

RAN 6510/14



358.176

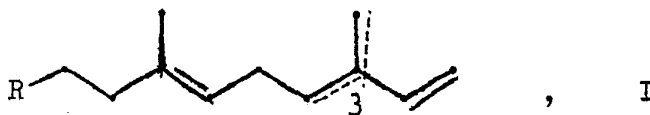
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TERPENO", a favor de la firma suiza L. GIVAUDAN & CIE. SOCIETE ANONYME, residente en VERNIER-GENEVE (Suiza).

= . =

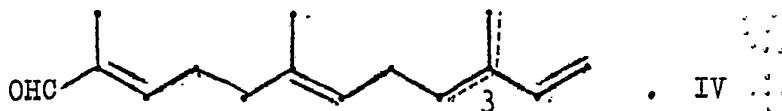
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

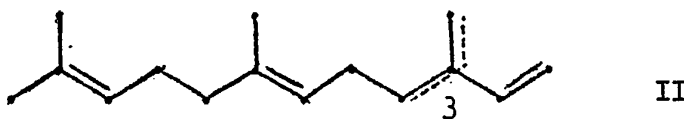


5. en la que R significa un grupo CH_2OH , CHO o COOH , mientras que las líneas de trazos representan un enlace doble que emana del átomo de carbono 3, y a su conversión en alfa- o beta-sinensal de la fórmula

**POOR
QUALITY**



5. El procedimiento de acuerdo con este invento para la preparación de compuestos de la fórmula I se caracteriza por ozonizarse un compuesto de la fórmula



10. en la que las líneas de trazos tienen el significado que se les ha atribuido antes, y descomponerse el producto de ozonización que se obtiene, para formar un compuesto de la fórmula general I.

15. Como material de partida de la fórmula II puede usarse alfa-farnaseno o beta-farnaseno o una mezcla de ambos.

20. Las fórmulas I, II y IV, tal como aquí se exponen, pretenden incluir también las estructuras que son isómeros cis-trans de las estructuras ilustradas. Así, por ejemplo, la fórmula I se aplica a denotar tanto la forma cis como la forma trans del alfa-sinensal o el beta-sinensal.

La ozonización del tetraeno II se desarrolla, sorprendentemente, en forma selectiva, porque el enlace



doble conjugado prácticamente no entra en reacción con el ozono.

- La ozonización puede efectuarse según métodos ya de si conocidos, poniendo en contacto con el tetraeno que ha de ozonizarse gas que contenga ozono, de conveniencia por introducción del gas en una solución (preferentemente diluida) del tetraeno. Los disolventes que de hecho se prefieren son los que resultan inertes al ozono o a lo menos despliegan mayor estabilidad que la substancia que ha de ozonizarse; por ejemplo, los alcanos como el hexano, el éter de petróleo y el ciclohexano; el benceno y sus derivados, los hidrocarburos halogenados, como el tetracloruro de carbono, el cloroformo, el cloruro de metileno, el cloruro de metilo, el cloruro de etilo y el bromuro de etilo; los ésteres, tales como los de ácido fórmico o de ácido acético (acetato de etilo); las cetonas, como la acetona o la metiletilcetona; los éteres, como el éter dimetílico, el éter dietílico y el tetrahidrofurano; los anhídridos de ácido, el anhídrido acético; las amidas de ácido, como la formamida y la dimetilformamida; el nitrometano, etc. Entre otros disolventes a los que cabe recurrir figuran los que pueden entrar en reacción con el ozónido que se forma primariamente: los ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico); los alcoholes, como metanol, etanol y propanol; y el agua en mezcla con acetona. Los disolventes más apropiados



son los capaces de mantener en disolución los productos de la ozonización. Además, deben preferirse los disolventes de punto de ebullición bajo, pues éstos suelen ser fáciles de separar de los productos de la reacción. Disolventes particularmente aptos son, por ejemplo: el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el benceno, la acetona, el acetato de etilo y el metanol.

5.

La concentración de la solución que ha de ozonizarse puede variar dentro de amplios límites. En general, las soluciones diluidas dan mejores resultados, y por motivos prácticos se usan de ordinario soluciones del 5 al 20%.

