

Ref. 6600/20

423,673



Int. Cl.: C07C 35/44 // A61K

F.C. 31-5-76

423673

P A T E N T E

D E

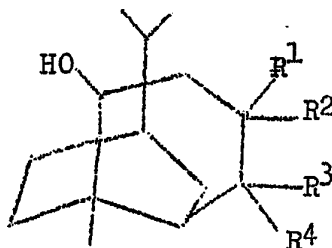
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NORSESQUITERPENO", a favor de la firma francesa Societé Anonyme ROURE BERTRAND DUPONT, residente en PARIS (Francia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a derivados de norsesquiterpeno que tienen la fórmula general



I

en la que

a) R^1-R^4 representan hidrógeno o dos de los símbo-



los R^1 a R^4 representan hidrógeno y los otros, tomados juntos representan oxígeno, o bien

b) tres de los símbolos R^1 a R^4 representan hidrógeno y el cuarto representa hidroxilo.

5. Así pues, la fórmula I incluye, por ejemplo, los compuestos III a VIII representados en el esquema reaccional que aquí se expone, o sea el alcohol epoxídico III, los dos glicoles IV y VI, los dos cetoalcoholes V y VI y el alcohol VIII.

10. Los compuestos de conformidad con el invento de la fórmula I son útiles como odorantes y/o como intermediarios para su preparación. Estos poseen, asimismo, propiedades fijativas. Su olor puede describirse como canforoso, añejo y leñoso, siendo el olor de los glicoles más débil que el de los otros compuestos de la fórmula I. Estos compuestos pueden combinarse, de forma de por sí conocida, con otros odorantes para obtener composiciones odorantes (por ejemplo bases de perfumes), por lo que el contenido de dichas composiciones puede variar dentro de amplios límites, por ejemplo entre alrededor de 1 y 20% en peso. Las composiciones odorantes con un contenido de uno o más de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como perfumes o para perfumar productos cosméticos (jabones, aguas de tocador, cremas, etc.) así como, por ejemplo, agentes de limpieza (detergentes, agentes de lavado, etc.).

15.

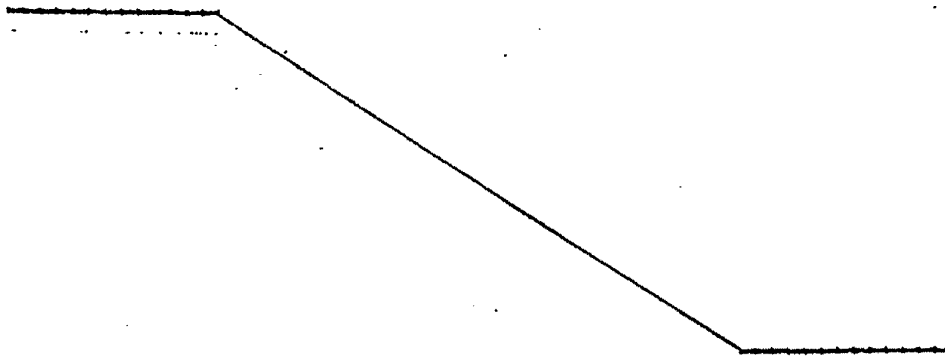
20.

25.



