

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	11	NUMERO	A1
	21	459.425	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		2-6-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
7042/76	3 de Junio de 1976	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE VERBENONA, MIRTENAL Y PINOCARVEDL.

71 SOLICITANTE (S)
ENRICO CORVI MORA.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Scalabrini, 49, 29100 PIACENZA, Italia.

72 INVENTOR (ES)
DAVIDE VEGEZZI, Ing.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

La presente invención se refiere a la obtención de verbenona, mirtenal y pinocarveol a partir de mezclas terpénicas oxidadas y su empleo terapéutico en las enfermedades broncopulmonares.

5 La preparación de la verbenona y del mirtenal a partir del α -pineno por autocatálisis oxidativa en presencia de sales de cromo, cobalto, etc., ha sido varias veces descrita con rendimientos del 15 - 20 %. Uno de los motivos de los bajos rendimientos de reacción es la formación de productos colaterales de reacción homolítica (radicálica) como los verbenoles y los mirtenoles, alcoholes éstos que no se oxidan ul-
10 teriormente a la cetona en el medio específico de reacción.

 La patente suiza No. 542.163, de la misma solicitante, se ha descrito un procedimiento para la preparación de fracciones terpénicas, útiles en el tratamiento de enferme-
15 dades broncopulmonares, basando en la oxidación de mezclas que contienen fundamentalmente α -pineno. En particular, con el procedimiento de la citada patente suiza se obtienen dos fracciones terpénicas que destilan en los intervalos de 40 -
20 60° C. y 65 - 103° C.

 Se ha comprobado ahora, y constituye el objeto de la presente invención, que estas mezclas de oxidación pueden ser sometidas a un tratamiento ulterior que, en el caso de preparación de verbenona y mirtenal, es un tratamiento oxidante ulterior con anhídrido crómico en ácido sulfúrico, mien-
25 tras que, en el caso del pinocarveol, consiste en la apertura del anillo oxidante del α -pineno-epóxido y la transposición sucesiva del compuesto resultante.

 En efecto, se ha comprobado que, en el caso de
30 la verbenona y del mirtenal, en el tratamiento oxidante con

anhídrido crómico en ácido sulfúrico de las mezclas de oxidación a que se refiere la patente suiza anteriormente citada, el proceso oxidativo prosigue con la desaparición total de los alcoholes y la formación de compuestos carbonílicos, (ce-
5 tonas y aldehidos). Después del tratamiento con el anhídrido crómico en ácido sulfúrico, se efectúa un aislamiento de los cuerpos cetónicos obtenidos mediante complejo bisulfítico y destilación fraccionada.

En el caso del pinocarveol, la apertura del anillo oxiránico se efectúa preferentemente con aluminio isotrópico, después de lo cual se procede a la separación de los productos carbonílicos y a la destilación fraccionada para
10 aislar el pinocarveol.

Por lo que se refiere al empleo terapéutico de los compuestos obtenidos con el procedimiento de la presente invención, es ya conocido el empleo en la terapia de las fracciones terpénicas descritas en la patente suiza No. 542.163 y, en particular, de la fracción que se destila en el intervalo
15 de 65 a 103º C. (denominada posteriormente como "fracción 2").

Se conoce la acción balsámica y analéptica de dicha fracción, por lo cual encuentra un verdadero empleo terapéutico.
20

Aparte de la incertidumbre de naturaleza científica sobre la exacta identificación de los principios activos responsables de la actividad terapéutica de las composiciones farmacéuticas a base de dicha fracción 2, es evidente el inconveniente desde el punto de vista industrial de actuar sobre una mezcla de compuestos de composición variable aunque
25 sea dentro de ciertos límites. Además hay que observar el hecho de que la composición farmacéutica que contiene la fracción 2
30

tiene una indicación general como balsámico y algunas actividades colaterales, sin posibilidad de aumentar una mas que otra de estas actividades aparte de la general.

