.

35 Los métodos reivindicados se refieren a la preparación de ácido betulínico a partir de betulina, caracterizado porque el método comprende oxidar betulina a aldehído betulínico y/o betulónico mediante un proceso de oxidación catalizado por un catalizador basado en rutenio en presencia de un oxidante y convertir adicionalmente el aldehído betulínico y/o betulónico en ácido betulínico.

40 La oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico y adicionalmente a ácido betulínico de acuerdo con la presente invención se realiza de acuerdo con el esquema 3. La oxidación de betulina a aldehído betulínico (reacción I) se realiza en presencia de un oxidante y un catalizador basado en rutenio. Opcionalmente, en la oxidación de betulina a aldehído betulínico puede estar presente un activador del catalizador. La oxidación del aldehído betulínico a ácido betulínico (reacción II) se puede realizar por cualquier método conocido en la bibliografía.



45 Esquema 3

Oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico y adicionalmente a ácido betulínico de acuerdo con la presente invención

5 La oxidación de betulina a aldehído betulínico se realiza en presencia de un catalizador basado en rutenio. El catalizador basado en rutenio puede ser cualquier catalizador basado en rutenio que sea capaz de catalizar la reacción de oxidación.

En una realización de la presente invención, el citado catalizador basado en rutenio se representa por la fórmula



en la que Ru es rutenio, L representa un ligando, m es el número entero 1, 2 o 3, y n es el número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Esto es, una molécula de rutenio puede tener como máximo seis ligandos.

10 El o los ligandos del catalizador basado en rutenio se seleccionan para que el catalizador basado en rutenio sea capaz de catalizar la reacción de oxidación de betulina a aldehído betulínico. El o los ligandos pueden ser monodentados y/o polidentados.

15 Ejemplos de ligandos monodentados son, pero sin carácter limitativo, H_2O , ROH, NR_3 , RCN, OH^- , OOH^- , RS^- , RO^- , RCOO^- , OCN^- , SCN^- , N_3^- , CN^- , F^- , Cl^- , Br^- , I^- , O_2^- , NO_3^- , NO_2^- , SO_4^{2-} , SO_3^{2-} , PO_4^{3-} , fosfatos orgánicos, fosfonatos orgánicos, sulfatos orgánicos, sulfonatos orgánicos y donantes orgánicos de nitrógeno, como piridinas, pirazinas, pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, pirimidinas, triazoles y triazoles, siendo R hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente o arilo sustituido opcionalmente. Ejemplos específicos de ligandos monodentados son fenolato, acetato, etc.

20 Ejemplos de ligandos polidentados son, pero sin carácter limitativo, ligandos del tipo de bases de Schiff y ligandos macropolicíclicos rígidos. Ejemplos de ligandos del tipo de bases de Schiff se describen, por ejemplo, en P. Viswanathanurthi, R. Karvembu, V. Thamaraneeswaran y K. Natarajan, *J. Chem. Sci.*, 117, 235-238. Ejemplos de ligandos macropolicíclicos rígidos se describen, por ejemplo, en el documento US 2003/017941 A1. Otro ejemplo específico de ligandos polidentados son N,N'-etilenobis(salicilimina) (ligando Salen, que tiene el número CAS 94-93-9) y sus derivados.

25 Los catalizadores basados en rutenio son compuestos de rutenio (II) o compuestos de rutenio (VII), El número romano entre paréntesis se refiere al número de oxidación del rutenio. Un ejemplo específico de compuesto de rutenio (II) es diclorotris(trifenilfosfino)rutenio (II) $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$. Un ejemplo específico de compuesto de rutenio (VII) es per-rutenato de tetra-n-propilamonio (TPAP).

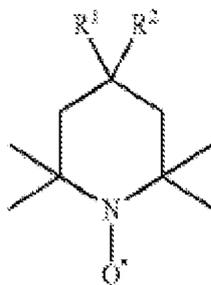
30 La oxidación de betulina a aldehído betulínico se realiza en presencia de un oxidante. El oxidante debe ser capaz de oxidar el alcohol primario de la betulina en presencia del catalizador basado en rutenio. El oxidante es dióxígeno procedente del oxígeno atmosférico. La disolución del oxígeno en un sistema disolvente durante el proceso de oxidación se puede facilitar agitando. La oxidación de betulina a aldehído betulínico se puede realizar en un disolvente o mezcla de disolventes. Se pueden elegir y aplicar muchos disolventes orgánicos y combinaciones de disolventes. El disolvente se selecciona para que la betulina sea soluble en él. En una realización preferida, el disolvente es un disolvente inerte, esto es, que no reacciona esencialmente con la betulina o sus derivados ni con los reaccionantes. Ejemplos de dichos disolventes inertes son hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, hidrocarburos alifáticos lineales o ramificados, éteres, hidrocarburos alifáticos halogenados, disolventes fluorados, ésteres, cetonas, agua y mezclas de estos disolventes. Los disolventes más preferidos son diclorometano (CH_2Cl_2), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dimetil sulfóxido (DMSO), perfluoroalcano, tolueno, xileno o mezclas de estos disolventes.

