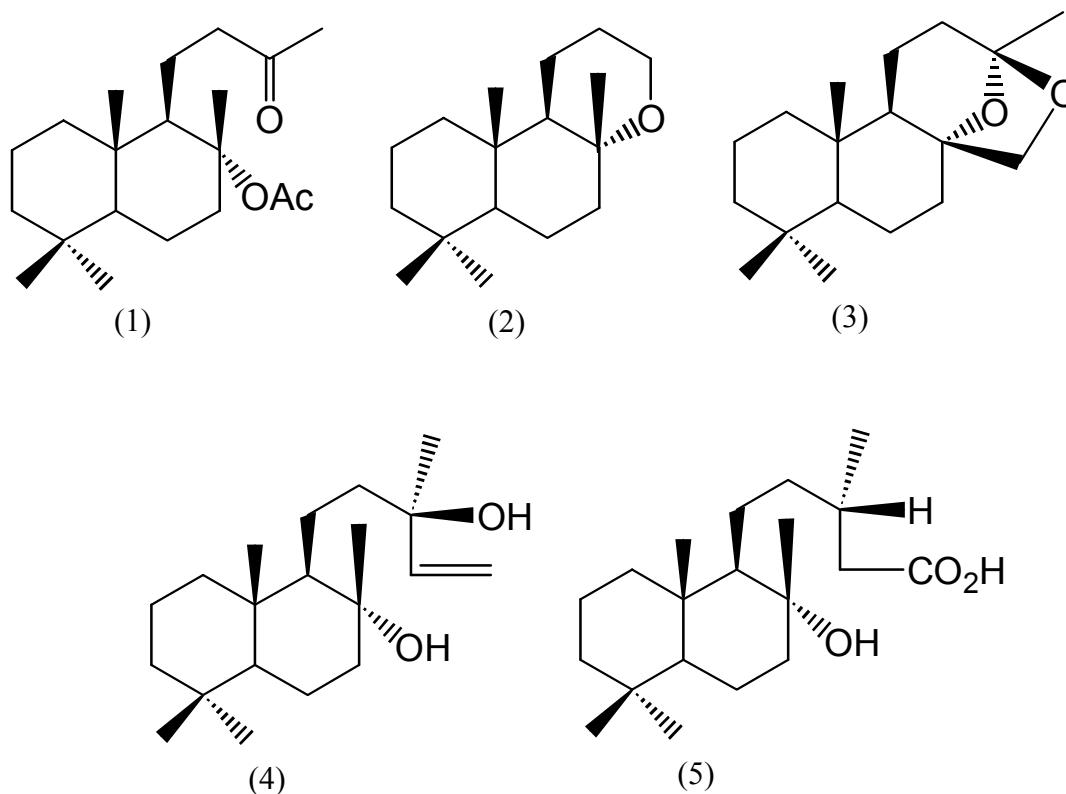


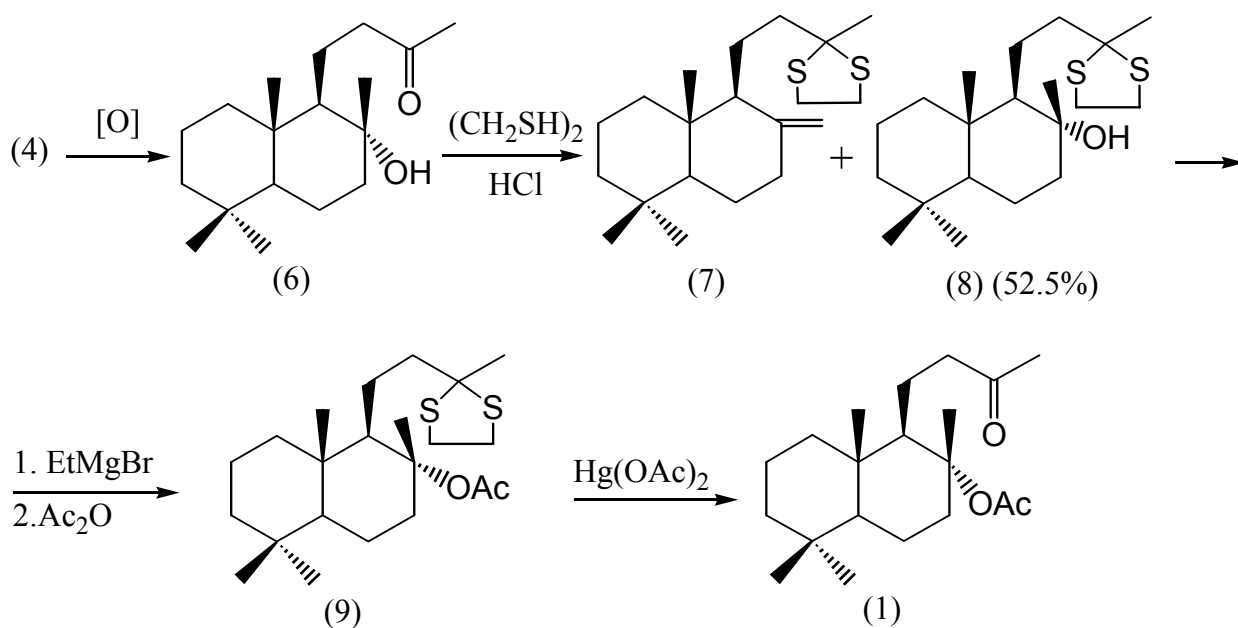
Invenția se referă la un procedeu de sinteză a 8 α -acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-inei (1) – intermediar valoros pentru prepararea ambroxidului homofixatorului (2) și ambracetalului (3), produse odorante cu miros puternic de ambră, utilizate în industria parfumerică [1-3].

8 α -acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-ona (1) a fost sintetizată din diterpenoidele labdanice accesibile sclareol (4) și acidul labdanolic (5). Sunt cunoscute câteva procedee de obținere a acetoxicetonei (1) din sclareol (4).



Prima sinteză a acetoxicetonei (1) a fost realizată pornind de la produsul de oxidare a sclareolului (4) – hidroxiketona (6) prin acetilarea cu dicetenă, cu un randament mic, numai de 5%, și, pe o cale indirectă în patru etape conform schemei 1, blocând grupa carbonilică la prima etapă și deblocând-o la ultima [4].