5 Se ha comprobado ahora, y constituye otro aspecto de la presente invención, que los compuestos terpénicos en cuestión, además de algunas acciones ya conocidas, como la antibacteriana, la balsámica y la analéptica están también dotados de eficaces acciones broncodilatadoras, antiflogísticas, antioxidativas y antigregativas.

10 La demostración de la actividad farmacológica de la verbenona, el pinocarveol y el mirtenal, se basa en los datos siguientes:

- 1) toxicidad aguda,
- 2) acción en la musculatura bronquial,
- 15 3) acción en el proceso inflamatorio,
- 4) acción en la hemólisis,
- 5) acción en la agregación de las plaquetas,
- 6) acción antibacteriana.

20 En todas estas pruebas, se ha comprobado la actividad de los diversos compuestos con la de la fracción 2 anteriormente identificada y con la de preparados terapéuticos a base de alcoholes terpénicos, en particular el sobrerol.

Considerando específicamente cada uno de los compuestos objeto de la presente invención:

25 A - verbenona

1) Toxicidad aguda

30 En la Tabla 1 se dan las DL₅₀ (y los límites de seguridad al 95 %) determinada siguiendo el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 1949) administrando la verbenona por vía intraperitoneal (i.p.) y por

vía oral (p.o.) a grupos de 10 ratones y seis conejos por dosis.

TABLA 1

CALCULO	Animal	Sexo	Vía de administración	DL ₅₀ mg/kg.	Clasificación según Gleason	
5 10	VERBENONA	ratón	m.	i.p.	361(337-385)	Modesta
			f.		325(308-343)	
		ratón	m.	p.o.	1410(1165-1706)	Leve
			f.		1530(1124-1912)	
	Conejo	m.	i.p.	310(250-334)	Modesta	
		f.		232(197-274)		
	Conejo	m.	p.o.	790(608-1027)	Modesta	
		f.		655(570-753)		

Basándose en estos datos, la verbenona aparece como un compuesto perfectamente tolerable, resultando su toxicidad de tipo leve o modesta, según la clasificación de Gleason, en relación con la vía de administración y con la especie animal.

2) Actividad broncodilatadora

La verbenona ha demostrado, tanto "in vitro" como "in vivo", poseer una notable acción broncodilatadora, por la que se diferencia de manera estadísticamente significativa, tanto de los demás fármacos presentes en la fracción 2 de la patente suiza No. 542.163 como del terpeno de referencia (sobrenerol).

a- "in vitro"

En la tráquea de cobaya aislada según la técni-

ca de Constantina (J. Pharmacol., 17, 384, 1965) la verbenona provoca el relajamiento de la musculatura lisa traqueal a una concentración de 125 - 2.000 $\mu\text{g/ml}$. con una intensidad significativamente superior, tanto a la de los terpenos de la fracción 2 como a la del sobrerol (Tabla 2). Además, a concentraciones entre los 10^{-3}M y $5,10^{-3}\text{M}$, inhibe la contracción de la tráquea aislada de cobaya inducida por histamina (10^{-5}M) (Tabla 3).

TABLA 2

Porcentajes de relajamiento (media \pm error standard de 4 preparados) de la tráquea aislada de cobaya determinados por concentraciones de 125 - 500 y 2.000 $\mu\text{g/ml}$.

COMPUESTO	Preparados No.	125 $\mu\text{g/ml}$.	500 $\mu\text{g/ml}$.	2000 $\mu\text{g/ml}$.
VERBENONA	4 \bar{m}	26,25	61,25	71,37
	e. s.	2,39	2,39	1,15
FRACCION 2	4 \bar{m}	13,5	33,75	52,25
	e. s.	1,70	1,49	2,95
SOBREROL	4 \bar{m}	1,87	5,62	20,75
	e. s.	1,19	2,13	1,49

TABLA 3
Verbenona

Porcentajes de inhibición del espasmo histamínico debido al relajamiento de la musculatura traqueal (media \pm e.s. de 4 preparados).