35 El control de la temperatura puede afectar a la oxidación de betulina a aldehído betulínico, tiempo de reacción, conversión y reacciones secundarias. A temperaturas muy bajas la conversión es pobre y los tiempos de reacción son largos. A temperaturas muy altas el proceso de oxidación es difícil de controlar y tienen lugar más reacciones secundarias. La temperatura durante la oxidación de betulina a aldehído betulínico es de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 130°C.

40 Se puede aplicar opcionalmente presión a la oxidación de betulina a aldehído betulínico. Aplicando presión la oxidación tiene lugar más rápidamente y con mejor conversión. La oxidación de betulina a aldehído betulínico se puede realizar a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 bares, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 bares.

50 En el método de la presente invención, la oxidación de betulina a aldehído betulínico se puede afectar variando las cantidades del catalizador basado en rutenio. Incrementando la cantidad del catalizador basado en rutenio se puede incrementar el rendimiento y la conversión. La cantidad del catalizador basado en rutenio en la reacción de oxidación puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 por ciento en moles, con respecto a la betulina.

Opcionalmente, en la oxidación de betulina a aldehído betulínico puede estar presente un activador del catalizador. El activador opcional del catalizador incrementa el rendimiento y la conversión. El activador opcional del catalizador se representa por la fórmula (5)



5

5

en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanolilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltío, alquilsulfino, alquilsulfonilo, ciano, carboxilo, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfino, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoilo, benzoilamino, benxoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltío, carbamoilo, carbamato, isocianato, sulfamoilo, sulfinaoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y o $COOR^x$, en los que cada uno de R^x y R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo, en los que cualquier grupo alquilo está sustituido opcionalmente en el carbono con ceto ($=O$), en los que cualquier grupo alquilo está interrumpido opcionalmente con uno o más oxo no peróxido ($-O-$), tío ($-S-$), imino ($-N(H)-$), metilendioxo ($-OCH_2O-$), carbonilo ($-C(=O)-$), carboxi ($-C(=O)O-$), carbonildioxo ($-OC(=O)O-$), carboxilato ($-OC(=O)-$), imina ($C=NH$), sulfinilo (SO), sulfonilo (SO_2) o $[SiO]_x$ en el que x es aproximadamente 1-10.000; o R^1 y R^2 juntos son tioxo ($=S$) o ceto ($=O$).

Preferiblemente R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxilo, heterociclo, amino, alquilamino, ciano o carboxilo, en los que cualquier grupo alquilo está sustituido opcionalmente en el carbono con ceto ($=O$), en los que cualquier grupo alquilo está interrumpido opcionalmente con uno o más iminos [$-N(H)-$], carbonilos ($-C(=O)-$) o $[SiO]_x$ en el que x es aproximadamente 1-10.000, o R^1 y R^2 juntos son ceto ($=O$).

El término "alquilo" se refiere al radical de un hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificado, que tiene preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (1-Bu, i-butilo $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo [s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$], 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$). El alquilo puede estar o no sustituido.

El término "alquenilo" se refiere al radical de un hidrocarburo parcialmente insaturado, ramificado o no ramificado (esto es, con un doble enlace carbono-carbono, sp^2) que tiene preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero sin carácter limitativo, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2-CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$). El alquenilo puede estar o no sustituido.

El término "alcoxi" se refiere a los grupos alquil-O- en los que alquil es como se ha definido anteriormente. Los grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, etc. El alcoxi puede estar o no sustituido.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 3 a 12 átomos de carbono, que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o varios anillos condensados (fusionados), de los que por lo menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, dihidrofenantrenilo, fluorenilo o antrilo). El arilo puede estar o no sustituido.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono, que tienen un único anillo cíclico o varios anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, estructuras de un solo anillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, etc., o estructuras de varios anillos como adamantanilo, etc. El cicloalquilo puede estar o no sustituido.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. Igualmente, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a alquilo, definido anteriormente, sustituido por 1-4 grupos halo, definidos anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Grupos haloalquilos representativos incluyen, por ejemplo, trifluorometilo, 3-fluorododecilo, 12,12,12-trifluorododecilo, 2-bromooctilo, 3-bromo-6-cloroheptilo, etc.

El término "heteroarilo" se define como un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contiene uno, dos o tres anillos aromáticos y que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático y que pueden estar o no sustituidos, por ejemplo, con uno o más sustituyentes, en particular con uno a tres sustituyentes, seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometiltio, difluorometilo, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltío, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo y ciano. Ejemplos de grupos heteroarilos incluyen, pero sin carácter limitativo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolinilo, 4nH-carbazolilo, acridinilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cromenilo, cinnolinilo, dibenzo[b,d]furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolisinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, nafto[2,3-b], oxazolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, fenoxalazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinoxalinilo, quinolilo, quinoxalilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y xantenilo. En una realización, el término "heteroarilo" denota un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos que contienen carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo de oxígeno no peróxido, azufre y N(Z) en el que Z está ausente o es H, O, alquilo, fenilo o bencilo. En otra realización, heteroarilo denota un heterociclo bicíclico ortofusionado de aproximadamente ocho a diez átomos derivados de aquél, particularmente un benzoderivado o uno derivado por fusión de un propileno, o diradical tetrametileno.

