

4328 13



CONCEDIDA

30 MAYO 1976

Int. Cl.:

C07D

PATENTE DE INVENCION

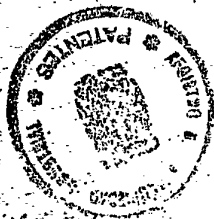
por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional, a favor del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con domicilio en Calle de Serrano, 150 Madrid. (Inventores: D. Benjamín Rodríguez Gonzalez y D. Serafín Valverde López), por un "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUCEDANEOS DEL AMBAR GRIS A PARTIR DEL BORJATRIOL", según la siguiente

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se describe en esta Memoria el desarrollo de un nuevo

POOR
QUALITY



procedimiento para la preparación de conocidos derivados de labdano (8 α , 12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano y 8 α , 14-epoxi-13-oxa-15,16-bisnorlabdano) con estructuras referibles a las fórmulas VI y VII (respectivamente), utilizando para ello como producto de partida al diterpenoide de origen natural borjatriol (I).

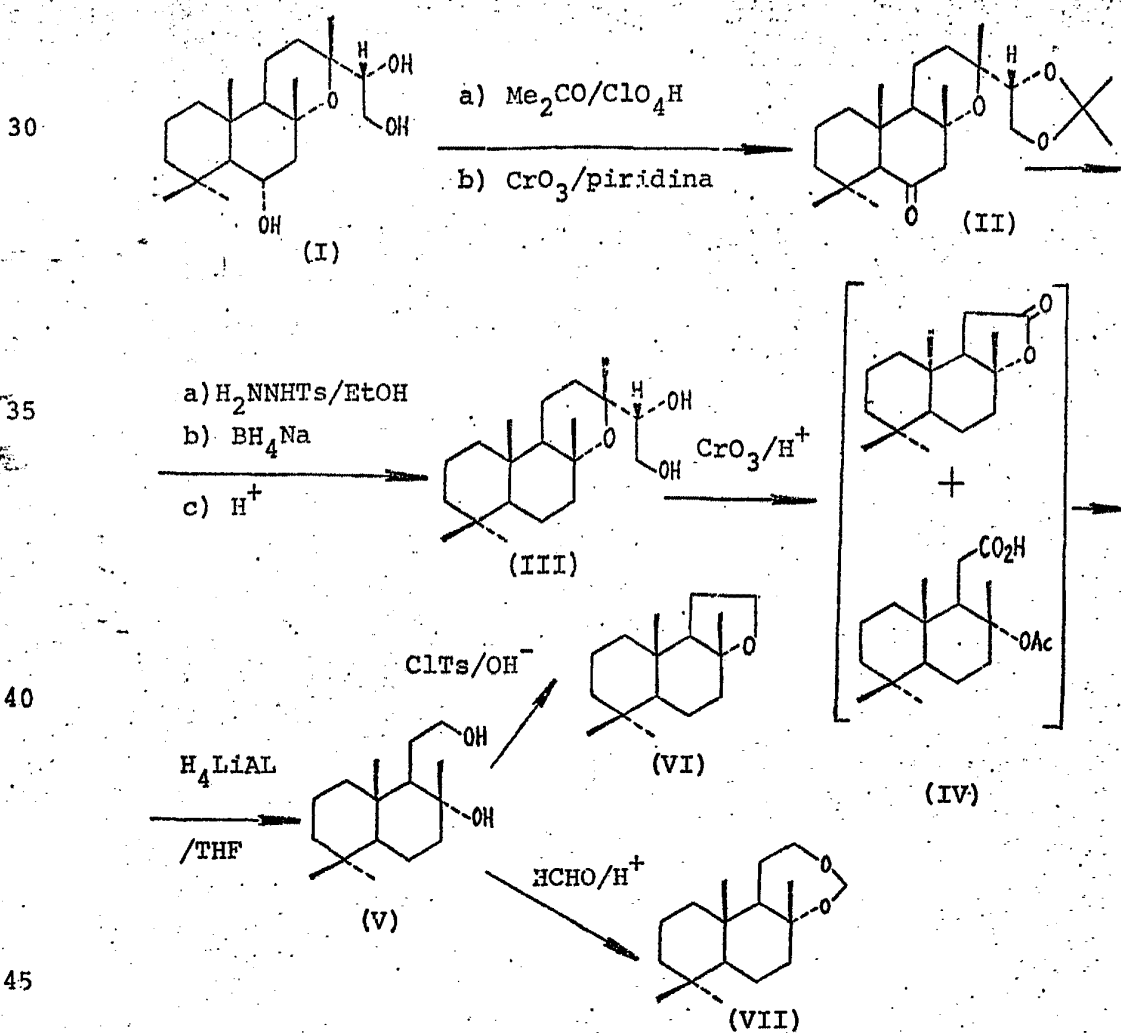
Los compuestos a que se hace referencia presentan unas características de aroma y persistencia odorífera similares a las del ámbar gris de procedencia animal que tanto se utiliza en la preparación de perfumes de alta calidad.

