

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 343**

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/IB2012/054640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13038316**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12831305 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2755989**

54 Título: **Método para preparar ácido betulínico**

30 Prioridad:

12.09.2011 SE 1150820

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

10.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WICKHOLM, NIKO;
ALAKURTTI, SAMI;
YLI-KAUHALUOMA, JARI y
KOSKIMIES, SALME**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 667 343 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

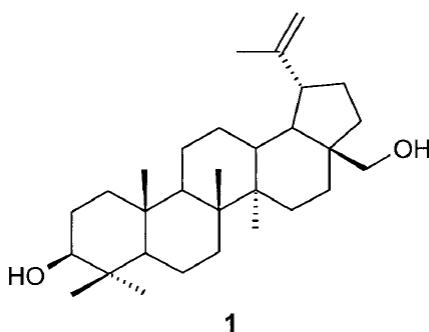
Método para preparar ácido betulínico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar ácido betulínico a partir de betulina.

5 Estado de la técnica

La betulina que tiene la estructura 1 mostrada a continuación es un alcohol terpénico pentacíclico natural de la familia del lupano, también conocido como betulinol y lup-20(29)-en-3 β ,28-diol. La Betulina se encuentra en la corteza de algunas especies de árboles particularmente en la corteza del abedul (*Betula* sp). La corteza en el mejor de los casos equivale a un 40% del peso seco de la corteza exterior del abedul. Además de betulina, también se obtienen cantidades menores de derivados de betulina a partir de la corteza del árbol. Existen métodos conocidos basados principalmente en la extracción para el aislamiento de betulina a partir del material de la corteza.

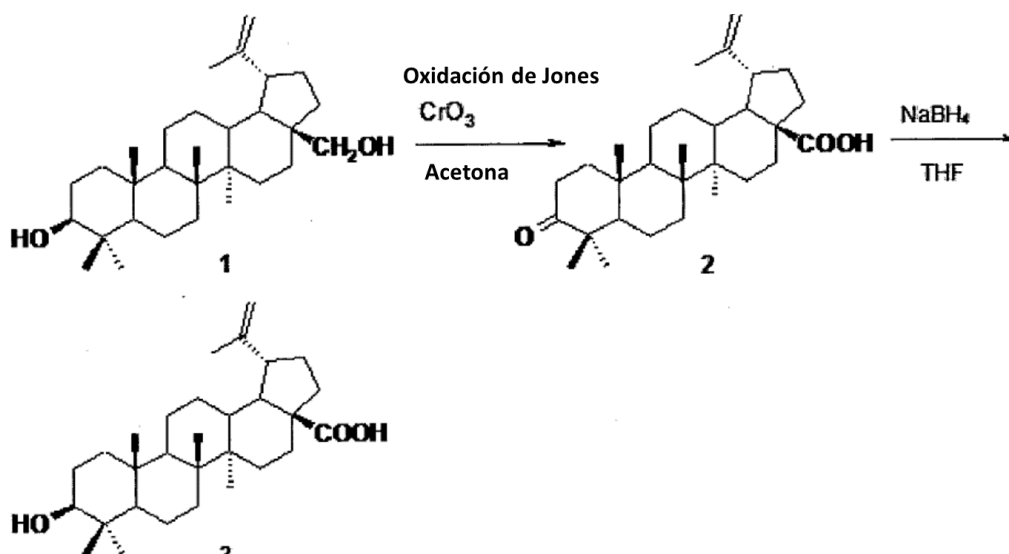


En algunas aplicaciones, la escasa solubilidad de la betulina causa problemas con respecto a su uso y formulación, y en consecuencia, la betulina se convierte en sus derivados para mejorar la solubilidad, así como la bioactividad. En la producción de dichos derivados, se utilizan típicamente las reactividades de los grupos funcionales de la betulina, es decir, grupos primarios y secundarios y el doble enlace. Especialmente el ácido betulínico y el ácido betulónico parecen poseer altas bioactividades en varias aplicaciones.