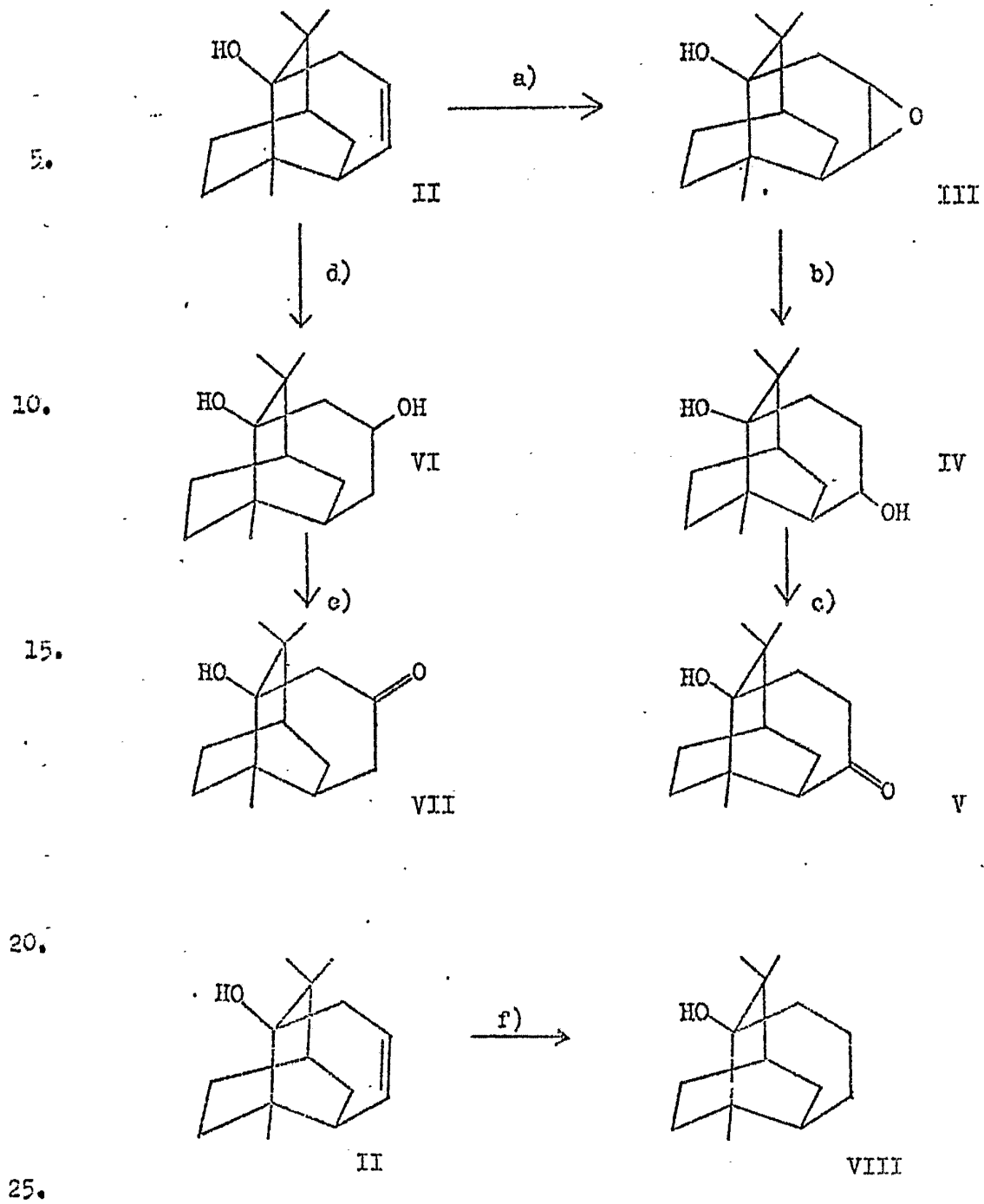
Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse, tal como se expone en el esquema reaccional que sigue, del modo que se indica a continuación:

5. a) sometiendo a epoxidación el alcohol tricyclico insaturado norpatchoulenol (nordehidropatchoulool) de la fórmula II para la preparación de un alcohol epoxídico de la fórmula III,
- b) reduciendo un alcohol epoxídico de la fórmula III para la preparación de un glicol de la fórmula IV,
10. c) oxidando un glicol de la fórmula IV para la preparación de un cetoalcohol de la fórmula V,
- d) sometiendo a hidrobioración y oxidación el alcohol insaturado norpatchoulenol de la fórmula II para la preparación de un glicol de la fórmula VI,
15. e) oxidando un glicol de la fórmula VI para la preparación de un cetoalcohol de la fórmula VII,
- f) hidrogenando nordehidropatchoulool para la preparación del alcohol de la fórmula VIII.





Esquema Reaccional





Los procedimientos que se siguen, de conformidad con el invento, para la preparación de los compuestos de la fórmula III a VIII son, generalmente hablando, procedimientos convencionales: El alcohol tricíclico insaturado (nordehidropatchoulol o norpatchoulenol) sirve como el material de partida para la preparación del alcohol epoxídico III y el glicol VI está presente en la esencia de patchouli natural y puede aislarse de ésta según métodos convencionales (véase la patente francesa nº 71.31577).