5

Conc.	$10^{-3}m$	$5,10^{-3}m$
\bar{m}	29,2	96,8
e.s.	5,1	16,7

b - "in vivo"

10

La verbenona, inyactada por vía endovenosa en el perro anestesiado a dosis de 0,6 - 4,8 mg/kg produce una notable reducción de las resistencias pulmonares determinadas según la técnica de Diamond (Arch. Int. Pharmacodyn. 168, 239, 1967) (Tabla 4). Además, perfundida por vía endovenosa en el conejo, a la dosis de 2,5 ml/kg/min inhibe el broncoespasmo experimental producido por la histamina (100 μ g/kg i.v.) en medida estadísticamente superior tanto a la de los terpenos de la fracción 2 como a las del sobrerol (Tabla 5).

15

TABLA 4

Verbenona - Reducciones en porcentaje de la resistencia pulmonar, administración endovenosa en el perro (Media \pm e.s. de 4 animales).

5	Dosis mg/kg	0,6	1,2	2,4	4,8
	\bar{m}	7,175	10,85	22,225	30,6
	e.s.	6,786	7,7	18,636	13,567

TABLA 5

10 Porcentajes de inhibición del broncoespasmo histamínico por perfusión endovenosa en el conejo (Media de 4 animales \pm e.s.).

Tiempos de perfusión		(15')	(30')	(60')	
Compuesto					
15	VERBENONA	\bar{m}	36,25	46,27	73,32
		e.s.	1,65	9,00	7,17
	FRACCION 2	\bar{m}	16,30	24,20	38,92
		e.s.	3,62	4,39	3,67
	SOBREROL	\bar{m}	2,15	1,15	3,97
		e.s.	4,30	6,39	8,73

20 3) Actividad antiinflamatoria

En la rata albina de especie COBS (Charles River) la verbenona, administrada por vía i.p. a la dosis de 30 mg/kg, inhibe el edema experimental de la pata por inyección

de carragenina (Winter C.A. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544, 1962) tanto en ratas normales como suprarrenalectomizadas en medida estadísticamente significativa, superior a la de la fracción 2 y a la del sobrerol (Tabla 6). Administrada por vía i.p. en la rata, a dosis de 36 y 120 mg/kg muestra una intensa actividad antiexudativa en la pleuritis experimental inducida por trementina (Hurley J.V. et al., J. Path., 91, 575, 1966) en medida similar a la de la aspirina (Tabla 7).

TABLA 6

Actividad antiinflamatoria en el edema por carragenina en la rata.

Compuesto	Dosis mg/kg i.p.	% de inhibición del edema plantar después de 4 h. de la administración (media de 6 animales \pm e.s.)
Verbenona	30	29
Fracción 2	30	21
Sobrerol	30	11

4) Actividad antihemolítica "in vitro"

La verbenona protege "in vitro" los eritrocitos de la rata contra la hemólisis inducida por tensioactivo (Tween 30) con una concentración eficaz del 50 % (CE 50) de 639,5 μ g/ml (límites de seguridad 95 %: 518,0 - 760,11).

5) Actividad antiagregativa "in vitro"

La verbenona, a concentraciones de 160 a 1280 μ g/ml, inhibe la agregación de plaquetas "in vitro" por ADP, evaluada siguiendo el método de Born y Cross (J. Physiol.,

London, 168, 178, 1963) en medida superior a los terpenos de la fracción 2 y a la del sobrerol (Tabla 8).

TABLA 7

ACTIVIDAD DE LA VERBENONA EN LA PLEURITIS POR TREMENTINA EN LA RATA

Tratamiento i.p.	ml. de exudado	± e.s.	Porcentaje de inhibición	Significancia P
Controles (disolvente)	1,97	0,24	-	-
Aspirina (100 mg/kg)	1,30	0,13	34 %	<0,01
Verbenona (36 mg/kg)	1,23	0,24	37,6 %	<0,01
Verbenona (120 mg/kg)	0,97	0,22	50,1 %	<0,01

TABLA 8

Agragación de plaquetas y % de inhibición (\bar{m} entre las pruebas repetidas).

