



MD 2019 B2 2002.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2019 (13) B2
(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 49/115, 45/40

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2001 0043 (22) Data depozit: 2001.02.22 (41) Data publicării cererii: 2002.09.30, BOPI nr. 09/2002	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2002.10.31, BOPI nr. 10/2002
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: VLAD Pavel, MD; ARÎCU Aculina, MD; BARCARI Elena, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) Procedeu de obținere a 8α-acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-unei din diacetat de sclareol

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un procedeu de obținere din diacetat de sclareol a compusului 8α-acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-onă, intermediar în sinteza compușilor cu miros puternic de ambră, utilizați în industria parfumerică.

Procedeul constă în oxidarea prin ozonizarea diacetatului de sclareol în soluție de amestec de metanol și clorură de metilen la temperatura de -80 ...+24 °C, tratarea produsului ozonizării cu un

5
2
amestec de cantități echivalente de heptahidrat de sulfat feros și monohidrat de diacetat de cupru la temperatura camerei, cu izolarea și purificarea ulterioară a produsului final.

Revendicări: 2

10

15

MD 2019 B2 2002.10.31

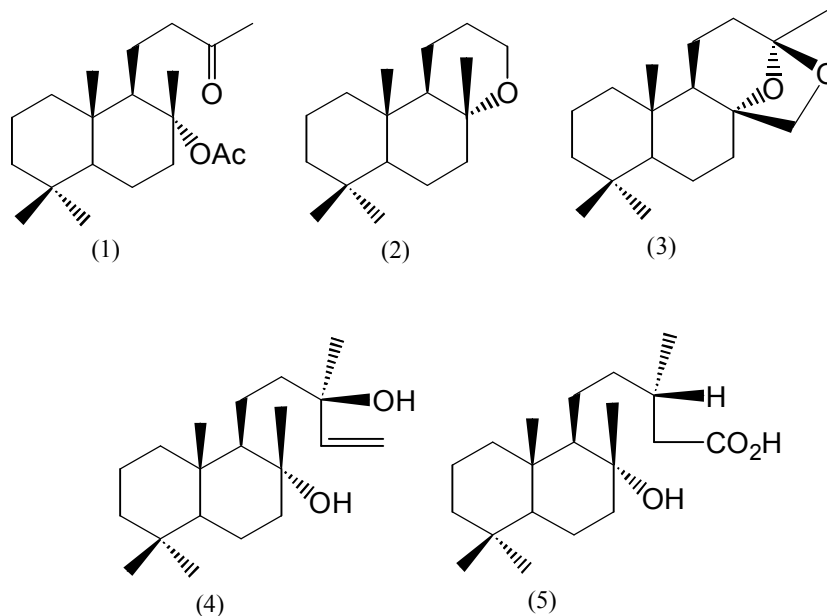
MD 2019 B2 2002.10.31

3

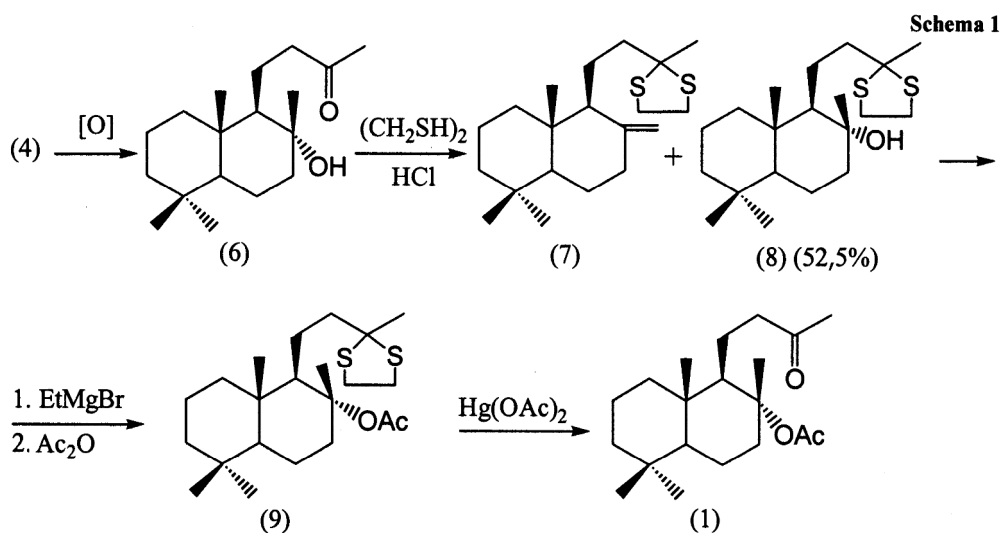
Descriere:

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

- 5 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).