La epoxidación del norpatchoulenol II según la reacción a) puede llevarse a cabo de forma convencional utilizando un perácido tal como el ácido perftálico, ácido perbenzoico o ácido peracético. Se prefiere este último debido a su fácil obtención.

La reducción del epoxialcohol III al glicol IV según la reacción b) puede llevarse a cabo, asimismo, de forma convencional, utilizando un hidruro metálico tal como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio.

Para la oxidación selectiva del glicol IV para formar el cetoalcohol V según la reacción c) puede utilizarse, en calidad de agente oxidante, un complejo de trióxido de cromo/piridina.

Para la preparación del glicol VI a partir de norpatchoulenol II según la reacción d), se somete este último a hidroboreación y oxidación en forma convencional. En el curso de esta reacción se obtienen también ciertas cantidades del glicol isomérico IV.



5. El cetoalcohol VII puede prepararse según la reacción e) a partir del glicol VI mediante oxidación selectiva, por ejemplo, según el procedimiento de 2-fases de Brown y colaboradores (J.A.C.S 83, (1961), 2952) utilizando ácido crómico.

El alcohol de la fórmula VIII puede prepararse, mediante hidrogenación, a partir de norpatchoulenol.

10. El invento se ilustrará ahora con referencia a los ejemplos que siguen en los que todas las partes se expresan en peso.

EJEMPLO 1.

15. Se adiciona a un matraz de 500 cc 1 g (4,8 mmol) de norpatchoulenol, disuelto en 50 cc de cloruro de metileno. Se agita vigorosamente la suspensión así obtenida, se enfría y luego se mezcla con 15 cc de ácido peracético al 35%. Luego se deja la mezcla durante 48 horas a la temperatura del ambiente hasta que ha desaparecido prácticamente por completo el norpatchoulenol.

20. Después de la adición de 300 cc de agua, se extrae la masa reaccional con cloruro de metileno. Luego se lavan los extractos orgánicos con solución de bicarbonato sódico al 9%, solución de sulfito sódico al 10% y por último con agua hasta neutralidad. A continuación se separa el disolvente mediante destilación. De este modo se

25. obtiene 1,05 g del alcohol epoxídico bruto cristalizado de la fórmula III. La substancia puede obtenerse analíticamente pura (rendimiento del 90%) mediante cromatografía sobre gel de sílice y sublimación en vacío y muestra, a continuación, las constantes siguientes:



$$[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3) = + 29.72$$

Espectro de masa: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ($M = 222$)

222(M); 207 (M-CH₃); 204 (M-H₂O); 189 (M-H₂O-CH₃);
179 (M-O₃H₇); 166; 161 (M-H₂O-O₃H₇); 138; 95; 84

5.

Espectro IR:

\checkmark $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ (cm^{-1}): 3520; 3620; 3460; 3000; 1465; 1380-1365;
1305; 1060-1040; 1030; 980; 950-870-810;
755; 740

Espectro RMN: (en unidades δ)

10.

0.89; 1.01; 1.11; 2.80; 3.01.

EJEMPLO 2

15. Se adicionan a un matraz de 500 cc, equipado con agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo, 100 cc de éter de petróleo anhidro y 10 cc de hidruro de diisobutilaluminio. Se mantiene el medio reaccional bajo atmósfera de nitrógeno seco. Luego se adicionan a la temperatura ambiente, 0,82 g (3,7 mmol) del alcohol epoxidico de la fórmula III, obtenido según el ejemplo 1, disuelto en 30 cc de éter de petróleo seco, a la solución de hidruro.

20. Después de esta adición se mantiene la mezcla reaccional bajo reflujo durante 3 horas, luego se enfría hasta 0°C aproximadamente, se mezcla lentamente con 20 cc de alcohol etílico absoluto y por último con 250 cc de solución de cloruro sódico saturada.