La conveniencia de la betulina y los derivados de la misma para aplicaciones cosméticas y médicas y para aplicaciones químicas industriales es conocida hasta cierto punto. El uso de ácido betulínico en aplicaciones cosméticas tales como promotores del crecimiento y como componentes en cremas para la piel se conocen a partir del Documento de Patente WO 00/03749. La solicitud de Patente WO 01/74327 describe el uso de ácido betulínico en cremas solares para la prevención de los efectos perjudiciales de la luz ultravioleta. La solicitud de Patente WO 2007/141389 describe el uso de ácido betulónico en varias aplicaciones cosméticas. La solicitud de Patente WO 2007/141383 describe el uso de ácido betulínico y betulónico como agente antialimentario para el control de plagas.

En D1 Tett-Lett, Vol 47, pp- 8769 - 8770 (2006), D2 Chem. Abs. ND:2009:1009823 (&DALIAN GONGYE DAXUE XUEBAO, 28 (4), 244 – 248, 2009) y D3 Tetrahedron Vol 64, pp. 9225 – 9229 (2008) se describen métodos en donde la betulina se oxida a ácido betulínico utilizando TEMPO (D1-D3) o 4-acetamido-TEMPO (D2-D3) como un catalizador. Estos documentos describen los siguientes oxidantes utilizados en combinación con los catalizadores anteriormente mencionados: NaCl₂O/NaClO (D1 y D3) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (DBDMH-D2).

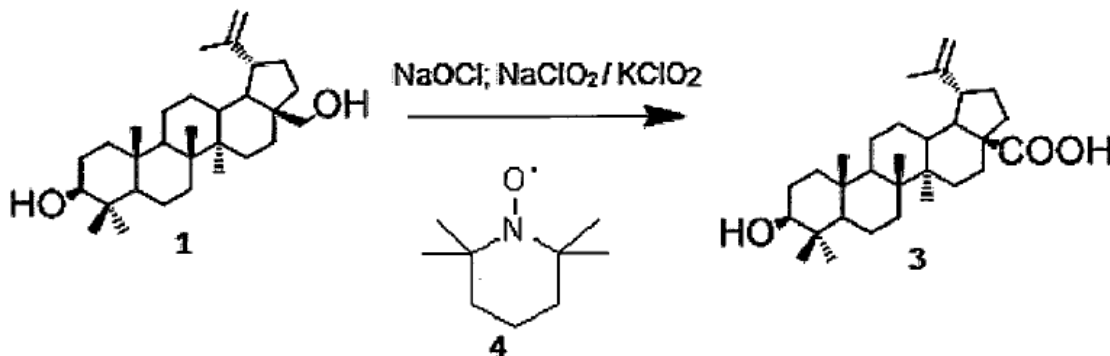
El ácido betulínico que tiene la estructura 3 mostrada en el Esquema 1 siguiente se puede aislar por ejemplo, de la corteza del abedul (*Betula* sp.) o corcho del alcornoque (*Quercus suber* L.) por extracción, y además se puede producir por varios métodos basados principalmente en la oxidación directa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



Esquema 1. Oxidación de la betulina de acuerdo con el Documento de Patente US 5.804.575.

El problema con el método anteriormente mencionado es que el catalizador de óxido de cromo (VI) es carcinogénico y la reacción acumula grandes cantidades de residuos.

- 5 Un proceso alternativo para la producción de ácido betulínico se describe en el Documento de Patente US 2009/0076290 A1. El proceso que se muestra a continuación en el esquema 2 incluye poner en contacto la betulina con una composición que incluye: hipoclorito de sodio (NaOCl); clorito de sodio (NaClO₂), clorito de potasio (KClO₂), o una combinación de los mismos; y un compuesto de fórmula 4, durante un periodo de tiempo eficaz para proporcionar ácido betulínico.



10

Esquema 2. Oxidación catalítica de la betulina de acuerdo con el Documento de Patente US 2009/0076290.