Los compuestos se preparan con rendimientos elevados a partir del borjatriol (I) según el procedimiento que se ilustra en el Esquema que se incluye en la página 3 de esta memoria.

El diterpenoide de partida, borjatriol (I), extraído de su fuente natural vegetal por métodos conocidos, se trata, en disolución acetónica, con ácido, generalmente perclórico, a una temperatura entre 20 y 60°C durante un periodo de tiempo variable (tres a doce horas). Una vez neutralizado el ácido se elimina el exceso de acetona por destilación y el residuo, constituido por el 6S-hidroxi-14R, 15-isopropilidendioxi-8 α , 13-epoxilabdano, se disuelve en piridina, se oxida con el complejo $\text{CrO}_3 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ a temperatura ambiente durante cuatro a 12 horas. Después se vierte la masa de reacción sobre agua y la disolución se extrae con éter sulfúrico; la evaporación de los extractos etéreos rinde cuantitativamente el 6-ceto-14R, 15-isopropilidendioxi-8 α , 13-epoxilabdano (II). El ejemplo número 1 ilustra este proceso.



ESQUEMA



Para obtener al 6-desoxiborjatriol (III) se procede de la forma siguiente: El derivado II en disolución, por ejemplo alcohólica, se trata con cantidades estequiométricas (mol a mol) de tosilhidrazida a una temperatura comprendida entre 40° y la de reflujo del disolvente, y durante un periodo de tiempo variable (de una a cinco horas) con lo que se obtiene la 6-tosilhidrazona. La masa de reacción se diluye con un disolvente etéreo y la función tosilhidrazona se elimina reductoramente con la adición de



55 borohidruro sódico, la temperatura debe estar comprendida entre
20 y 50° y el tiempo de la reacción es de 12 horas. Finalmente
se acidula la disolución con un ácido inorganico, por ejemplo
clorhídrico, hasta un pH de 3-4 y tras media hora de calefacción
a una temperatura de 40 a 100°C, se diluye abundantemente con agua
60 y la disolución se extrae con cloroformo. La evaporación del di-
solvente orgánico rinde cuantitativamente el 6-desoxiborjatriol
(III), que puede ser fácilmente purificado por cristalización de
etanol acuoso. El ejemplo número 2 ilustra este proceso.

65 El tratamiento del 6-desoxiborjatriol (III) con trióxido
de cromo en medio ácido que puede ser en ácido acético acuoso,
a temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo de 2 a 3
días, conduce a una mezcla compleja de productos constituida pre-
dominantemente por los compuestos representados en la formula IV.
La reducción con hidruro de litio y aluminio en un disolvente
70 apolar, por ejemplo tetrahidrofurano, a reflujo durante un tiempo
de 12-24 horas, seguida de destrucción del sobrante de reactivo
con agua y extracción con éter sulfúrico rinde, al evaporar el di-
solvente orgánico, un sólido que por cristalización de n-hexano
produce el 8%, 12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (V) con
75 un rendimiento del 70% sobre el 6-desoxiborjatriol (III). El ejem-
plo número 3 ilustra este proceso.

80 El compuesto odorífero 8%, 12-epoxi-13,14,15,16-tetra-
norlabdano (VI) se obtiene cuantitativamente a partir del 8%,
12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (V) por tratamiento de
una disolución básica, generalmente disolución piridínica, de es-
te último con cantidades variables de cloruro de tosilo (de 1 a
1,5 moles/mol) a temperaturas comprendidas entre -1 y 30°C y du-



85 rant: treinta horas. Vertida la masa de reacción sobre agua y ex-
traída con éter sulfúrico, la evaporación del disolvente orgánico
rinda el compuesto VI. El ejemplo número 4 ilustra este proceso
experimentalmente.

90 Por último, el otro compuesto odorífero 8% 14-epoxi-13-
-oxa-15, 16-bisnorlabdano (VII), se obtiene con un 30% de rendi-
miento a partir de 8% 12-dihidroxí-13,14,15,16-tetranorlabdano
al tratar este último compuesto (V) con exceso de dimetoximetano
en medio ácido a temperatura ambiente y durante dos o tres días;
adición de agua a la masa de reacción y posterior extracción por
el éter sulfúrico rinde, al evaporar el disolvente orgánico, una
mezcla de productos de la que se separa cromatográficamente sobre
95 adsorbente de sílice el compuesto VII. El ejemplo número 5 ilustra
este proceso.