25. Se extrae la mezcla reaccional con éter de petróleo, lavándose a continuación los extractos orgánicos con agua hasta neutralidad. La destilación de la solución proporciona 0,85 g del glicol de la fórmula IV. Por medio



de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 0,80 g de producto cristalizado blanco (rendimiento del 82% aproximadamente) con las constantes siguientes:

5. Espectro de masa: $C_{14}H_{24}O_2$ ($M = 224$); 224 (M); 209 ($M-CH_3$);
206 ($M-H_2O$); 191 ($M-H_2O-CH_3$); 188 ($M-2 H_2O$);
181 ($M-C_3H_7$); 173 ($M-2 H_2O-CH_3$);
166 ($206-C_3H_7$); 149 ($163-CH_3$);
145 ($163-H_2O$).

10. Espectro IR: ν $\begin{matrix} KBr \\ max \end{matrix}$ (cm^{-1}): 3420; 3000; 1465; 1380-1360;
1215; 1055; 985; 935; 905.

Espectro RMN: (en unidades δ) alrededor de 1.10; 3.80.

EJEMPLO 3

15. Se disuelven en 100 cc de cloruro de metileno 0,64 g (2,86 mmol) del glicol de la fórmula IV obtenido según el ejemplo 2. Después de la adición de 12 g de complejo de CrO_3 /piridina se agita la mezcla durante 5 horas a 20-25°C, luego se filtra y se recoge el filtrado en éter etílico. Se lava la solución con ácido clorhídrico al 10% para eliminar la piridina, con solución de bicarbonato al 9% y por último con agua hasta neutralidad. Después de la destilación del disolvente se obtienen 0,60 g del cetoalcohol cristalizado rojo de

20. la fórmula V que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 0,53 g (85% aproximadamente). El producto puro tiene las constantes siguientes:

25. Espectro de masa: $C_{14}H_{22}O_2$ ($M = 222$); 222 (M); 207 ($M-CH_3$);
2204 ($M-H_2O$); 194,189; 179 ($M-C_3H_7$).



Espectro IR: ν_{max} KBr (cm^{-1}): 3460; 1700; 1420; 1385-1360;
1255; 1190; 1060-1045;
970; 775.

5. Espectro RMN: (en unidades δ)
0.83; 1.18 y 1.24 centrado a 2.79.

EJEMPLO 4

10. Se disuelven en un matraz de 50 cc y en 100 cc de tetrahidrofurano anhidro 100 mg (0,48 mmol) del norpatchoulenol de la fórmula I. Después de enfriar la solución a 0°C se le adicionan, de una vez, 3,5 cc de una solución de diborano en tetrahidrofurano. Luego se deja en caliente la mezcla reaccional hasta la temperatura del ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas. Se oxida directamente el organoborano formado. Para esta finalidad se adicionan 10 cc de una solución sódico acuosa 3-N y 10 cc de H_2O_2 al 30%. Luego se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura normal y a continuación se recoge en solución de cloruro sódico saturada. Después de la extracción con éter y de lavado hasta neutralidad, se seca la solución y se separa por destilación el éter. De este modo se obtienen 100 mg de una mezcla bruta de los dos glicoles de las fórmulas IV y VI en forma de un producto amarillo viscoso.
15. Este producto se cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice, lo que permite la separación de los dos glicoles IV y VI. El glicol VI forma el producto principal de la reacción. Sus constantes son las siguientes:
- 20.
- 25.



Espectro IR: ν_{max} : 3460; 1390; 1360; 1075; 1025;
975; 960; 940 cm^{-1}

Espectro RMN: δ (p.p.m); 0,73; 1.07; 1.20 y 4.20.

EJEMPLO 5

5. Se disuelven en 5 cc de éter 23 mg (0,1 mmol) del glicol de la fórmula VI obtenido según el ejemplo 4, se agita y luego se le adicionan, a la temperatura del ambiente, 0,5 cc de solución de Brown (J.A.C.S. 83 (1961), 2952). Se prosigue la agitación durante 18 horas.
10. Luego se recoge la masa con agua y se extrae con éter. Se lavan las soluciones etéreas hasta neutralidad y se separa por destilación el éter. De este modo se obtiene el cetoalcohol cristalizado de la fórmula VII, que se cromatografía sobre 5 g de gel de sílice y se
15. sublima bajo presión de 0,5 mm de Hg. Rendimiento: 20 mg de cristales blancos (80% aproximadamente).
- Espectro IR: ν_{max} : 3626; 3525; 1695; 1420-1410;
1380-1360; 1075-1055; 1460;
1278; 1240; 1182; 1028; 970.
- 20.