	CONCENTRACIONES FINALES	% DE INHIBICION
5	CONTROL	0
	VERBENONA 1280 $\mu\text{g/ml}$	100
	" 640 $\mu\text{g/ml}$	44
	" 320 $\mu\text{g/ml}$	5
	" 160 $\mu\text{g/ml}$	0
10	CONTROL	0
	SOBREROL 4000 $\mu\text{g/ml}$	32
	" 2000 $\mu\text{g/ml}$	24
	" 1500 $\mu\text{g/ml}$	12
	" 1000 $\mu\text{g/ml}$	4
15	CONTROL	0
	FRACCION 2 1280 $\mu\text{g/ml}$	70
	" 1016 $\mu\text{g/ml}$	18
	" 806 $\mu\text{g/ml}$	14
	" 640 $\mu\text{g/ml}$	0

20 6) Actividad antibacteriana

La verbenona está dotada de una modesta actividad antibacteriana sobre los gérmenes gram-positivos y gram-negativos, con una CMI (concentración mínima inhibidora) de 800 $\mu\text{g/ml}$ sobre *Staphylococcus aureus* y sobre la *Escherichia coli* (Tabla 9) resultando activa como la fracción 2 y mas que el sobrerol.

25

TABLA 9

Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) en $\mu\text{g/ml}$.

Microorganismos	Staphylococcus aureus	Escherichia coli
Compuesto		
Verbenona	800	800
Fracción 2	800	800
Sobrerol		

En conclusión, el compuesto ha demostrado poseer una notable acción broncodilatadora por la cual se diferencia, de manera estadísticamente significativa, tanto de los demás fármacos presentes en la fracción 2 de la patente suiza 542.163 como del terpeno de referencia (sobrerol).

Por estas características particulares suyas, la verbenona es eficaz como ingrediente activo en un fármaco particularmente indicado en la terapia de las enfermedades broncopulmonares, acompañadas por una obstrucción de las vías respiratorias de naturaleza inflamatoria e infecciosa.

La dosis prevista para el empleo terapéutico es de 10 - 100 mg/día.

B - Mirtenal

1) Toxicidad aguda

La DL_{50} , determinada según el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther.; 96, 99, 1949) administrando el mirtenal i.v. a grupos de diez ratones ha resultado ser de 170 mg/ml.

2) Actividad broncodilatadora

El mirtenal ha demostrado, tanto "in vitro" co-

mo "in vivo" poseer una discreta acción broncodilatadora.
a - "in vitro"

En la tráquea de cobaya aislada según la técnica de Constantina (J. Pharmacol. 17, 384, 1965) el mirtrenal provoca el relajamiento de la musculatura lisa traqueal a una concentración de 125 - 2000 $\mu\text{g/ml}$ con una intensidad estadísticamente superior a la de la fracción 2 y a la del sobrerol (Tabla 10).

TABLA 10

Porcentajes de relajamiento (media \pm error standard de 4 preparativos) de la tráquea aislada de cobaya determinados por concentraciones de 125 - 500 y 2000 $\mu\text{g/ml}$.

Compuesto	Preparados n.	125 $\mu\text{g/ml}$	500 $\mu\text{g/ml}$	2000 $\mu\text{g/ml}$
MIRTENAL	\bar{m}	7,5	47,5	62,5
	4 e.s.	5,0	15,0	20,7
FRACCION 2	\bar{m}	13,5	33,75	52,25
	4 e.s.	1,70	1,49	2,95
SOBREROL	\bar{m}	1,87	5,62	20,75
	4 e.s.	1,19	2,13	1,49

b - "in vivo"

El mirtrenal perfundido por vía endovenosa en el conejo a la dosis de 2,5 ml/kg/min., inhibe el broncoespasmo experimental por histamina (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) de manera estadísticamente superior al Sobrerol y ligeramente inferior a la fracción 2 (Tabla 11).

TABLA 11

Porcentajes de inhibición del broncoespasmo istamínico por perfusión endovenosa en el conejo (media de 4 animales \pm e.s.).