100 Todos los productos que se describen han sido obtenidos
en forma esencialmente pura, con análisis elementales dentro de
los errores admisibles y sus espectros IR y RMN confirman las es-
tructuras que se les asignan.

Ejemplo número 1.- Preparación de 6-ceto-14R, 15-isopropilidendio-
xi-8% 13-epoxilabdano (II).

105 En un matraz se colocan 6 gramos (17,6 mmol) de borja-
trioI (I) disueltos en 400 ml de acetona seca. A continuación se
añaden a esta disolución 0,2 ml de ácido perclórico y se deja es-
tar a la temperatura del laboratorio durante doce horas. Al cabo
de ellas se añaden a la disolución 0,2 ml de piridina y los volá-
tiles se eliminan en rotavapor a presión reducida. El residuo que
110 queda en el matraz (constituido por el 14R, 15-acetónido del bor-
jatriol) se disuelve de inmediato en 30 ml de piridina y a esta



115

disolución se añade una mezcla compuesta por 6 gramos de trióxido de cromo y 60 ml de piridina. Se tapa el matraz y se mantiene a temperatura ambiente alrededor de 12 horas. Después se añade agua (200 ml) a la masa de reacción y se extrae con éter sulfúrico en embudo de llave. Las disoluciones etéreas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad, dejando 6,65 gramos del 6-ceto-14R, 15-isopropilidendioxi-8 α ,13-epoxilabdano (II). P.F. 179-181°C. Rdt.= 100% del teórico.

120

Ejemplo número 2.- Preparación del 6-desoxiborjatriol (III).

125

En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de dos bocas, a una de las cuales se adapta un refrigerante de reflujo, y con sistema de agitación, se colocan 3,8 gramos (10,0 mmol) del compuesto II disueltos en 50 ml de etanol absoluto; a esta disolución se añaden 2,24 gramos (12 mmol) de tosilhidrazida, manteniéndose a reflujo durante cinco horas. Se deja que tome la temperatura ambiente y a la disolución se añaden 50 ml de dioxano. Posteriormente, bajo agitación y a una temperatura de 20 a 50°C, se añaden 2 gramos de borohidruro sódico, continuando la agitación durante doce horas. Al cabo de este tiempo se añade a la disolución ácido clorhídrico concentrado hasta que dé un pH de 3 a 4 y se sigue agitando durante media hora más a una temperatura de 40 o 50°C. Posteriormente se diluye con agua (200 ml) y se extrae la disolución con cloroformo. Los extractos cloroformicos se lavan con disolución diluida de bicarbonato sódico y posteriormente se secan sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del cloroformo por destilación deja un residuo que cristalizado de etanol acuoso pesa 3,2 gramos y corresponde al 6-desoxiborjatriol (III). P.f. 126-129°C. Rdt.= 100% del teórico.

130

135



140 Ejemplo número 3.- Preparación del 8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetra-
tranorlabdano (V).

1,05 gramos (3,2 mmol) del compuesto III se disuelven en 10 ml de ácido acético y sobre esta disolución se va añadiendo lentamente, a temperatura ambiente y bajo agitación otra disolución de 2,1 gramos de trióxido de cromo en 10 ml de ácido acético acuoso. Terminada la adición se continúa agitando durante 48 horas, al cabo de las cuales se vierte sobre agua y se extrae con éter sulfúrico. El residuo seco dejado por la evaporación del disolvente orgánico en vacío y que está constituido predominantemente por los compuestos IV, se disuelve en 35 ml de tetrahidrofurano seco y a esta disolución se añaden 1,5 gramos de hidruro de litio y aluminio, manteniéndose a reflujo durante 12 horas. Al cabo de este tiempo se deja que tome la temperatura ambiente y el exceso de hidruro metálico se destruye cuidadosamente con agua. Después se extrae la disolución con éter sulfúrico y el residuo dejado por la eliminación del disolvente orgánico se cristaliza de n-hexano, recogiendo el cristalizado (730 miligramos) constituido por el 8 α , 12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (V). P.f. 132-133°C. Rdt.= 70% del teórico.