En la presente memoria, "heterociclo" incluye, por ejemplo, sin carácter limitativo, los heterociclos descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, de Leo A. Paquette (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950), en particular en los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S).

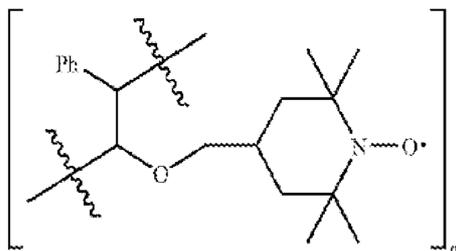
Ejemplos de heterociclos incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado en el azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantínilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolínilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo i bis-tetrahidrofuranilo.

A modo de ejemplo y sin carácter limitativo, los heterociclos unidos en un carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una azaridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, heterociclos unidos en un carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y sin carácter limitativo, los heterociclos unidos en un nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina y en la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos en un nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo aromático saturado o insaturado que tiene 3 a 7 átomos de carbono en forma de un monociclo, 7 a 12 átomos de carbono en forma de un biciclo y hasta aproximadamente 30 átomos de carbono en

- forma de un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos, por ejemplo, en forma de un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos en forma de un sistema de biciclo [5,6], o [6,6]. Ejemplos de carbociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo.
- 5 El término “alcanoílo” se refiere a C(–O)R en el que R es un grupo alquilo definido anteriormente.
- El término “alcoxicarbonilo” se refiere a C(–O)OR en el que R es un grupo alquilo definido anteriormente.
- 10 El término “amino” se refiere a –NH₂ y el término “alquilamino” se refiere a –NR₂ en el que por lo menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno. El término “acilamino” se refiere a RC(–O)N en el que R es alquilo o arilo.
- El término “nitro” se refiere a –NO₂.
- El término “trifluorometilo” se refiere a –CF₃.
- El término “trifluorometoxi” se refiere a –OCF₃.
- 15 El término “ciano” se refiere a –CN.
- El término “hidroxi” se refiere a –OH.
- En cualquiera de los grupos anteriores que contienen uno o más sustituyentes, se debe entender, por supuesto, que dichos grupos no contienen sustitución ni tipo de sustitución que sea impracticable estéricamente y/o no factible sintéticamente. Además, los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surjan de la sustitución de estos compuestos.
- 20 En la presente memoria, “aldehído” se refiere al grupo funcional –C(–O)H o a cualquier compuesto que incluya dicho grupo.
- En la presente memoria, el término “radical nitroxilo” se refiere al grupo funcional (N–O) y a compuestos que incluyan dicho grupo.
- 25 Lo más preferiblemente, el activador del catalizador de fórmula 5 es:
- 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), que tiene el número de registro CAS 2564-83-2,
- 4-(2-cloroacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre,
- 4-(2-bromoacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre. El número de registro CAS es.24567-97-3,
- 30 4-(2-yodoacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo o 4-(2-yodoacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre. El número de registro CAS es 25713-24-0.
- 4-ciano-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxi. El número de registro CAS es 38078-71-6,
- 4-maleimido-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre. El número de registro CAS es 15178-63-9,
- 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre. El número de registro CAS es 95407-69-5,
- 4-oxo-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre. El número de registro CAS es 2896-70-0,
- 35 2,2,6,6-tetrametil-1-piperiniloxi. Radical libre sobre gel de sílice,
- 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidiloxi, radical libre. El número de registro CAS es 14691-88-4-,
- 4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo,
- 4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi. El número de registro CAS es 37149-18-1,
- 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo. El número de registro CAS es 14691-89-5,
- 40 4-(2-cloroacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo. El número de registro CAS es 36775-23-2,
- 4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, TEMPO unido a un polímero. “TEMPO unido a un polímero” se refiere a que tiene un tamaño de partículas de malla 100-200, carga 1,0 mmol/g, 1% reticulado con divinilbenceno, y que es un compuesto de fórmula



en la que la línea ondulada incluye enlaces de las unidades monoméricas de poliestireno a unidades monoméricas adyacentes.

- 5 La oxidación del aldehído betulínico a ácido betulínico se puede realizar por cualquier método conocido en la bibliografía. El sistema oxidante en la oxidación de aldehído betulínico a ácido betulínico debe oxidar selectivamente el aldehído al correspondiente ácido carboxílico.

10 Hay muchas alternativas posibles a usar como sistemas oxidantes en la oxidación de aldehído betulínico a ácido betulínico. Dichos sistemas comprenden agente(s) oxidante(s) apropiado(s), posible(s) compuesto(s) tampón y posible(s) agente(s) auxiliar(es).

15 Ejemplos de agentes oxidantes adecuados son, pero sin carácter limitativo, oxígeno molecular (O_2), hipoclorito sódico ($NaOCl$), clorito sódico ($NaClO_2$), clorito potásico ($KClO_2$), hipoclorito potásico ($KOCl$), peróxidos como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), reactivos de yodo hipervalente [por ejemplo, ácido 2-yodobenzoico (IBX) y ácido 2-yodoxibencenosulfónico (IBS)], oxone, ($2KHSO_5$, $KHSO_4$ y K_2SO_4) y ftalimidas como N-hidroxiftalimida y mezclas de estos compuestos. Para otros posibles agentes oxidantes, véase la bibliografía de este campo.