La desventaja del método anterior es que se necesitan al menos dos oxidantes diferentes.

- 15 Otro proceso alternativo para la producción de ácido betulínico se describe en el Documento de Patente US 5.804.575, que comprende una etapa de oxidación donde el 3-beta-hidroxilo de la betulina se protege mediante acetilación. Se evita así la isomerización y oxidación del grupo hidroxilo secundario de la betulina.

Los objetivos de la invención

Un objetivo de la presente invención es desarrollar un método catalítico benigno para el medio ambiente para la oxidación de la betulina a ácido betulínico.

- 20 Otro objetivo de la presente invención es desarrollar un proceso de oxidación para la oxidación de betulina a ácido betulínico con un buen rendimiento y una conversión eficaz en condiciones suaves.

Además, otro objetivo de la invención es desarrollar un proceso de oxidación de la betulina a ácido betulínico en una sola etapa.

Descripción

Los objetivos anteriormente mencionados se pueden lograr mediante el método de acuerdo con la reivindicación 1.

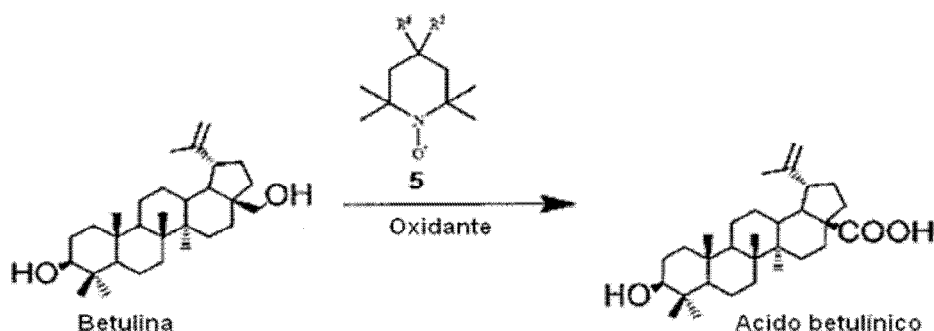
5 Cuando se intentan resolver problemas relacionados con la técnica anterior, los inventores han descubierto que a diferencia de los métodos existentes, la presente invención introduce un método para oxidar la betulina a ácido betulínico en un método catalítico benigno para el medio ambiente en condiciones suaves con un buen rendimiento y una conversión eficaz en una sola etapa. Además el catalizador y el oxidante de la presente invención están fácilmente disponibles y son relativamente rentables.

La invención se basa en la idea de que la betulina se oxida a ácido betulínico en una sola etapa con un catalizador que es respetuoso con el medio ambiente, en comparación con, por ejemplo, el óxido de cromo (VI), en presencia de un reactivo de yodo (I) hipervalente como oxidante.

10 El método de acuerdo con la presente invención se refiere más precisamente a un método de acuerdo con la reivindicación 1. En este método el ácido betulínico se prepara a partir de betulina por oxidación de la betulina con un catalizador en presencia de un reactivo de yodo hipervalente.

15 La presente invención proporciona también un proceso de oxidación para la oxidación de la betulina a ácido betulínico con un buen rendimiento y una conversión eficaz en condiciones suaves. El método de la presente invención se realiza en una sola etapa. Los grupos funcionales de la betulina no necesitan protegerse con grupos protectores, y por lo tanto no es necesaria la ruptura de los grupos protectores. Así, se reduce el número de etapas de reacción.

La oxidación catalítica de la betulina a ácido betulínico de acuerdo con la presente invención procede de acuerdo con el Esquema 3.