10.

De conveniencia, no se deja actuar más de 1 equivalente molar, aproximadamente, de ozono sobre el tetraeno II, para evitar la oxidación de los productos de la reacción.

15.

Normalmente, se utiliza una corriente de oxígeno con un contenido de ozono de 2 a 10% aproximadamente. Sin embargo, pueden emplearse también mezclas de ozono más diluidas o más concentradas. Si se desea, puede utilizarse ozono exento de oxígeno (en forma de gas o en forma de solución).

20.

La ozonización se lleva a cabo con ventaja a temperaturas por debajo de la ambiente, de conveniencia a temperaturas por debajo de 0°C. Se obtienen resultados particularmente buenos a temperaturas desde -50 a 90°C aproximadamente.

25.

La escisión de los productos de ozonización obtenidos primariamente, para convertirlos en los compuestos de la



fórmula general I, puede efectuarse según métodos ya de sí conocidos. Los alcoholes (fórmula I; $R=CH_2OH$) pueden obtenerse tratanto el producto de ozonización que se ha formado con un agente reductor poderoso, del tipo conocido como apto

5. para reducir los ozónidos a alcoholes, como un hidruro metálico complejo (por ejemplo, hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico), o con hidrógeno, activado catalíticamente por medio de metales nobles o de transición (por ejemplo, paladio o platino) o complejos de dichos metales (por ejemplo, cloruro de tris-trifenilfosfina-rodio).

10. Los aldehidos (fórmula I; $R=CHO$) pueden obtenerse a partir de los productos de ozonización por tratamiento con un agente reductor suave, del tipo conocido como apto para reducir los ozónidos o aldehidos; por ejemplo, un
15. yoduro (como el yoduro sódico o potásico), sulfito, bisulfito (por ejemplo, bisulfito sódico), formaldehido, bióxido sulfuroso, piridina, hidrato de hidracina, un sulfuro (por ejemplo, sulfuro de dimetilo), hidroquinona, zinc o magnesio en solución ácida, níquel de Raney, compuestos de fósforo
20. trivalente (por ejemplo, fosfinas como la trifenilfosfina o fosfitos de trialquilo inferior como el fosfito de trimetilo) o hidrógeno, activado catalíticamente por metales nobles o de transición o complejos respectivos (ejemplos de tales sistemas son Pt/H_2 y $Pd/C/H_2$).

25. Los ácidos carboxílicos (fórmula I; $R=COOH$) pueden obtenerse de los productos primarios de la ozonización por



- tratamiento con un agente oxidante; por ejemplo, por tratamiento con permanganato potásico, peróxido de hidrógeno, perácidos, ácido crómico u oxígeno (catalizado por una sal de manganeso o de plata), Con el uso de hidruros de aluminio (como, por ejemplo, el hidruro de litio-aluminio), pueden reducirse los ácidos, directamente o, si se desea, en forma de sus ésteres, a los respectivos alcoholes, de manera ya de si conocida. Igualmente, los ácidos pueden ser convertidos, pasando por los cloruros de ácido, en las amidas (por ejemplo, las respectivas N-metil-anilidas o N,N-dimetil-amidas), las cuales pueden ser transformadas en los respectivos aldehidos por obra de un hidruro de aluminio (como, por ejemplo, el hidruro de diisobutil-aluminio o el hidruro de litio-dietoxialuminio). Los ésteres derivados de los ácidos pueden también convertirse directamente en los aldehidos a temperatura más baja.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los alcoholes, aldehidos o ácidos carboxílicos obtenidos por ozonización del tetraeno II y la escisión consecutiva, reductora u oxidante, de los productos de oxonización son compuestos nuevos, que pueden utilizarse como productos intermedios para la preparación de compuestos con aroma de naranja, especialmente del beta-sinensal, que se presenta en la esencia de naranja (*Citrus sinensis*) (trans-beta-sinensal: 2,6-dimetil-10-metilen-2t, 6t, 11-dodecatrienal), de sus isómeros (cis-beta-sinensal, cis y trans alfa-sinensal) y de los análogos, como, por ejemplo, los
- 20.
- 25.