165 Ejemplo número 4.- Preparación de 8 α , 12-epoxi-13,14,15,16-tetra-
norlabdano (VI).

170 A 310 miligramos (1,1 mmol) del diol V disueltos en 5 ml de piridina seca, se añaden 1,1 mmol de cloruro de tosilo y la disolución se mantiene entre -1 y 20°C durante 30 horas. Posteriormente se vierte sobre agua y se extrae con éter sulfúrico. La evaporación del disolvente orgánico da, con un rendimiento del 100% sobre el teórico, el compuesto odorífero 8 α , 12-epoxi-13,14,15,



16-tetranorlabdano (VI). P.f. 74-75°C.

Ejemplo número 5.- Preparación de 8 α , 14-epoxi-13-oxa-15,16-bis-
175 norlabdano (VII).

254 miligramos (1 mmol) del diol V se disuelven en 30 ml de dimetoximetano y a la disolución se añaden 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado, manteniéndose en un matraz cerrado, bajo agitación y a temperatura ambiente durante 72 horas. Al cabo de ellas se vierte sobre agua y se extrae con éter sulfúrico; el re-
180 siduo dejado por la evaporación del disolvente orgánico se purifica sobre placas preparativas de gel de sílice eluyendo con cloroformo; el producto que constituye la banda más polar se cristaliza de metanol y rinde 75 miligramos del compuesto odorífero 8 α ,
185 14-epoxi-13-oxa-15,16-bisnorlabdano (VII). P.f. 82-83°C. Rdt.=29% del teórico.

REIVINDICACIONES

190 Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUCEDANEOS DEL AMBAR GRIS A PARTIR DEL BORJATRIOL", caracterizado porque en un primer paso el diterpenoide borjatriol se hace reaccionar con acetona en medio ácido, generalmente perclórico, a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C y durante un tiempo comprendido entre 3 y 12 horas, transcurrido el cual se neutraliza el catalizador ácido y se elimina el exceso de acetona, y el 14R, 15-isopropilidendioxi derivado formado, sin purificación previa, se oxida en medio piridinico con trióxido de cromo, a temperatura ambiente y en
195
200



un período de tiempo que varía de 4 a 12 horas, para dar el 6-ceto-14R, 15-isopropilidendioxi-8 α , 13-epoxilabdano.

205 2) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUCEDANEOS DEL AMBAR GRIS A PARTIR DEL BORJATRIOL", caracterizado porque en un segundo paso el 6-ceto-14R, 15-isopropilidendioxi-8 α , 13-epoxilabdano obtenido según reivindicación 1, se transforma en el 6-desoxiborjatriol por tratamiento sucesivo en el mismo medio de reacción, con: tosilhidrazida a temperatura comprendida entre 40° y la de reflujo del disolvente en que se realice la reacción, durante un intervalo de tiempo de 1 a 5 horas; con borohidruro sodico, 210 a temperatura comprendida entre 20 y 50°C durante un tiempo de 12 horas, y finalmente con un ácido inorganico hasta un pH de 3-4, a una temperatura de 40 a 50°C y durante un tiempo de media hora.

215 3) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUCEDANEOS DEL AMBAR GRIS A PARTIR DEL BORJATRIOL", caracterizado porque en un tercer paso el 6-desoxiborjatriol obtenido según reivindicación 2, se transforma en 8 α , 12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano por oxidación en medio ácido con trióxido de cromo durante un tiempo de 2 a 3 días y a temperatura ambiente, y posterior reducción con hidruro de litio y aluminio en disolvente apolar durante un tiempo que varía de 12 a 24 horas y a la temperatura de reflujo del disolvente elegido. 220

230 4) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUCEDANEOS DEL AMBAR GRIS A PARTIR DEL BORJATRIOL", caracterizado porque en un cuarto paso el 8 α , 12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano obtenido según reivindicación 3, se transforma en 8 α , 12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano por reacción en medio basico, generalmente piridina, con cloruro de tosilo a temperatura comprendida entre



-1 y 30°C y durante un periodo de tiempo de 3 días.

235 5) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUCEDANEOS DEL
AMBAR GRIS A PARTIR DEL BORJATRIOL", caracterizado porque en el
quinto paso el 8 α , 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano obteni-
do según la reivindicación 3, se transforma en 8 α , 14-epoxi-13-
-oxa-15,16-bisnorlabdano por reacción con dimetoximetano cataliza-
240 da por ácidos, y realizada a temperatura ambiente y en un periodo
de tiempo de dos o tres días.

6) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUCEDANEOS DEL
AMBAR GRIS A PARTIR DEL BORJATRIOL", tal y como se describe en el
cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 10 pági-
245 nas escritas por una sola cara.

Madrid, 11 de Diciembre de 1.974