20 Esquema 3. Oxidación catalítica de la betulina a ácido betulínico de acuerdo con la presente invención.

El método reivindicado se refiere a la preparación de ácido betulínico a partir de betulina caracterizado por que el método comprende la oxidación de la betulina a ácido betulínico en presencia de un reactivo de yodo hipervalente con un catalizador seleccionado del grupo que consiste en

- 25 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO);
 4-(2-cloroacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 4-(2-bromoacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 4-(2-iodoacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil;
 4-(2-iodoacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
- 30 4-ciano-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxi;
 4-maleimido-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 4-oxo-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre sobre gel de sílice;
- 35 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi, radical libre;
 4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;

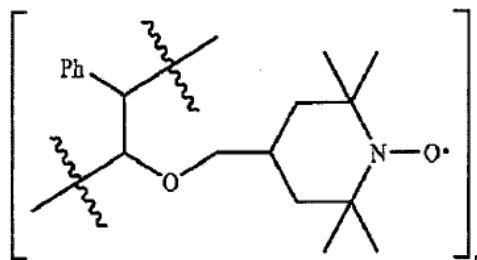
4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi, radical libre;

4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;

4-(2-cloroacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;

4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil;

- 5 TEMPO unido al polímero se refiere al que tiene un tamaño de partícula de 100-200 mesh, carga: 1,0 mmol/g, 1% de reticulación con divinilbenceno; que es un compuesto de fórmula



en donde las líneas onduladas indican los enlaces de las unidades monoméricas de poliestireno a las unidades monoméricas adyacentes.

- 10 El catalizador es lo más preferible

2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO), que tiene el número de Registro CAS de 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;

- 15 4-(2-iodoacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil o 4-(2-iodoacetamido)-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;

- 20 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre sobre gel de sílice;

4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi, radical libre. El número de Registro CAS es 14691-88-4;

4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;

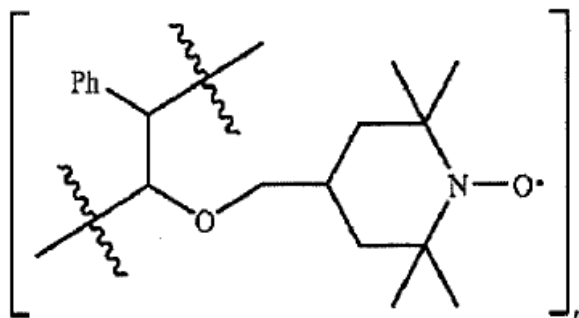
4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi, radical libre. El número de Registro CAS es 37149-18-1;

4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil. El número de Registro CAS es 14691-89-5;

- 25 4-(2-cloroacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil. El número de Registro CAS es 36775-23-2;

4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil;

TEMPO unido a un polímero. "TEMPO unido a un polímero" se refiere al que tiene un tamaño de partícula de 100-200 mesh, carga: 1,0 mmol/g; 1% de reticulación con divinilbenceno; que es un compuesto de fórmula



en donde las líneas onduladas indican los enlaces de las unidades monoméricas de poliestireno a las unidades monoméricas adyacentes.

5 El oxidante, el reactivo de yodo hipervalente se selecciona del grupo que consiste en compuestos de yodo (V) y yodo (III) seleccionados del grupo que consiste en

Ácido 2-iodoxibenzoico (IBX);

Periodinano de Dess-Martin;

Ácido 2-iodoxibencenosulfónico (IBS);

Bis(*tert*-butilcarboniloxi)iodobenceno;

10 [Bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno;

[Bis(trifluoroacetoxi)iodo]pentafluorobenceno;

Diacetoxi-iodobenceno (DIB).

El número romano en el paréntesis se refiere al número de oxidación del yodo.

Compuestos de yodo (V) adecuados son

15 Acido 2-iodoxibenzoico (IBX), Número CAS: 61717-82-6;

Periodinano de Dess-Martin, Número CAS: 87413-09-0;

2-iodoxibencenosulfónico (IBS), generado *in situ* a partir de ácido 2-iodosobenzoico (IBA), Número CAS: 304-91-6 en presencia de Oxone® (2KHSO₅, KHSO₄, K₂SO₄) como co-oxidante.