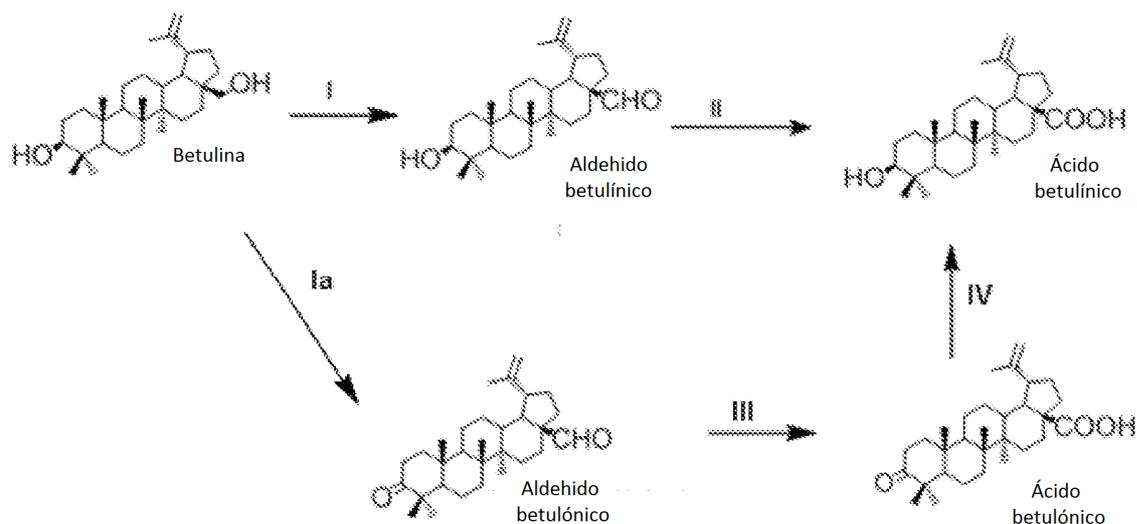
En combinación con los agentes oxidantes antes mencionados, en el sistema oxidante frecuentemente es útil usar un tampón adecuado. Ejemplos de estos tampones son dihidrogenofosfato potásico (KH_2PO_4) y dihidrogenofosfato sódico (NaH_2PO_4). Los intervalos de pH para los tampones antes mencionados son: pH 5,8-8 para el KH_2PO_4 y pH 6-7,5 para el NaH_2PO_4 . Para otros posibles tampones, véase la bibliografía de este campo.

20 Los agentes auxiliares pueden ser agentes preventivos de la oxidación, que evitan oxidación no deseable de betulina o de sus derivados. Los agentes preventivos de la oxidación son bien conocidos en este campo y usualmente son compuestos que se oxidan reversiblemente. Ejemplos de agentes preventivos de la oxidación son 2-metil-2-buteno y terc-butanol. Los agentes auxiliares también pueden ser agentes limpiadores (rutenio), como QuadraPures, éster mercaptofenilaminobut-2-enoato. Para otros posibles agentes auxiliares, véase la bibliografía de este campo.

La oxidación del aldehído betulínico a ácido betulínico se puede realizar, por ejemplo, con un sistema oxidante que comprenda $NaOCl_2$, NaH_2PO_4 y 2-metilbuteno. Otro ejemplo de sistema oxidante adecuado se describe en el documento US 2009/0076290 A1, en el que el aldehído betulínico se oxida a ácido betulínico con un sistema oxidante que comprende $NaClO_2$, KH_2PO_4 y 2-metil-2-buteno.

30 Una ruta alternativa para la síntesis de ácido betulínico descrita aquí con fines comparativos se representa en el siguiente esquema 4. La ruta alternativa de síntesis sigue las etapas Ia-III-IV. La oxidación de betulina a aldehído betulínico (reacción Ia) se realiza de acuerdo con la presente invención. En la reacción Ia, el catalizador basado en rutenio es TPAP y el oxidante es NMO. El aldehído betulínico se oxida a ácido betulínico (reacción III), por ejemplo, con un sistema oxidante que comprende $NaOCl_2$, KH_2PO_4 y 2-metilbuteno. El ácido betulínico se reduce a ácido betulínico (reacción IV), por ejemplo, con borohidruro sódico ($NaBH_4$). Las reacciones III y IV se pueden realizar por cualquier método conocido en la bibliografía.

35



Esquema 4- Ruta alternativa para la síntesis de ácido betulínico

De acuerdo con otra realización de la presente invención, la betulina se oxida primero a aldehído betulínico con aire y un catalizador basado en rutenio y el aldehído betulínico obtenido se oxida más, sin purificarlo, a ácido betulínico usando un agente oxidante adicional. En la práctica, la oxidación catalítica de la betulina y la oxidación del aldehído betulínico al correspondiente ácido se producen simultáneamente, en una vasija (en el mismo recipiente).