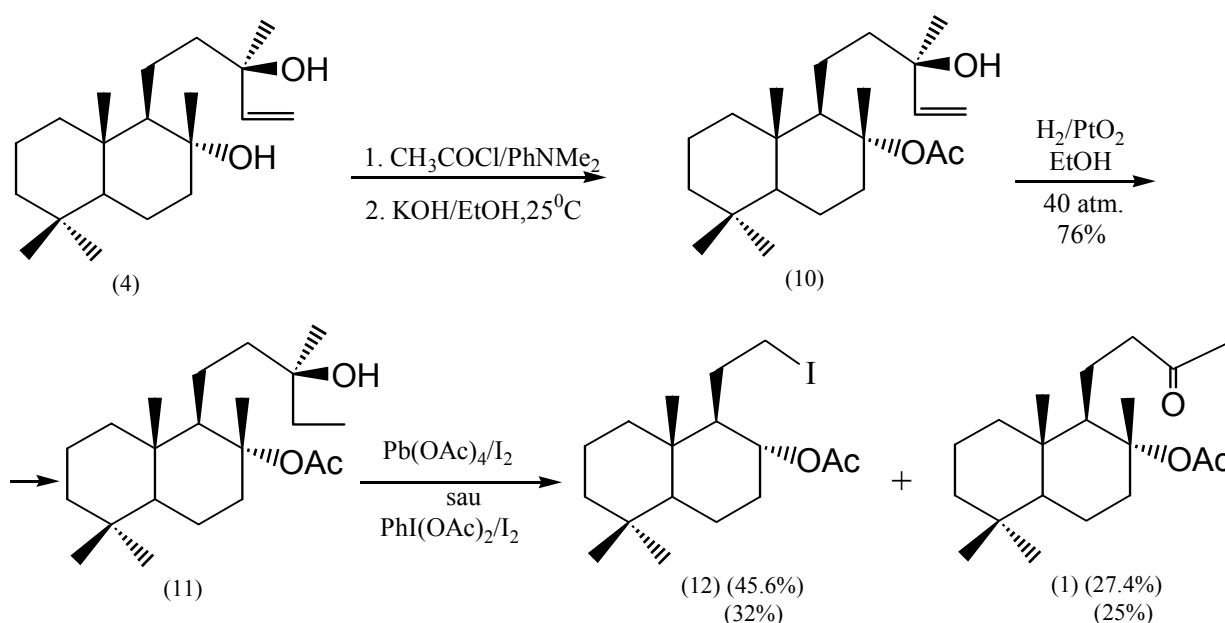
Schema 1



Dezavantaje acestui procedeu de sinteză a acetoxicetonei (1) din sclareol (4) sunt evidente: numărul mare de etape, randamentul sumar mic și utilizarea reactanților toxici și incomozi.

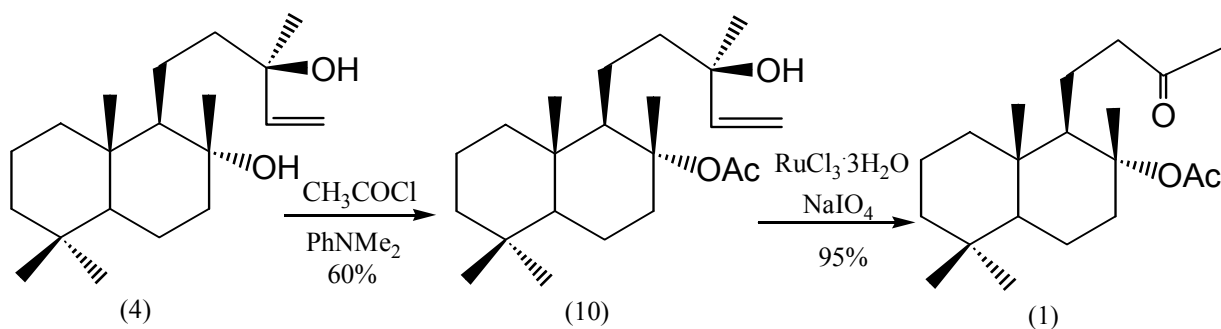
Un alt procedeu de preparare a acetoxicetonei (1) din sclareol (4) a fost descris în lucrarea [5]. El include două variante diferite, fiecare dintre ele constând din patru etape, diferența constituind-o reactantul folosit la efectuarea ultimei etape (schema 2). Acest procedeu la fel include multe etape, randamentul total al acetoxicetonei (1) fiind în ambele variante destul de mic (10%), reactanții utilizați sunt costisitori, unele condiții experimentale sunt incomode (presiune înaltă), iar la etapa finală se obțin amestecuri de compuși, care pot fi separați numai prin cromatografie.

Schema 2



În lucrarea [3] a fost efectuată o sinteză mai scurtă a acetoxicetonei (1) din sclareol (4) ce include numai două etape: monoacetilarea sclareolului (4) cu clorură de acetyl în dimetilanilină și oxidarea monoacetatului sclareolului (10) cu periodat de sodiu, catalizată de tricolorura de ruteniu (schema 3).

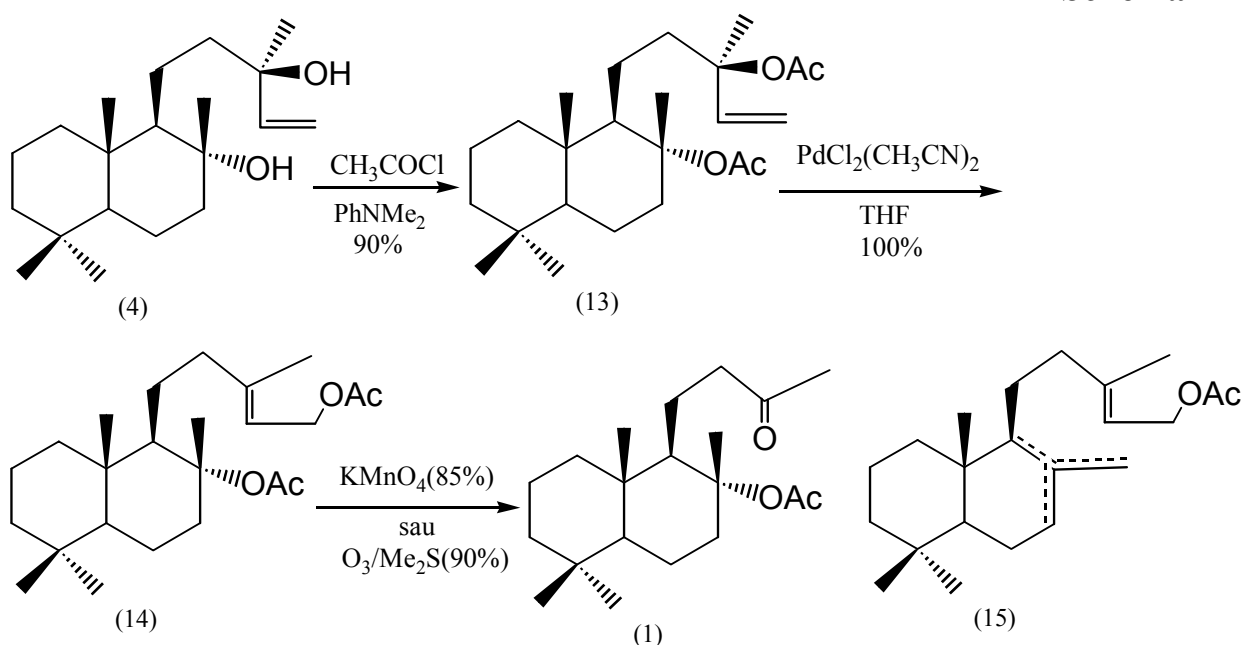
Schema 3



Acest metodă asigură un randament total de 57% al acetoxicetonei (1), însă la prima etapă reacția nu este pe deplin selectivă, formându-se un amestec de substanțe, iar la etapa a doua se folosesc oxidanți greu accesibili și costisitori.

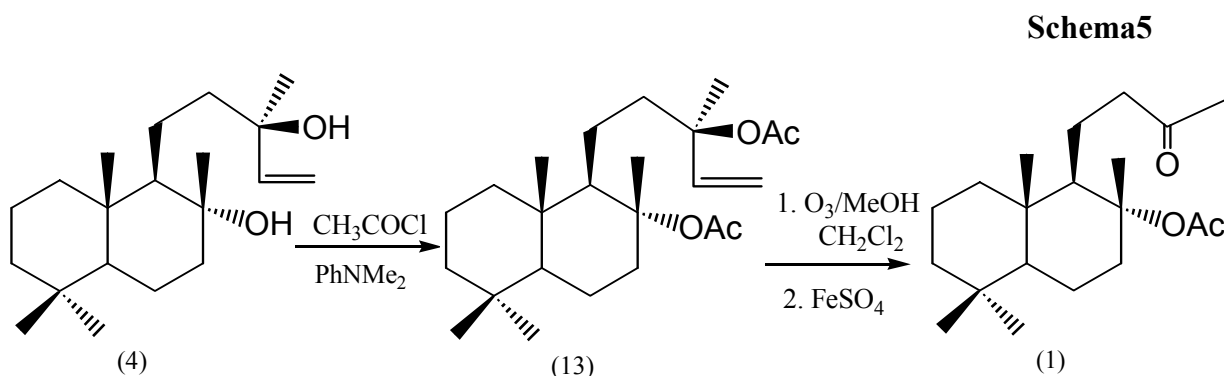
Cel mai eficient procedeu de preparare a 8 α -acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-onei (1) din sclareol (4) a fost elaborat în lucrările [3,6]. Conform acestui procedeu diacetatul sclareolului (14), care se obține la tratarea sclareolului (4) cu un surplus de clorură de acetyl în dimetilanilină (randament 93%, [7]) sau în amestec de clorură de metilen și dimetilanilină (randament 97%, [8]), se izomerizează cantitativ sub influența catalitică a complexului clorurii de paladiu cu acetonitril în diacetat de izosclareol (15), care la oxidare cu permanganat de potasiu [3] sau cu ozon [6] dă cu randament înalt acetoxicetonă (schema 4).

Schema 4



Conform datelor [7] reacția de izomerizare a diacetatului de izosclareol (15) nu decurge totuși cantitativ: de rând cu diacetatul izosclareolului (15) (randament 89%) se formează și o mică cantitate (10%) de produs care elimină a grupa acetoxil din poziția C-8 (16). Dezavantajul de bază al acestui procedeu este utilizarea la etapa de izomerizare a diacetatului sclareolului (14) a compusului coordinativ greu accesibil și costisitor al paladiului cât și mersul neunivoc al acestei reacții.

Problema pe care o rezolvă invenția solicitată constă în simplificarea și perfecționarea procedurii de sinteză a 8 α -acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-unei (1) din sclareol (4) și anume, în reducerea numărului de etape a sintezei și utilizarea reagenților ieftini, ușor accesibili și inofensivi ecologic. Conform invenției diacetatul sclareolului (14), obținut după metoda cunoscută [8], este supus ozonizării cu descompunerea ulterioară a hidroxizilor formați sub influența unui amestec de sulfat de fier (II) și acetat de cupru (II) (schema 5).



Produsul de reacție se obține prin extracția amestecului reacțional cu clorură de metilen, spălarea extractului cu o soluție saturată de NaHCO₃ pentru eliminarea părții acide, apoi spălarea cu apă până la neutru, uscarea extractului cu sulfat de sodiu, filtrarea și evaporarea solventului. Produsul obținut se cromatografiază pe coloană cu silicagel. Rezultatele obținute sunt indicate în tabelul 1. Randamentul maxim constituie 57% și se realizează la efectuarea reacției de ozonizare la temperatura de -60°C. Odată cu ridicarea temperaturii randamentul acetoxicetonei (1) se micșorează.

Avantajele invenției în raport cu soluția cea mai apropiată constau în:

- 1) numărul minim de etape de realizare a transformării sclareolului (4) în 8 α -acetoxi-14,15,-bisnorlabdan-13-onă (1);
- 2) evitarea utilizării reactanților toxici, greu accesibili și costisitori;
- 3) rapiditatea procedurii de ozonizare și randamentul acceptabil al 8 α -acetoxi-14,15,-bisnorlabdan-13-unei (1);
- 4) simplitatea relativă a procedurii de izolare a produsului reacției;
- 5) inofensivitatea ecologică a procedurii de scindare ozonolitică a diacetatului sclareolului (14).

Exemplu de realizare a invenției.

Prin o soluție din 100 mg (0,255 mmol) de diacetat de sclareol (14) în amestec cu 3 ml metanol anhidru și 3 ml clorură de metilen anhidră la temperatura indicată (vezi tabelul 1), se trece un curent de ozon și oxigen până la înalbastrirea soluției. Surplusul de ozon se elimină din soluție prin barbotare de azot. Se adaugă 38 mg (0,255 mmol) de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ și 32 mg (0,255 mmol) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ și soluția obținută se menține la temperatura camerei timp de 12 ore, după ce la ea se adaugă 2 ml soluție de 25% de amoniac și se extrage cu clorură de metilen (4x20 ml). Extractul se spală cu apă (3x30 ml), soluția se usucă cu Na_2SO_4 , se filtrează, solventul se distilează în vid. Reziduul obținut se cromatografiază pe coloană cu silicagel, raportul fiind de 1:30. Rezultatele obținute sunt indicate în tabelul 1.

Tabelul 1

Randamentul 8 α -acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-unei (1) în funcție de condițiile reacției*

N ord.	Temperatura, °C	Timpul, min	Masa părții neutre, mg	Randamentul acetoxicetonei (1), mg (%)
1	24	5	58	28(34)
2	0	5	42	28(34)
3	0	1,5	71	28(34)
4	-15	1,5	87	44(52)
5	-50	1,5	82	45(53)
6	-60	1,5	83	48(57)
7	-70	1,5	94	48(57)
8	-80	1,5	96	48(57)

*Masa diacetatului sclareolului introdus în reacție în toate experiențele a constituit 100 mg.

IR (CCl_4) : 1735, 1700, 1370, 1245.

^1H NMR (CDCl_3) : 0,67 (s, 3H), 0,76 (s, 3H) [C_4 -(CH_3) $_2$], 0,82 (s, 3H, C_{10} - CH_3), 1,45 (s, 3H, C_8 - CH_3), 1,91 (s, 3H, C_{13} - CH_3), 2,16 (s, 3H, -OAc).