Ejemplos de compuestos de yodo (II) adecuados son

20 Bis(*tert*-butilcarboniloxi)iodobenceno, Número CAS: 57357-20-7;

[Bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno, Número CAS: 2712-78-9;

[Bis(trifluoroacetoxi)iodo]pentafluorobenceno, Número CAS: 14353-88-9;

Diacetoxi-iodobenceno (DIB; Número de Registro CAS 3240-34-4).

25 La oxidación de la betulina a ácido betulínico se puede llevar a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes. Se pueden elegir y aplicar muchos disolventes orgánicos comunes o combinaciones de disolventes. El disolvente se selecciona para que la betulina sea soluble en él. En una realización preferible el disolvente es un disolvente inerte, es decir, no reacciona con la betulina o los reactivos. Ejemplos de dichos disolventes inertes son hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos alifáticos halogenados, disolventes fluorados y mezclas de los mismos. Preferiblemente el disolvente es diclorometano (CH₂Cl₂), dimetilformamida (DMF), tetrahydrofurano (THF),
30 dimetilsulfóxido (DMSO), perfluoroalcano, tolueno, xileno o mezclas de los mismos.

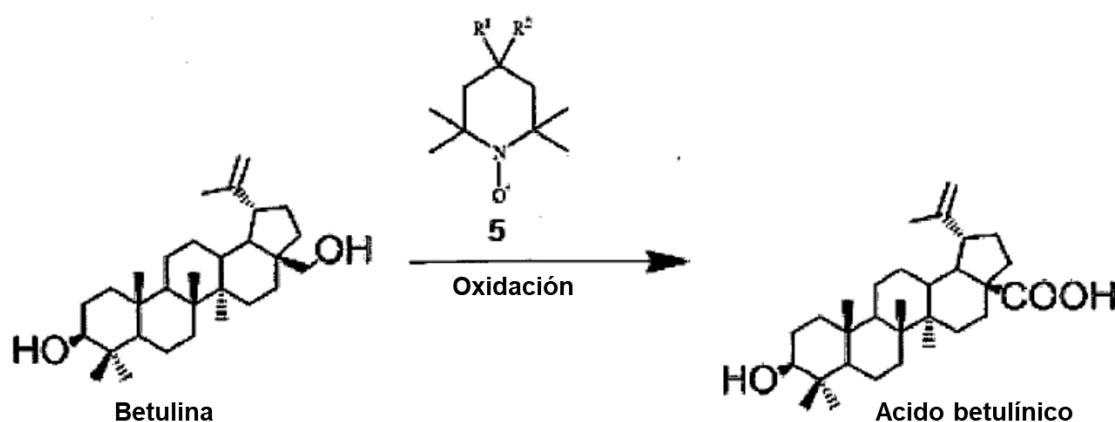
Controlando la temperatura del proceso de oxidación de la betulina, el tiempo de reacción, la conversión y las reacciones secundarias se pueden afectar. A muy bajas temperaturas la conversión es escasa y los tiempos de reacción son largos. A altas temperaturas el proceso de oxidación es difícil de controlar y tienen lugar más reacciones secundarias. La temperatura durante la oxidación de la betulina de acuerdo con la presente invención
35 puede ser de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 30°C.

Opcionalmente se puede aplicar presión a la oxidación de la betulina a ácido betulínico. Al aplicar presión la oxidación ocurre más rápida y la conversión es mayor. La oxidación de betulina a ácido betulínico se puede realizar desde aproximadamente presión atmosférica hasta aproximadamente 10 bars. La presión durante la oxidación de la betulina a ácido betulínico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 bars.

- 5 En el método de la presente invención el proceso de oxidación se puede afectar variando las cantidades del catalizador y el oxidante. La cantidad del catalizador de fórmula 5 en la reacción de oxidación puede ser desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 por ciento en moles, con relación a la betulina, preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 por ciento en moles, con relación a la betulina, y la cantidad de oxidante puede ser desde aproximadamente 200 a aproximadamente 500 por ciento en moles, con relación a la betulina.

Ejemplos

En el esquema 4 se describe la oxidación catalítica de la betulina a ácido betulínico de acuerdo con la presente invención.