Como se ha mencionado anteriormente, el denominado "método de oxidación en un recipiente" comprende las siguientes etapas de proceso:

- (a) oxidación de betulina a aldehído betulínico con un oxidante y un catalizador basado en rutenio,
- (b) oxidación del citado aldehído betulínico a ácido betulínico con un sistema oxidante.

En la etapa (a), la oxidación catalítica de la betulina se realiza con un catalizador basado en rutenio en presencia de oxígeno molecular. La reacción de oxidación catalítica de la betulina a aldehído betulínico en la etapa (a) y la oxidación del aldehído betulínico a ácido betulínico (etapa b) se realizan simultáneamente en el mismo reactor.

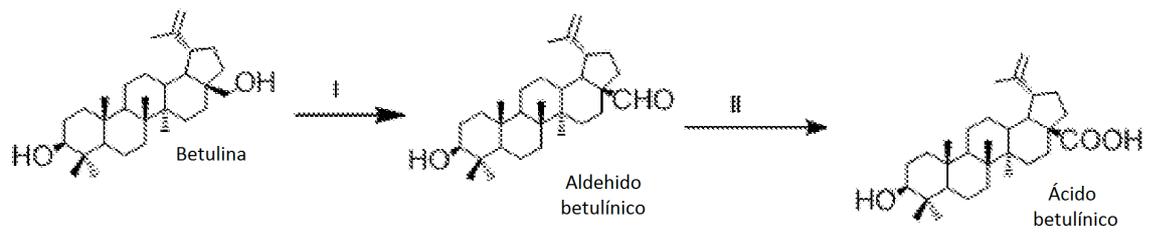
Como en este "método de oxidación en un recipiente" el aldehído betulínico obtenido no se aísla sino que se usa tal cual, este método tiene la ventaja de ser un método eficaz y económico para la preparación de ácido betulínico a partir de betulina. Esta realización del método de la presente invención puede ser adecuada para una conversión a gran escala de betulina a ácido betulínico o a ácido betulínico.

Ni los métodos generales antes mencionados (rutas de reacción I y II y Ia, III y IV) para la síntesis del ácido betulínico ni el "método en un recipiente" antes mencionado necesitan proteger grupos funcionales de la betulina con grupos protectores. Por lo tanto, no es necesario separar grupos protectores. Así, se reducen las etapas de reacción.

Opcionalmente, el catalizador basado en rutenio puede estar soportado por cualquier soporte convencional de catalizador, como zeolita, alúmina, carbono, etc.

Ejemplos

En el esquema 5 se representa la oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico y la oxidación adicional a ácido betulínico de acuerdo con la presente invención. La reacción I se realiza en presencia de un oxidante y un catalizador basado en rutenio. Opcionalmente, en la oxidación de betulina a aldehído betulínico puede estar presente un activador del catalizador. La oxidación de aldehído betulínico a ácido betulínico (reacción II) se puede realizar por cualquier método conocido en la bibliografía.



Esquema 5. Oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico y oxidación adicional a ácido betulínico

En la tabla 1 se presentan resultados de la oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico de acuerdo con la presente invención (reacción I).

5

Tabla 1
Oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico de acuerdo con la presente invención (reacción I)

Ejemplo	Betulina (mg)	Disolvente (ml)	Catalizador (mg)	Cocatalizador opcional (mg)	Temp. (°C)	Presión (bares)	Oxidante	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Aldehído betulínico (%)	Aldehído betilínico (%)	Otros (%)
1.1	220	Tolueno 40 ml	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ 20 mg	TEMPO 10 mg	105	1	Balón O ₂	27	17	—	15	2
1.2	510	Tolueno 50 ml	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ 41 mg	TEMPO 22 mg	100	4	Flujo de aire 20 ml/min	14	55	2	52	2
1.3	501	Tolueno 50 ml	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ 40 mg	TEMPO 20 mg	100	8	Flujo de aire 20 ml/min	14	54	2	50	2
1.4	503	Tolueno 50 ml	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ 41 mg	TEMPO 41 mg	100	8	Flujo de aire 20 ml/min	14	64	2	59	2
1.5	504	Tolueno 50 ml	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ 81 mg	TEMPO 40 mg	100	8	Flujo de aire 20 ml/min	14	74	3	69	2
1.6	1.500	Tolueno 90 ml	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ 480 mg	TEMPO 240 mg	100	8	Flujo de aire 20 ml/min	7	99	1	80	18
1.7	503	Tolueno 50 ml	TPAP 39 mg	—	110	1	Flujo de aire 50 ml/min	7	59	14	38	8
1.8	501	1,2-dicloroetano 50 ml	TPAP 40 mg	—	80	1	Flujo de aire 50 ml/min	7	43	2	37	4

Ejemplo	Betulina (mg)	Disolvente (ml)	Catalizador (mg)	Cocatalizador opcional (mg)	Temp. (°C)	Presión (bares)	Oxidante	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Aldehído betifínico (%)	Aldehído betulónico (%)	Otros (%)
1.9	500	Tolueno 50 ml	TPAP 40 mg	—	110	1	Flujo de aire 50 ml/min	7	48	30	10	8
1.10	221	DCM 15 ml	TPAP 18 mg	—	22	1	Balón O ₂	3	90	60	25	5
3.10 *	221	DCM 15 ml	TPAP 17 mg	—	22	1	NMO 204 mg = 3 eq	2,5	>95	—	95	<1