Tiempos de perfusión		(15')	(30')	(60')
5	Compuesto			
	MIRTENAL \bar{m}	25,4	20,4	28,8
	e.s.	10,4	16,2	13,5
	FRACCION 2 \bar{m}	16,30	24,20	38,92
	e.s.	3,62	4,39	3,67
10	SOBREROL \bar{m}	2,15	1,15	3,97
	e.s.	4,30	6,39	8,73

3) Actividad antiinflamatoria

15 En la rata albina de especie COBS (Charles River) el mitrenal suministrado por vía i.p. a la dosis de 30 mg/kg inhibe el edema experimental de la pata por inyección de carragenina (Winter C.A. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544, 1962) en medida superior a la de la fracción 2 y a la del sobrerol (Tabla 12).

TABLA 12

Actividad antiinflamatoria en el edema por carragenina en la rata.

Compuesto	Dosis mg/kg i.p.	% de inhibición del edema plantar después de 4 h. de la administración (media de 6 animales \pm e.s.)
5 Verbenona	30	29
Fracción 2	30	21
Sobrerol	30	11

4) Actividad antihemolítica "in vitro"

10 El mirtenal, a concentraciones de 80 a 500 μ g/ml protege los eritrocitos de rata, de la hemólisis inducida por tensioactivos (Tween 80) con una concentración eficaz al 50 % igual a 157,09 μ g/ml (límites de seguridad a 95 % = 112,3 - 189,9).

5) Actividad antiagregante

15 El mirtenal a concentraciones de 160 a 1280 μ g/ml. inhibe "in vitro" la agregación de plaquetas por ADP, evaluada siguiendo el método de Born y Cross (J. Physiol., London, 168, 178, 1963) en medida superior a la fracción 2 y al sobrerol (Tabla 13).

TABLA 13

Agregación de plaquetas y % de inhibición (\bar{m} entre las pruebas repetidas).

	CONCENTRACIONES FINALES	% DE INHIBICION
5	CONTROL	0
	MIRTENAL 1280 $\mu\text{g/ml}$	75
	" 640 $\mu\text{g/ml}$	20
	" 320 $\mu\text{g/ml}$	12
	" 160 $\mu\text{g/ml}$	0
10	CONTROL	0
	SOBREROL 4000 $\mu\text{g/ml}$	32
	" 2000 $\mu\text{g/ml}$	24
	" 1500 $\mu\text{g/ml}$	12
	" 1000 $\mu\text{g/ml}$	4
15	CONTROL	0
	FRACCION 2 1280 $\mu\text{g/ml}$	70
	" 1016 $\mu\text{g/ml}$	18
	" 806 $\mu\text{g/ml}$	14
	" 640 $\mu\text{g/ml}$	0

20 6) Actividad antibacteriana

El mirtenal está dotado de una notable actividad antibacteriana sobre los gérmenes gram-positivos, y menos sobre los gram-negativos, con una CMI (Concentración Mínima Inhibidora) de 200 $\mu\text{g/ml}$ en el *Staphylococcus aureus* y de 800 $\mu\text{g/ml}$ en la *Escherichia coli* resultando mas activo que la fracción 2 y que el sobrerol (Tabla 14).

25

TABLA 14

Concentraciones mínimas Inhibidoras (CMI) en µg/ml.

Microorganismo	Staphylococcus aureus	Escherichia coli
Compuesto		
5 Mirtenal	200	800
Fracción 2	800	800
Sobrerol		

En conclusión, este compuesto ha demostrado poseer una notable acción antibacteriana, por la cual se diferencia de forma estadísticamente significativa de las mezclas terpénicas de la fracción 2 de la patente suiza y de los demás fármacos de referencia. El mirtenal posee una acción antiinflamatoria de modesta importancia; desarrolla una acción antihemolítica y, por último, posee también una acción de tipo broncodilatador y una acción antiagregativa. Por estas características particulares suyas, el mirtenal está indicado como ingrediente activo de fármacos particularmente indicados en la terapia broncopulmonar cuando existe una importante componente bacteriana o al menos se exige una terapia a base de antibióticos. En relación con estas indicaciones, fue prevista la administración de 10 - 100 mg/día de mirtenal.

C - Pinocarveol

1) Toxicidad aguda

La DL₅₀ determinada según el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 1949) suministrando el pinocarveol i.v. a grupos de 10 ratones, ha resultado ser de 140 mg/kg.

2) Actividad broncodilatadora

El pinocarveol ha demostrado tanto "in vitro" como "in vivo" que posee una discreta acción broncodilatadora.
a - "in vitro"

5 En la tráquea de cobaya aislada según la técnica de Constantina (J. Pharm. Pharmacol., 17, 384, 1965). El pinocarveol provoca el relajamiento de la musculatura lisa traqueal a una concentración de 125 - 2000 $\mu\text{g/ml}$ con una intensidad estadísticamente superior a la del sobrerol y similares a de la fracción 2.

10 b - "in vivo"

El pinocarveol perfundido por vía endovenosa en el conejo a dosis de 2,5 mg/kg/min., inhibe el broncoespasmo experimental por istamina (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) de manera estadísticamente superior tanto a la del sobrerol como a la de la fracción 2.

3) Actividad antiinflamatoria

En la rata albina de especie COBS (Charles River) el pinocarveol suministrado por vía i.v. a la dosis de 30 mg/kg inhibe el edema experimental de la pata por inyección de carragenina (Winter C.A. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962) en medida superior a la de la fracción 2 como a la del sobrerol.

4) Actividad antihemolítica "in vitro"

25 El pinocarveol a concentraciones de 20 a 200 $\mu\text{g/ml}$ protege eritrocitos de rata, de la hemólisis inducida por tensioactivos (Tween 80) con una Concentración eficaz al 50 % igual a 132,29 $\mu\text{g/ml}$ (límites de seguridad a 95 % = 111,5 - 153,04).

5) Actividad antiagregativa

El pinocarveol a concentraciones de 160 a 1280 µg/ml inhibe "in vitro" la agregación de plaquetas por ADP, evaluada siguiendo el método de Born y Cross (J. Physiol., London, 168, 178, 1963) en medida superior a los terpenos de la fracción 2 y al sobrerol.

6) Actividad antibacteriana

El pinocarveol está dotado de una modesta actividad antibacteriana sobre los gérmenes gram-positivos y gram-negativos con una CMI (concentración mínima inhibidora) de 800 µg/ml de Staphylococcus aureus y en la Escherichia coli, resultando mas activo que el sobrerol y similar a la fracción 2.

En conclusión, el compuesto ha demostrado poseer una notable acción antiinflamatoria por la cual se diferencia de manera estadísticamente significativa de los demás fármacos, como la mezcla de la fracción 2 de la patente suiza mencionada y respecto al terpeno de referencia (sobrerol).

El pinocarveol posee una modesta actividad broncodilatadora; está también dotado de una notable acción anti-hemolítica por la que puede atribuirse a este compuesto una acción estabilizadora a nivel de las membranas celulares.

El pinocarveol posee una modesta acción antibacteriana y desarrolla también una evidente acción antiagregativa. Por estas particulares características del mismo, el pinocarveol puede constituir el ingrediente activo de un fármaco particularmente indicado para las terapias broncopulmonares acompañadas por un intenso cuadro inflamatorio de las vías respiratorias.

Las dosis previstas para esta aplicación tera-

péutica son de 10 a 100 mg/día.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden presentarse en forma de preparados para administración oral, normal o retrasado, en particular cápsulas blandas, ampollas inyectables, supositorios, sprays en diversas formas de solución, pomadas y cremas con los vehículos, excipientes, etc., de uso normal y habitual en la técnica farmacéutica, tanto como componentes simples, como también en asociación con fármacos indicados en estas enfermedades, por ejemplo, antibacterianos, antibióticos, quimioterápicos, sulfamídicos y antiinflamatorios, cortizónicos, analgésicos.

Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar de modo no limitativo la preparación de los compuestos según la presente invención.

EJEMPLO 1

a - Oxidación de los alcoholes

100 g. de mezcla terpénica de la fracción 2 de la patente suiza No. 542.163, constituida en un 20 - 30 % por compuestos de función acarbonílica (fundamentalmente verbenona y mirtenal) y en un 50 - 60 % por compuestos de función alcohólica (fundamentalmente verbenol y mirtenol) se disuelven en 2000 ml. de acetona seca.

Aparte se prepara la solución oxidante, mezclando con cuidado 37,41 g. de CrO_3 en 32,2 ml. de H_2SO_4 concentrado, y en la cantidad necesaria de agua para obtener un volumen final exactamente igual a 140 ml. El ácido crómico se añade posteriormente, gota a gota, a la solución acetónica, bajo agitación, enfriando en baño de hielo a fin de mantener la temperatura siempre por debajo de 30° C.

Terminada la adición se deja en reposo durante 10 minutos, se filtra sobre panel de celita y se recupera el filtrado evaporando las zonas bajo presión reducida a 40° C.

El residuo se diluye con agua, se neutraliza en frío con NaOH al 10 % y se extrae con CHCl_3 hasta que se agotan las aguas.

Los extractos orgánicos reunidos se secan en Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran hasta el residuo a presión reducida a 40° C.

De este modo se obtienen unos 100 g. de producto crudo, constituido de un 50 - 60 % por compuesto de función carbonílica (fundamentalmente verbenona y mirtenal).

b - Separación de los compuestos carbonílicos del crudo de oxidación.

En un recipiente adecuado se introducen 100 g. de mezcla cruda obtenida en la fase a del proceso, disueltos en 500 ml. de éter y una solución constituida por 120 g. de NaHSO_3 y 72 g. de NaHCO_3 en 2000 ml. de agua. Se bate vigorosamente durante unas 20 horas a la temperatura ambiente, se transfiere a embudo separador y se separa la fase orgánica.

La fase acuosa se lava con 2 x 500 ml. de éter, después de lo cual se recupera la solución bisulfítica acuosa y se somete a destilación y corriente de vapor.

De la elaboración del destilado se obtienen 50 - 55 g. de mezcla constituida practicamente por verbenona y de mirtenal puros.

c - Obtención del mirtenal y verbenona puros.

50 g. de producto procedente de la fase anterior se somete a destilación fraccionada en vacío a 20 mm Hg, utilizando una columna de reflujo llena con virutas de níquel.

La destilación se realiza lentamente (5 - 8 ml/h), manteniendo una relación de reflujo de aproximadamente 40 : 1 durante todo el proceso.

5 La fracción que destila a 90 - 95° C. a 20 mm Hg está constituida por mirtenal (19 g.) y presenta las siguientes características químico-físicas:

$$n_D^{20} = 1,50$$

$$d_{20} = 0,98$$

10 IR = bandas a 1684 cm^{-1} $\gamma\text{C} = 0$ conjugado
 1623 cm^{-1} $\gamma\text{C} = 0$ conjugado
 1471 cm^{-1} $\gamma\text{C} - \text{H}$
 1423 - 1387 - 1372

UV λ_{max} (EtOH) = 246 nm (ϵ aproximadamente 8400)

semicarbazona: P.f. 210 - 215° C.

15 La fracción que destila sucesivamente a 110 - 113° C., a 20 mm Hg, está constituida por verbenona (28,5 g.) y presenta las siguientes características químico-físicas:

$$n_D^{20} = 1,49$$

$$d_{20} = 0,97$$

20 IR bandas a 1670 cm^{-1} $\gamma\text{C} = 0$ conjugado
 1615 cm^{-1} $\gamma\text{C} = \text{C}$ conjugado
 1650 - 1435 - 1370

UV λ_{max} (EtOH) = 250 nm $\epsilon = 7.300$

semicarbazona: P.f. 188 - 190° C.

25

EJEMPLO 2

a - Transformación de α -pineno epóxido en pinocarveol.