- 15 Esquema 4. Oxidación de la betulina a ácido betulínico de acuerdo con la presente invención.

Los productos de oxidación de la betulina de acuerdo con la presente invención se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la oxidación de la betulina

Ejemplo	Catalizador	Oxidante	Productos de oxidación de la betulina		
			Aldehído Betulínico (%)	Aldehído Betulónico (%)	Acido Betulínico (%)
1.1	TEMPO	DIB	10	-	90

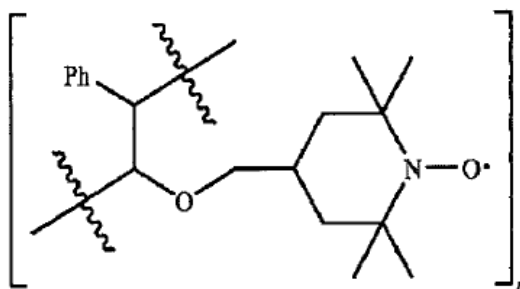
Ejemplo 1.1

- 20 Acido Betulínico: Una mezcla de betulina (221 mg, 0,50 mmol), TEMPO (20 mg, 0,127 mmol) y DIB (531 mg, 1,65 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 70 horas. Se añadió Na₂S₂O₃ (10 ml). Las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ (6 ml) y con una disolución de NaCl saturada (6 ml) y se secó con Na₂SO₄. La fase orgánica se eliminó por evaporación para dar 235 mg de la materia prima ácido betulínico.
- 25 La invención se ha descrito con referencia a las realizaciones y técnicas preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el ácido betulínico a partir de la betulina, caracterizado por que dicho método comprende la oxidación de la betulina a ácido betulínico con un catalizador seleccionado del grupo que consiste en
 - 5 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO);
 - 4-(2-cloroacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 - 4-(2-bromoacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 - 4-(2-iodoacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;
 - 4-(2-iodoacetamido)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 - 10 4-ciano-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxi;
 - 4-maleimido-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 - 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 - 4-oxo-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre;
 - 2,2,6,6-tetrametil-1-piperiniloxi, radical libre sobre gel de sílice;
 - 15 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi, radical libre;
 - 4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;
 - 4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi, radical libre;
 - 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;
 - 4-(2-cloroacetamido)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil;
 - 20 4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil;

TEMPO unido al polímero se refiere al que tiene un tamaño de partícula de 100-200 mesh, carga: 1,0 mmol/g, 1% de reticulación con divinilbenceno; que es un compuesto de la fórmula



- 25 en donde las líneas onduladas indican los enlaces de las unidades monoméricas de poliestireno a las unidades monoméricas adyacentes,
- en presencia de un reactivo de yodo hipervalente seleccionado del grupo que consiste en
 - Ácido 2-iodoxibenzoico (IBX);
 - Periodinano de Dess-Martin
 - Ácido 2-iodoxibencenosulfónico (IBS);
 - 30 Bis(*tert*-butilcarboniloxi)iodobenceno;
 - [Bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno;
 - [Bis(trifluoroacetoxi)iodo]pentafluorobenceno;

Diacetoxi-iodobenceno (DIB).

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el catalizador es 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil (TEMPO).
- 5 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el compuesto de yodo es diacetoxi-iodobenceno (DIB).
4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la oxidación de la betulina a ácido betulínico se lleva a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes.
- 10 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos alifáticos halogenados, disolventes fluorados o mezclas de los mismos.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que el disolvente es CH₂Cl₂, DMF, THF, DMSO, perfluoroalcano, tolueno, xileno o mezclas de los mismos.
- 15 7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la temperatura durante la oxidación de la betulina es de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 30°C.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la presión durante la oxidación de la betulina a ácido betulínico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 bares.
- 20 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la cantidad de catalizador es aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento en moles, con relación a la betulina, preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento en moles, con relación a la betulina.
10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el oxidante se utiliza en aproximadamente 200 a aproximadamente 500 por ciento en moles, con relación a la betulina.