(*) Reacción Ia

Reacción I

Ejemplo 1.1

Aldehído betulínico

- 5 Se agitó bajo atmósfera de O₂ a 105°C durante 24 horas betulina (221 mg; 0,50 mmol), RuCl₂(PPh₃)₃ (20,2 mg; 0,021 mmol) y TEMPO (9,8 mg; 0,06272 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de óxido de aluminio, que se lavó con tolueno (150 ml) y diclorometano (2x200 ml). Se evaporó el disolvente y se secó el residuo en una estufa al vacío, dando 207 mg de producto bruto de aldehído betulínico. Análisis de pureza por cromatografía de gases: betulina 83%, aldehído betulínico 15%, otros 2%.

Ejemplo 1.5

10 Aldehído betulínico

Se agitó durante 14 horas a 100°C en aire a una presión de 8 atm betulina (500 mg; 1,1 mmol), RuCl₂(PPh₃)₃ (80 mg; 0,08 mmol) y TEMPO (40 mg; 0,26 mmol) en tolueno (50 ml) con un caudal de aire de 20 ml/min, dando aldehído betulínico como producto principal. Análisis de pureza por cromatografía de gases: betulina 26%, aldehído betulínico 69%, aldehído betulónico 3%, otros 2%.

15 Ejemplo 1.10

Aldehído betulínico

- 20 Se agitó bajo atmósfera de O₂ durante 30 minutos betulina (221 mg; 0,50 mmol), tamices moleculares de 4Å (504 mg) en diclorometano (15 ml). Se añadió TPAP (18,1 mg; 0,052 mmol) y se agitó la mezcla de reacción bajo atmósfera de O₂ durante 160 minutos a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de gel de sílice, que se lavó con EtOAc (180 ml). Se evaporó el disolvente y se secó el residuo en una estufa al vacío dando 235 mg de producto bruto de aldehído betulínico. Análisis de pureza por cromatografía de gases: betulina 10%, aldehído betulínico 60%, aldehído betulónico 25%, otros 5%.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): 0,76 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

- 25 En la tabla 2 se presentan resultados de la oxidación de aldehído betulínico a ácido betulínico (reacción II).

Tabla 2. Resultados de la oxidación de aldehído betulínico a ácido betulínico (reacción II)

Ejemplo	Aldehído betulínico (mg)	Sistema oxidante	Rendimiento de ácido betulínico (%)
2.1	1.000	22 mg de NHPI (N-hidroxifalimida) + aire	48
2.3	1.000	800 mg de NaOCl ₂ + NaH ₂ PO ₄ + 2-metilbuteno	68
2.4	1.000	1.700 mg de NaOCl ₂ + NaH ₂ PO ₄ + 2-metilbuteno	76
2.5	650	1.800 mg de NaClO ₂ + 2 ml de H ₂ O ₂ (del 30%) + NaH ₂ PO ₄	10
2.6	650	2.700 mg de NaClO ₂ + NaH ₂ PO ₄ + 2-metilbuteno	22

Reacción II

Ejemplo 2.1

Ácido betulínico

5 Se agitó anhídrido betulínico (1,00 g; 2,3 mmol) y NHPI (22 mg) en tolueno, durante 2,5 horas a 3°C, con un caudal de aire de 100 ml/min, dando ácido betulínico como producto principal (rendimiento 48%).

Ejemplo 2.3

Ácido betulínico

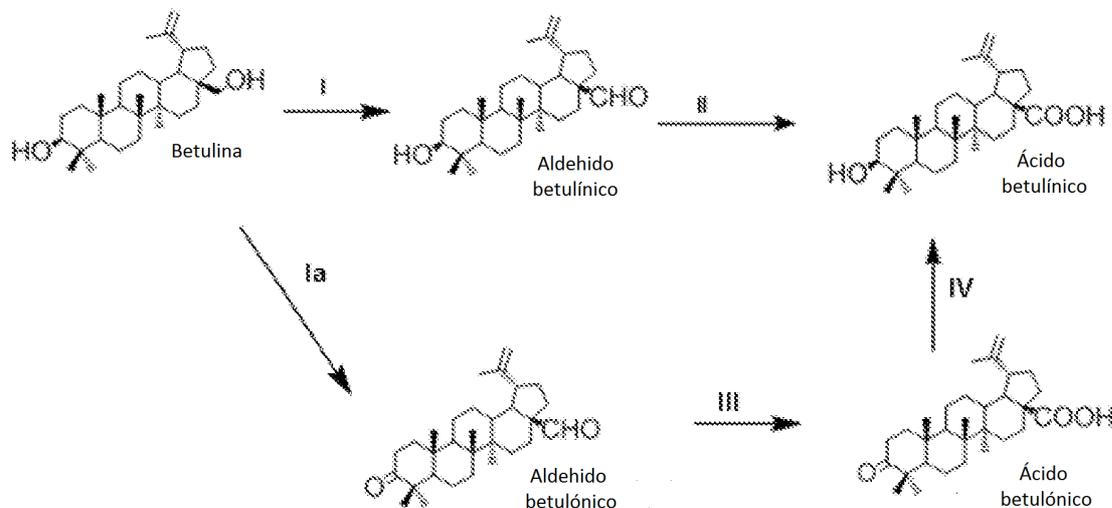
10 Se agitó aldehído betulínico (1,00 g; 2,3 mmol), NaOCl₂ (0,8 g), NaH₂PO₄ (15 ml; 0,5M), 2-metilbuteno (3 ml) y cloruro de dioctildecilamonio (90 mg) en tolueno (30 ml) durante 20 horas a 21°C, dando ácido betulínico como producto principal (rendimiento 68%).