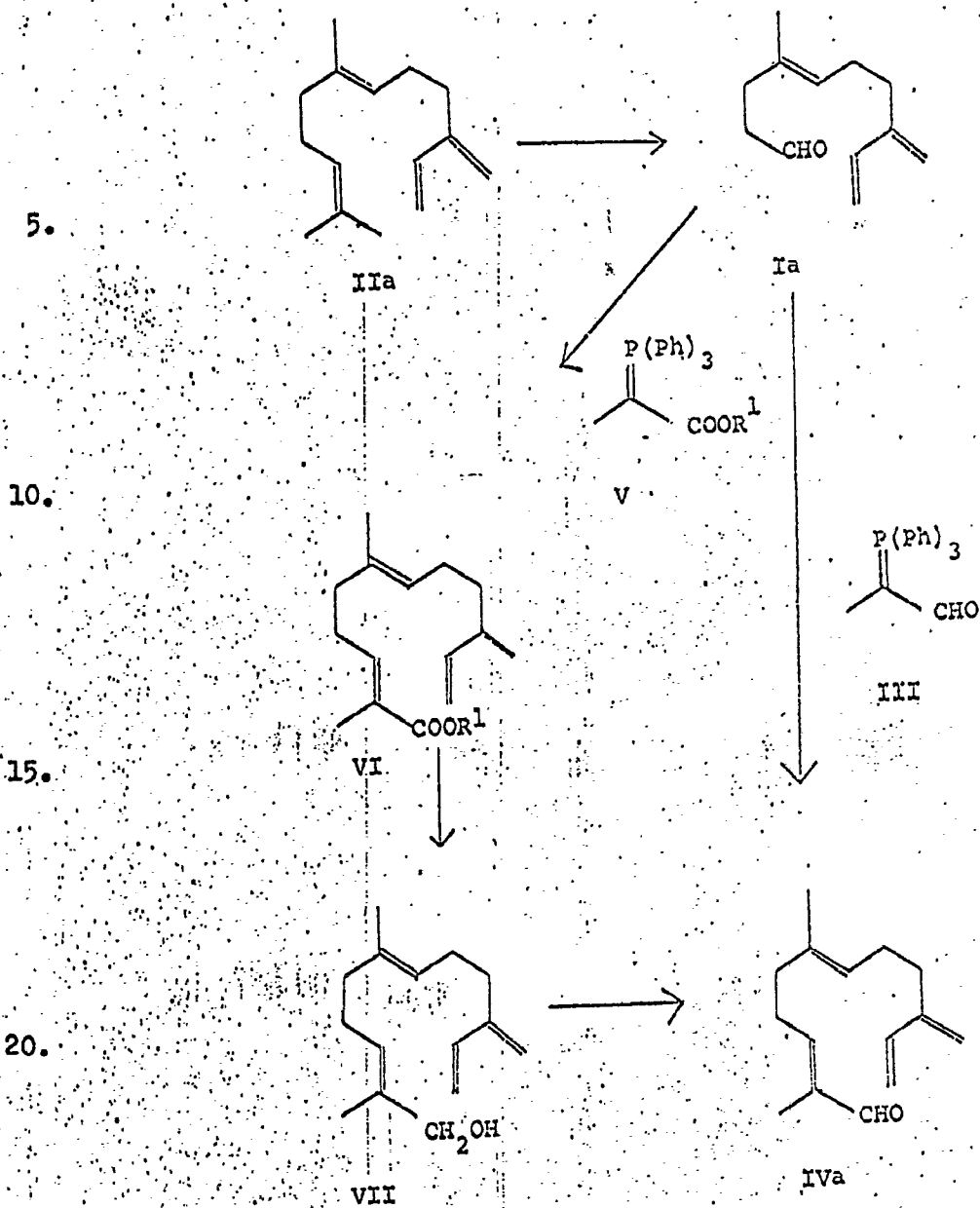


- respectivos alcoholes o ésteres de ácido, que igualmente se distinguen por notas aromáticas particulares (olor por el estilo del de los frutos cítricos), por cuyo motivo estos compuestos pueden usarse para la aromatización, por ejemplo,
5. de las bebidas, a la manera del conocido aromatizante aldehido C-10.

- Asi, por ejemplo, el aldehido de la fórmula Ia, obtenible del trans beta-farnaseno (IIa), puede ser convertido en el trans beta-sinensal IVa tal como se representa
10. en el esquema de reacción siguiente:



ESQUEMA



POOR
QUALITY



Según una variante, el aldehído Ia que se obtiene se convierte en trans beta-sinensal (IVa) según Wittig, con un fosforano de la fórmula III (en el que Ph significa un grupo fenílico).

5. Según la otra variante, el aldehído Ia que se obtiene se hace reaccionar según Wittig con un fosforano de la fórmula V (en el que Ph tiene el significado expuesto antes y R¹ representa un grupo alquílico inferior), para formar el éster tetraénico VI; este éster se reduce al respectivo alcohol tetraénico VII, según métodos ya de sí conocidos (por ejemplo, con hidruro de litio-aluminio), y por último el alcohol obtenido se oxida al respectivo aldehído (trans-beta-sinensal IVa) según métodos ya de sí conocidos (por ejemplo, con dióxido de manganeso).

15. La preparación de los fosforanos III y V, así como las reacciones con el aldehído Ia, pueden efectuarse según los métodos de la reacción de Wittig, que ya son conocidos (véase, por ejemplo, *Angewandte Chemie* 71, 1959, 260). Para ello se procede convenientemente añadiendo el aldehído a una solución o suspensión del fosforano recién preparada.

20. En los Ejemplos que siguen, las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

- Se disuelven en 120 cc de metanol absoluto 12,5 g (61,3 milimoles) de trans beta-farneseno. Luego se introducen a -90° y en el curso de 2 horas 49 milimoles de ozono.
5. Se riega brevemente con N_2 y se trata la mezcla reaccional, a 0° , con 6,75 cc (92 milimoles) de sulfuro de dimetilo. Después de agitar por $1\frac{1}{2}$ horas a 0° , se destila el metanol y se cromatografía el residuo en una cantidad diez veces mayor de gel de sílice (Merck, 0,05-0,2). Por elución con
10. hexano se obtienen 6,4 g del material de partida (trans beta-farneseno). La elución con benceno da el aldehído triénico (4-metil-8-metilen-4t,9-decadienal), que para los fines de la purificación se destila en el tubo de bolas. (Punto de ebullición: $90^{\circ}/0,1$ mm; n_D^{20} 1,4887); bandas infrarrojas
15. en 1730 s, 1600 m y 900 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

- Se disuelven en 5 cc de benceno 175 mg (0,98 milimoles) del trans-trien-aldehído Ia (4-metil-8-metilen-4t,9-decadienal) y 318 mg (1,0 milimol) del fosforano III [(alfa-formil-etiliden)-trifenil-fosforano]. Se hierve la solución en reflujo por 40 horas, se aspira luego el benceno, se trata el residuo con pentano, se separa por filtración
- 20.



el óxido de fosfina precipitado y se vuelve a evaporar el pentano. Destilando el aceite residual, se obtienen 161 mg (75%) de trans beta-sinensal IVa (2,6-dimetil-10-metilen-2t, 6t, 11-dodecatrienal) puro según la cromatografía

5. gaseosa y de punto de ebullición aproximado 100°/0,1 mm; $n_D^{20} = 1,0577$; bandas infrarrojas en 1700 s, 1600 w y 900 s cm^{-1} .

10. El fosforano III (de punto de fusión 220-222°) puede obtenerse así: se hace reaccionar yoduro de etilo en benceno con trifenil-fosfina, para obtener yoduro de etil-trifenil-fosfonio, y se hace reaccionar éste con butil-litio y éster metílico de ácido fórmico.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 13041/67 del 15.9.67.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de terpeno de la fórmula general

10.



en la que R significa un grupo CH_2OH , CHO o COOH , mientras que las líneas de trazos representan un enlace doble que emana del átomo de carbono 3, caracterizado por ozonizarse un compuesto de la fórmula

15.

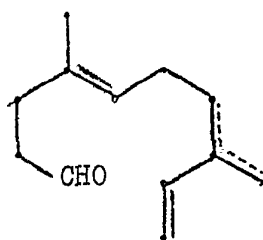


en la que las líneas de trazos tienen el significado que se ha indicado antes,



y descomponerse el producto de ozonización obtenido, para formar un compuesto de la fórmula general I.

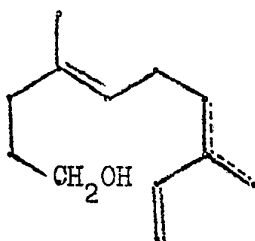
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que el producto de la ozonización se des-
5. compone en presencia de un agente reductor apto para reducir los productos de la ozonización a aldehidos, con el fin de formar un aldehido de la fórmula



10.

en la que las líneas de trazos tienen el significado que se ha indicado antes.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que el producto de la ozonización se descompone en
15. presencia de un agente reductor apto para reducir los productos de la ozonización a alcoholes, con el fin de formar un alcohol de la fórmula

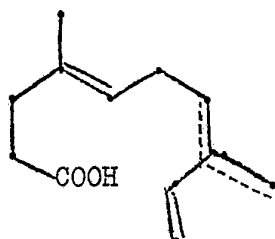


Ib

5. en la que las líneas de trazos tienen el significado que se ha indicado antes.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el producto de la ozonización se descompone en presencia de un agente oxidante para formar un ácido carboxílico de la fórmula

10.



Ic

15.

en la que las líneas de trazos tienen el significado que se ha indicado antes.

20.

5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindi-

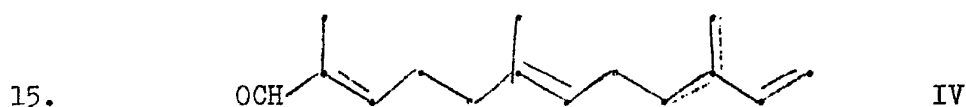


caciones 1 a 4, caracterizado en que el material de partida es un miembro elegido en el grupo constituido por el trans alfa-farneseno, el beta-farneseno y una mezcla de alfa-farneseno y beta-farneseno.

5. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado por hacerse reaccionar el aldehído preparado según la reivindicación 2 con un fosforano de la fórmula

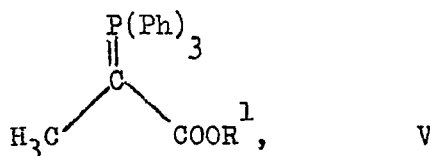


en la que Ph es un grupo fenílico para formar sinensal de la fórmula

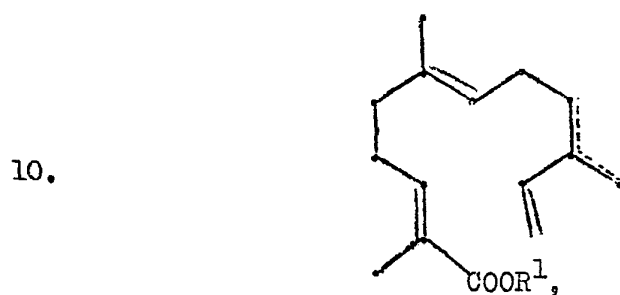


en la que las líneas de trazos tienen el significado que se ha indicado antes.

20. 7. Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado por hacerse reaccionar el aldehído de la reivindicación 2 con un fosforano de la fórmula



5. en la que Ph es un grupo fenílico y R¹ es un grupo alquílico inferior, para formar un éster tetraénico de la fórmula



- en la que las líneas de trazos tienen el significado que se ha indicado antes,
15. reducirse dicho éster al alcohol respectivo y oxidarse este último a sinensal.

8. Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado en que el material de partida es el trans-beta-farneseno y el agente reductor es el sulfuro de dimetilo.



17. Procedimiento para la preparación de derivados de terpeno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 14 Septiembre 1968

p.a.

JAJME ISERN

P. P.

FIRMA: JOSE RODRIGUEZ