= . =

N O T A

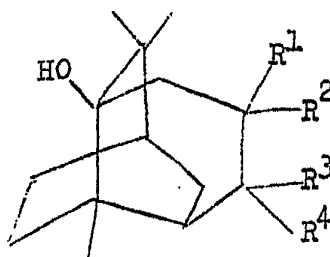
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas 2884/73 del 28.2.73 y 9723/73 del 3.7.73.

25. 1. Un procedimiento para la preparación de

ME



derivados de norpachoulerpeno, que responden a la fórmula general



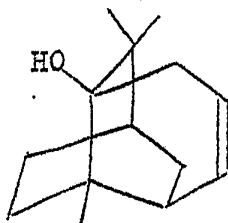
I

en la que

a) R^1-R^4 representan hidrógeno o dos de los símbolos R^1 a R^4 representan hidrógeno y los otros dos, tomados juntos, representan oxígeno, o bien

b) tres de los símbolos R^1 a R^4 representan hidrógeno y el cuarto representa hidroxilo,

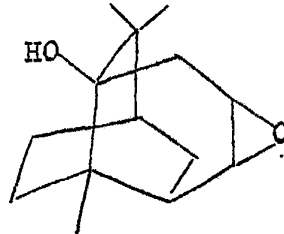
y que constituyen materia prima de carácter odorante o intermediaria para preparar odorantes caracterizado porque en su realización comprende una serie de etapas sucesivas de transformación, cuyos productos en cada una de ellas son compuestos comprendidos en la fórmula general, en cuyas etapas se somete a epoxidación el norpachoulenol de la fórmula



II



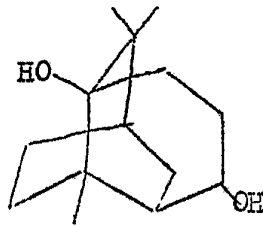
para formar el alcohol epoxídico de la fórmula



III

5.

y eventualmente, se reduce el alcohol epoxídico de la fórmula III, antes formado, obteniéndose un glicol de la fórmula

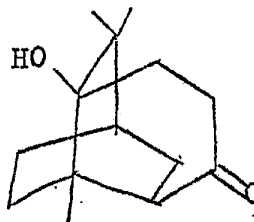


IV

10.
10.
10.
10.
10.
10.
10.
10.

15.

que sometido a oxidación conduce a la preparación de un cetoalcohol de la fórmula



V

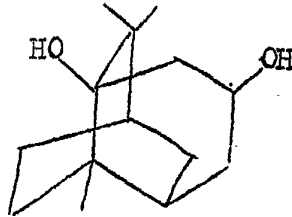
20.

y, opcionalmente, si se somete a hidroboreación y oxidación



el el norpatchoulenol de la fórmula II da lugar a la formación de un glicol de la fórmula

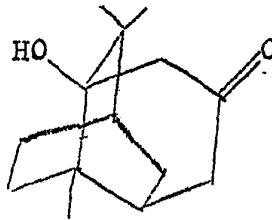
5.



VI

el cual, si se quiere se oxida resultando un cetoalcohol de la fórmula

10.

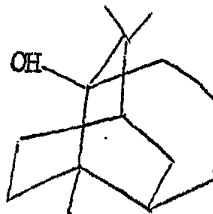


VII

15.

6, en una variante se hidrogena norpatchoulenol, para constituirse en un alcohol de la fórmula

20.



VIII

formandó una sucesión de etapas opcionalmente interrumpi-
bles en la obtención del derivado de norsesquiterpeno de
la fórmula general I preferido.

25.



2. Un procedimiento para la preparación de derivados de nor-sesquiterpeno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 27 Febrero 1974

p.a.

JANSE MORAN

r. p.

firmado: JOSE L. MORA