Ejemplo 2,4 (comparativo)

Ácido betulínico

15 Se agitó aldehído betulínico (1,00 g; 2,3 mmol), NaOCl₂ (1,7 g) + NaH₂PO₄ (20 ml; 0,8M) + 2-metilbuteno (3 ml) + terc-butanol (17 ml) en tolueno (30 ml) durante 22 horas a 21°C, dando ácido betulínico como producto principal (rendimiento 76%).

20 En el esquema 6 se representa la oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico con oxidación adicional a ácido betulínico. El ácido betulínico se reduce a ácido betulínico. La reacción se realiza en presencia de TPAP (catalizador basado en rutenio) y NMO (oxidante), de acuerdo con la presente invención. La oxidación de aldehído betulínico a ácido betulínico (reacción III) y la reducción de ácido betulínico a ácido betulínico (reacción IV) se pueden realizar por cualquier método conocido en la bibliografía.



Esquema 6. Oxidación catalítica de betulina a aldehído betulínico con oxidación adicional a ácido betulínico y reducción final a ácido betulínico

25 Reacción Ia

Ejemplo 3.10 (comparativo)

Aldehído betulínico

30 Se agitó, bajo una atmósfera de argón durante 30 minutos, betulina (221 mg; 0,50 mmol), tamices moleculares de 4Å (508 mg) y NMO (204 mg; 1,51 mmol) en diclorometano seco (15 ml). Se añadió TPAP (17,4 mg; 0,050 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 120 minutos más. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, que se lavó con EtOAc (180 ml). Se evaporó el disolvente y se secó el residuo en una estufa al vacío, dando aldehído betulínico como producto principal (218 mg). Análisis de pureza por cromatografía de gases: betulina 4%, aldehído betulínico 95%, otros 1%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 9,65, 4,74, 4,59, 2,85.

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃): 218,04, 206,51, 149,61, 110,18, 66,46, 54,96, 49,77, 47,90, 47,43, 42,56, 40,72, 39,58, 38,70, 36,84, 34,08, 33,57, 33,12, 29,08, 28,75, 26,78, 25,48, 21,23, 20,98, 19,59, 18,96, 15,93, 15,68, 14,14.

Reacción III

5 Ácido betulínico

Se agitó, durante 22 horas a 21°C, aldehído betulínico (1,00 g; 2,3 mmol), NaOCl₂ (1,7 g) + NaH₂PO₄ (20 ml; 0,8M) + 2-metilbuteno (3 ml) + terc-butanol (17 ml) en tolueno (30 ml), dando ácido betulínico como producto principal (rendimiento 76%).

Reacción IV

10 Ácido betulínico

Se añadió NaBH₄ (1,2 g) a una solución de ácido betulínico (13 g; 2,3 mmol), agua (130 ml), NaOH del 5% (26 ml) y 2-propanol (120 ml) y se agitó durante 3 horas. Se añadió disolución HCl (130 ml, 10%) y el precipitado se filtró, se lavó con agua (4x50 ml) y se secó en una estufa al vacío, dando 12,24 g de ácido betulínico (rendimiento 94%).

El "método de oxidación en un recipiente"

15 Ejemplo 1.6

Aldehído betulínico

Se cargó un reactor de 150 ml con betulina (1,5 g), RuCl₂PPh₃ (0,48 g), TEMPO (0,24 g) y tolueno (90 ml). Se presurizó el reactor a 8 bares y se ajustó el caudal de aire en 20 ml/min. Se inició el calentamiento (temperatura fijada en 100°C) y la agitación (300 rpm) y se continuó durante 7 horas, dando aldehído betulínico como producto principal. Análisis de pureza por cromatografía de gases: 1% de betulina, 80% de aldehído betulínico y 19% de otros. El filtrado obtenido (que incluía 80% de aldehído betulínico) se usó posteriormente, sin purificarlo, en la siguiente etapa de reacción en un recipiente.