60 g. de mezcla terpénica de la fracción 2 de

la patente suiza No. 542.163, constituida por el 10 - 15 % de α -pineno epóxido, para el 20 - 30 % de compuestos de función carbonílica y por el 50 - 60 % de compuestos en función alcohólica (verbenol, pinocarveol o mirtenol), se disuelven en 60 ml. de tolueno anhidro. Se añade a la solución un exceso de aluminio isopropóxido (aproximadamente 2 - 3 g.) y se pone en ebullición durante 10 minutos. La mezcla se enfría bien y se acidifica lentamente y con cautela con ácido sulfúrico diluido, manteniéndose siempre a una temperatura menor o igual a 0° C. Las fases se separan, se agotan las aguas con tolueno, se reunen las soluciones orgánicas, se lava con agua y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se concentra a 60° C. bajo presión reducida hasta el residuo. Se obtienen unos 60 g. de producto crudo exento de epóxidos y enriquecido en compuestos de función alcohólica (pinocarveol, verbenol y mirtenol).

b - Separación de los compuestos carbonílicos.

El residuo obtenido en la fase anterior se recupera con 300 ml. de éter dietílico y la solución resultante se somete a agitación vigorosa con una mezcla constituida por 60 g. de NaHSO_3 , 36 g. de NaHCO_3 y 1.000 ml. de agua, se pone en tratamiento durante unas 20 horas a temperatura ambiente. Se transfiere a embudo separador y se separan las fases. La fase acuosa contiene mirtenal y verbenona en forma de aductos bisulfíticos solubles, de los que se pueden regenerar productos puros actuando según lo que se indica en las fases precedentes. La fase orgánica conteniendo los compuestos alcohólicos se lava hasta hacerla neutra con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a residuos bajo presión reducida. Se obtienen 40 - 45 g. de residuo constituido fundamentalmente por pinocarveol, verbenol y mirtenol.

c - Obtención del pinocarveol puro.

El residuo procedente de la fase precedente se somete a destilaciones fraccionadas en vacío, a 20 mm de Hg, usando una columna de reflujo llena con virutas de níquel.

5 La destilación se realiza lentamente (5 - 6 ml/h) manteniendo una relación de reflujo de aproximadamente 40 : 1 durante todo el proceso.

10 La función que destila a 100 - 106° C. a 20 mm de Hg, y que resulta fuertemente enriquecida en pinocarveol, se recoge y se somete a una redestilación en las mismas condiciones.

Se obtienen unos 15 - 18 g. de pinocarveol puro al 95 - 98 %, que tiene las siguientes características químicas-físicas:

15 p.eb.: 103 - 104° C. a 20 mm Hg

$$n_D^{20} = 1,4988$$

$$D_4^{20} = 0,98$$

I.R. bandas características de doble enlace terminal a 6,00 μ y a 11,20 μ

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de verbena, mirtenal y pinocarveol, a partir de mezclas terpénicas oxidadas, caracterizado porque comprende oxidar α -, β -pino; someter la mezcla procedente de la oxidación a un tratamiento oxidante; separar los compuestos carbonílicos y aislar los compuestos deseados mediante destilación fraccionada.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se oxida la mezcla terpénica oxidada, con anhídrido crómico en ácido sulfúrico y, después de separación de los compuestos carbonílicos, se efectúa una destilación fraccionada extrayendo el mirtenal que destila a 90 - 95º C. bajo una presión reducida de 20 mm Hg y la verbenona que destila a 110 - 113º C. a 20 mm Hg.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata la mezcla terpénica oxidada, con un exceso de aluminio isopropóxido, después de lo cual el producto de reacción, privado de los compuestos carbonílicos, se somete a destilación fraccionada con extracción de la fracción que destila a 100 - 106º C. bajo presión reducida de 20 mm de Hg constituida por el pinocarveol.

4ª.- Procedimiento para la obtención de verbena, mirtenal y pinocarveol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

1977

ENRICO CORVI MORA.