- 10 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].



- 15 Dezavantajele 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.

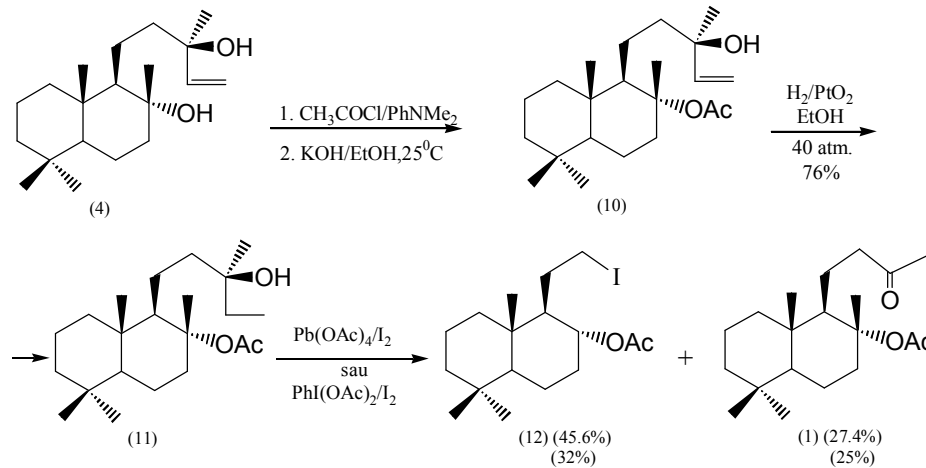
MD 2019 B2 2002.10.31

4

doă 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%), reacții utilizate sunt costisitoare, unele condiții experimentale sunt incomode (presiune înaltă), iar la etapa finală se obțin amestecuri de compuși, care pot fi separați numai prin cromatografie.

5

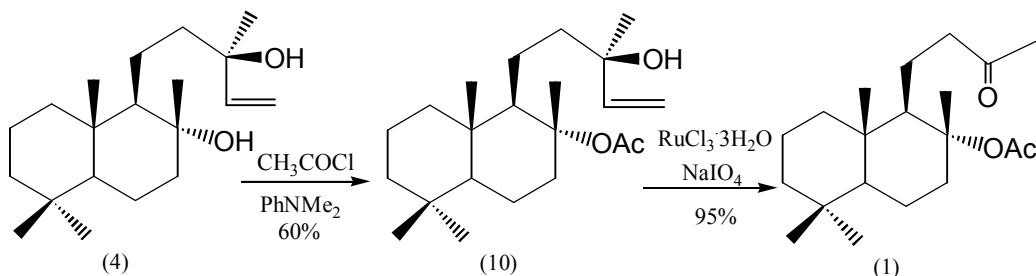
Schema 2



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 dimetilamină și oxidarea monoacetatului sclareolului (10) cu periodat de sodiu, catalizată de trichlorura de ruteniu (schema 3).

10

Schema 3



15

Acest procedeu 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.

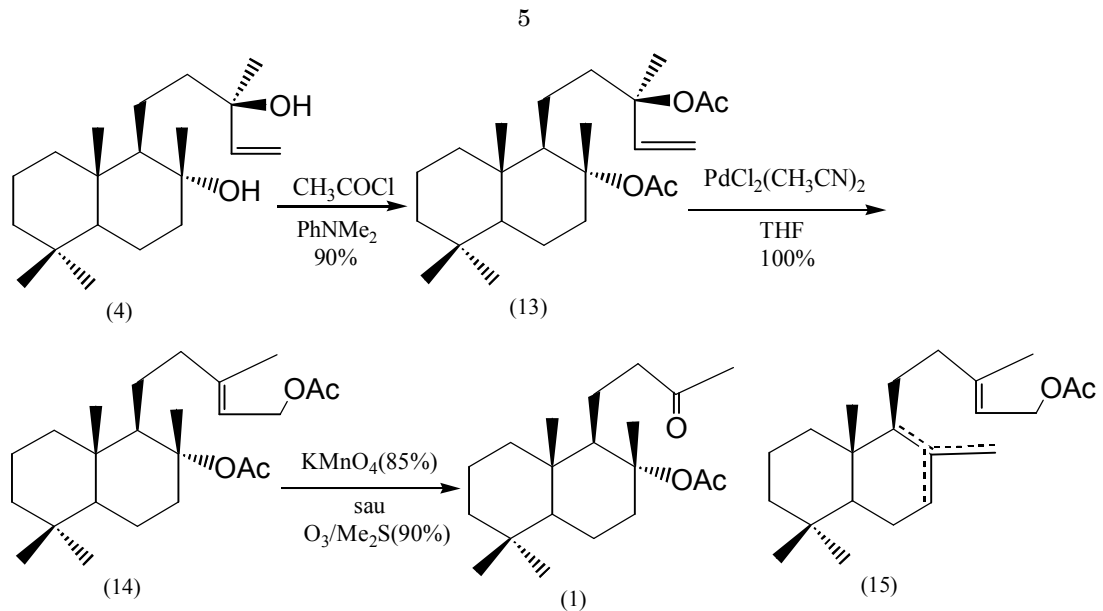
20

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 dimetilamină (randament 93%, [7]) sau în amestec de clorură de metilen și dimetilamină (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).

25

Schema 4

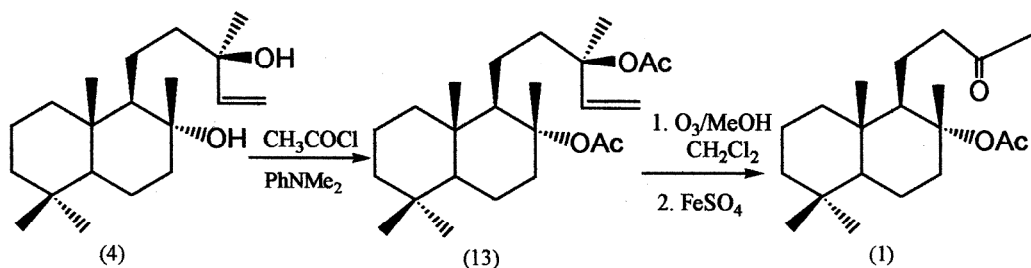
MD 2019 B2 2002.10.31



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 grupa acetoxil din poziția C-8 (16). Dezavantajul principal 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 procedului de sinteză a 8α-acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-onei (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).

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

Exemplu de realizare a invenției

MD 2019 B2 2002.10.31

6

5 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 cu 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

10

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

nr.	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.

15

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).

20

(57) Revendicări:

- 5 1. Procedeu de obținere a 8 α -acetoxi-14,15-bisnorlabdan-13-unei din diacetat de sclareol, **caracterizat prin aceea că** diacetatul de sclareol se oxidează direct prin ozonizare în soluție de amestec de metanol și clorură de metilen, la temperatura de -80...+24°C, produsul ozonizării se tratează cu un amestec de cantități echivalente de heptahidrat de sulfat feros și monohidrat de acetat de cupru la temperatura camerei, cu izolarea și purificarea ulterioară a produsului final.
- 10 2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** diacetatul de sclareol se dizolvă în amestec 1:1 după volumul de metanol și clorură de metilen, iar ozonizarea se efectuează la temperatura de -60°C.

(56) Referințe bibliografice:

1. Влад П.Ф., Колца М.Н. Синтез и применение душистых веществ из лабдановых дитерпеноидов. Кишинев, Штиинца, 1988, с. 7-15
2. J.G. Urones, P. Basabe, J.S. Marcos, J.G. Gonzales, V. Jimenez, J. Sexmero, A.M. Lithgow, Tetrahedron, 1992, vol. 48, nr. 45, p. 1991
3. J.P. Zahra, F. Chauvet, J. Coste-Maniere, P. Martres, P. Perfetti, B. Waegell, Bull. Soc. Chim. France, 1997, vol. 130, nr. 10-11, p. 1001
4. D.B. Bigley, N.A.J. Rogers, J.A. Barltrop, J. Chem. Soc., 1960, nr. 11, p. 4613
5. Ph.A. Christensen, Tetrahedron, 1988, vol. 44, nr. 7, p. 1925
6. I.C. Coste-Maniere, J.P. Zahra, B. Waegell, Tetrahedron Letters, 1988, vol. 29, nr. 9, p. 1017
7. G. Ohloff, Helv. Chim. Acta, 1958, vol. 41, nr. 3, p. 845
8. J.G. Urones, J.S. Marcos, P. Basabe, A. Gomez, A. Estrela, A.M. Lithgow, Natural Product Letters, 1994, vol. 5, nr. 2, p. 217

Șef-adjunct

Direcție Inventii:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

LOZOVANU Maria