Ejemplo 2.5

Ácido betulínico

En un matraz de 100 ml se filtró 30 ml del filtrado del ejemplo 1.6 (que incluía 0,65 g de aldehído betulínico de una pureza del 80%). Se añadió al matraz 0,1 g de NaH₂PO₄ en 5 ml de agua y 0,5 de H₂O₂ del 30%. Se agitó la mezcla de reacción (300 rpm) en un baño de agua-hielo y se añadió gota a gota, durante 30 minutos, 0,6 g de NaO₂Cl en 10 ml de agua y se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas. Se añadió al matraz, en dos porciones, 0,6 g adicionales de NaH₂PO₄ en 10 ml de agua, 1,5 ml de H₂O₂ del 30% y 1,2 g de NaO₂Cl en 20 ml de agua, 5 y 17 horas después del inicio de la reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas más y se tomó una muestra para cromatografía de gases. La cromatografía de gases mostró que había 32% de aldehído betulínico, 10% de ácido betulínico, 34% de componente desconocido 1 y 11% de componente desconocido 2.

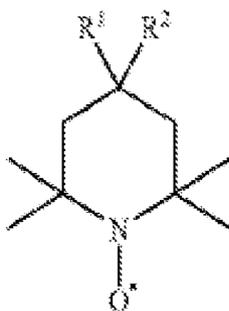
Ejemplo 2.6

Ácido betulínico

En un matraz de 100 ml se filtró 30 ml del filtrado del ejemplo 1.6 (que incluía 0,65 g de aldehído betulínico de una pureza del 80%). Se añadió al matraz 8,5 ml de t-BuOH y 5 ml de 2-metil-2-buteno y 1,3 g de NaH₂PO₄ en 15 ml de agua. Se añadió al matraz gota a gota, durante 30 minutos, 0,9 g de NaClO₂ en 10 ml de agua y se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas. Se añadió al matraz, en dos porciones, 1,8 g adicionales de NaClO₂ en 20 ml de agua, 2,6 g de NaH₂PO₄ en 30 ml de agua y 4 ml de 2-metil-2-buteno, 5 y 17 horas después del inicio de la reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas más y se tomó una muestra para cromatografía de gases. La cromatografía de gases mostró que había 54% de aldehído betulínico, 22% de ácido betulínico, 5% de componente desconocido 3 y 8% de componente desconocido 4.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para la preparación de ácido betulínico a partir de betulina, caracterizado porque el citado método comprende oxidar betulina a aldehído betulínico con un proceso de oxidación catalizado por un catalizador basado en rutenio (II) o rutenio (VII) en presencia de un oxidante, siendo el oxidante dióxígeno procedente de oxígeno atmosférico, y oxidar el aldehído betulínico a ácido betulínico.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador basado en rutenio (II) o rutenio (VII) es diclorotris(trifenilfosfina)rutenio (II) $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ o per-rutenato de tetra-n-propilamonio (TPAP).
- 10 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la cantidad del catalizador basado en rutenio (II) o rutenio (VII) es aproximadamente 1 a aproximadamente 30 por ciento en moles con respecto a la betulina.
- 15 4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la oxidación de betulina a aldehído betulínico se realiza en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, hidrocarburos alifáticos ramificados o no ramificados, éteres, hidrocarburos alifáticos halogenados, disolventes fluorados, ésteres, cetonas, H_2O y mezclas de estos disolventes.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente es CH_2Cl_2 , DMF, THF, DMSO, perfluoroalcano, tolueno, xileno o mezclas de estos disolventes.
6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la temperatura durante la oxidación de betulina es de aproximadamente 0 a aproximadamente $150^{\circ}C$.
- 20 7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la oxidación de betulina a aldehído betulínico se realiza bajo una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 bares, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 bares.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la disolución de oxígeno en el sistema disolvente durante el proceso de oxidación se facilita agitando.
- 25 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la oxidación de betulina a aldehído betulínico se realiza en presencia de un activador del catalizador.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el activador del catalizador se representa por la fórmula (5)



- 30 5
- en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanolilo, alcocarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltío, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, ciano, carboxilo, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfínilo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoílo, carbamato, isocianato, sulfamoílo, sulfinamoílo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y o $COOR^x$, en los que cada uno de R^x y R^y es independientemente H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo, en los que cualquier grupo alquilo está sustituido opcionalmente en el carbono con ceto ($=O$), en los que cualquier grupo alquilo está interrumpido opcionalmente con uno o más oxo no peróxido ($-O-$), tio ($-S-$), imino ($-N(H)-$), metilendioxo ($-OCH_2O-$), carbonilo ($-C(=O)-$), carboxi ($-C(=O)O-$), carbonildioxo ($-OC(=O)O-$), carboxilato ($-OC(=O)-$), imina ($C=NH$), sulfínilo (SO), sulfonilo (SO_2) o $[SiO]_x$ en el que x es aproximadamente 1-10.000; o R^1 y R^2 juntos son tioxo ($=S$) o ceto ($=O$).
- 35
- 40

- 5 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxilo, heterociclo, amino, alquilamino, ciano, carboxilo, en el que cualquier grupo alquilo está sustituido opcionalmente en el carbono con ceto (=O), en el que cualquier grupo alquilo está interrumpido opcionalmente con uno o más iminos (-N(H)-), carbonilos (-C(=O)-) o [SiO]_x en el que x es aproximadamente 1-10.000, o R¹ y R² juntos son ceto (=O).
12. El método de acuerdo con las reivindicaciones 10-11, caracterizado porque el compuesto de fórmula (5) es 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO).