



MD 3273 G2 2007.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3273** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.: *C07C 33/14* (2006.01)
C07C 67/28 (2006.01)
C07C 13/48 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2006 0187 (22) Data depozit: 2006.07.14</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2007.03.31, BOPI nr. 3/2007</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: VLAD Pavel, MD; CUCICOVA Caleria, MD; ARICU Aculina, MD; BARBA Alic, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD</p>	

(54) **Procedeu de obținere a acetatului drimenolului din 11-monoacetatul driman-8 α ,11-diolului**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la chimia sesquiterpenoidelor, în special la un procedeu de obținere a acetatului drimenolului, intermediar valoros în sinteza compușilor biologic activi, din 11-monoacetatul driman-8 α ,11-diolului.

Procedeu de obținere a acetatului drimenolului din 11-monoacetatul driman-8 α ,11-diolului include dizolvarea 11-monoacetatului driman-8 α ,11-diolului în acetonitril, tratarea soluției obținute cu ester trimetilsililic al acidului metansulfonic luat în exces molar de 1:5, agitarea amestecului de reacție timp de 10 minute la o temperatură de 0...20°C, diluarea și extracția amestecului, spălarea, uscarea, filtrarea

2
5 extractului și eliminarea solventului în vid. Totodată acetatul drimenolului se izolează prin cromatografie pe coloană cu silicagel.
Revendicări: 1

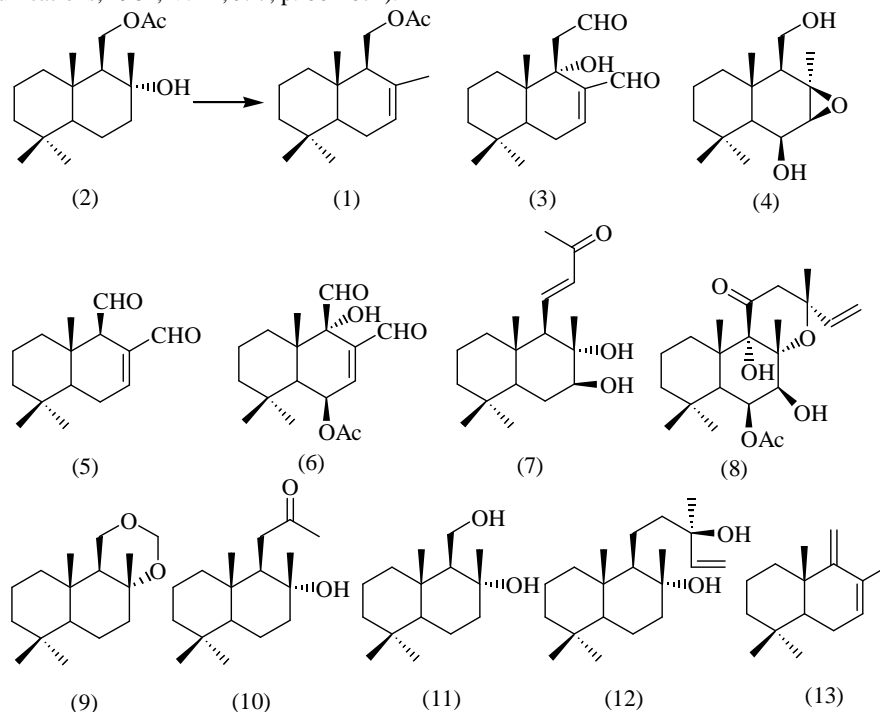
10
15

MD 3273 G2 2007.03.31

Descriere:

Invenția se referă la chimia terpenoidelor, în special la un procedeu de obținere a acetatului drimenolului (drimenilacetat) (1), intermediar valoros în sinteza compușilor drimanici biologic activi, din 11-monoacetatul driman-8 α ,11-diolului (2).

5 Drimenilacetatul (1) a fost folosit la sinteza warburganalului (3) (M.Z. Oyarzun, M. Cortes, J. Sierra. Synthesis of (-)-drim-7-ene-9 α ,11,12-triol. The direct precursor of (-)-warburganal. Synthetic Communication, 1982, V.12, №12, p. 951-958), uvidinei C (4) (J. Lopez, J. Sierra, M. Cortes. Synthesis of natural uvidin C. Chemistry Letters, 1986, №12, p. 2073-2074), poligodialului (5) (I. Razmilic, J. Lopez, J. Sierra, M. Cortes. An alternativ partial synthesis of (-)-polygodial. Synthetic Communication, 1987, V.17, №1, p. 95-103), ugandensidialului (6) (M. Cortes, I. Razmilic, J. Lopez. Synthesis of (-)-ugandensidial. J. Natural Products, 1990, V. 53, №5, p. 1369-1371), sterebinei D (7) (M. Cortes, I. Razmilic, J. Lopez, F. Leyton. Synthesis of natural sterebin D. Bull. Soc. Chim. Belg., 1989, V. 98, №6, p. 417-418), a compușilor înrudiți cu forscolina (8) (I. Razmilic, J. Lopez, M. Cortes. A synthetic approach to ring B of forscolin. Synthetic Communication, 1993, V. 23, №8, p. 1155-1173) și a compusului cu miros de ambră (9) (H. Maturana, J. Sierra, J. Lopez, M. Cortes. Synthesis of 1,3-dioxans related with ambergris. Synthetic Communications, 1984, V. 14, №7, p. 661-674).



11-monoacetatul driman-8 α ,11-diolului (2) a fost obținut cu un randament cantitativ din 11-bishomodriman-8 α -ol-12-onă (10) (K.I. Kuchkova, Yu.M. Chumakov, Yu.A. Siminov, G. Bocelli, A.A. Panasenco, P.F. Vlad. A short synthesis of 11-monoacetate of drimane-8 α ,11-diol from norambreinolide, Synthesis, 1997, №9, p. 1045-1047). El a fost, de asemenea, sintetizat la acetilarea driman-8 α ,11-diolului (11) în condiții standard (anhidridă acetică în piridină) (S.W. Pelletier, S. Lajsic, Y. Ohtsuca, Z. Djarmati. J. Organic Chemistry, 1975, V. 40, p. 1607-1609).

Se cunoaște procedeu de sinteză a compusului (2) din sclareol (12) [1]. Dezavantajele acestui procedeu sunt numărul mare de etape ale sintezei și randamentul sumar moderat.

Cea mai apropiată soluție de procedeu revendicat este procedeu de obținere a drimenilacetatului (1) din 11-monoacetatul driman-8 α ,11-diolului (2) [2]. Soluția oxiacetatului (2) în clorură de metilen la temperatura de -19°C în atmosferă inertă se tratează la agitare cu tetraclorură de staniu. Amestecul se diluează cu clorură de metilen și se toarnă în gheață. Stratul organic se spală cu apă, se usucă cu sulfat de sodiu anhidru și se distilează în vid. Însă acest procedeu are un șir de dezavantaje:

- randamentul mic (\approx 25%) al drimenilacetatului (1);
- necesitatea de a folosi reagenți (SnCl₄) și solvenți (CH₂Cl₂) toxici;
- necesitatea de a petrece reacția la temperatură joasă (-19°C).

MD 3273 G2 2007.03.31

4

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în perfecționarea procedurii de sinteză a drimenilacetatului (1) din oxiacetat (2) prin simplificarea lui, datorită eliminării reagenților toxici și în mărirea randamentului produsului final (1).

5 Procedeul, conform invenției, include dizolvarea 11-monoacetatului driman-8 α ,11-diolului în acetonitril, tratarea soluției obținute cu ester trimetilsililic al acidului metansulfonic luat în exces molar de 1:5, agitarea amestecului de reacție timp de 10 minute la o temperatură de 0...20°C, diluarea și extracția amestecului, spălarea, uscarea, filtrarea extractului și eliminarea solventului în vid. Totodată acetatul drimenolului se izolează prin cromatografiere pe coloană cu silicagel.

Rezultatul invenției consta în aceea că:

- 10 1) sporește randamentul de obținere a drimenilacetatului (1) cu 40%;
2) sunt eliminați reactivii și solvenții toxici;
3) se simplifică procedura de izolare a produsului major al reacției de cel secundar.

Exemplu de realizare a invenției

15 La soluția formată din 1 g (3,54 mmol) de 11-monoacetat al driman-8 α ,11-diolului (2) în 10 ml de acetonitril se adaugă 2,8 ml (18,13 mmol) de ester trimetilsililic al acidului metan sulfonic la temperatura de 20°C. Soluția obținută se agită timp de 10 min la aceeași temperatură, se adaugă 50 ml apă și se extrage cu 120 ml de eter dietilic. Extractul organic se separă prin decantare și se spală cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (3x10 ml), apă (3x10 ml), se usucă cu sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și solventul se distilează în vid. Produsul reacției (0,84 g) se cromatografiază pe coloana cu silicagel L 20 100/400, (raportul produs : sorbent de 1:20). Cu hexan au fost eluate 0,1 g drim-7,9(11)-dienă (13). Datele spectrale ale acestui compus coincid cu cele din literatură. În continuare cu amestecul format din hexan: eter dietilic (98:2) au fost eluate 0,61 g (65%) de drimenilacetat lichid (1). Structura acestui compus a fost confirmată de datele spectrale. În spectrul IR (peliculă) sunt prezente benzile de absorbție la lungimile de undă: 1735,1228 (OAc), 810 (>C=C<_H) cm⁻¹. In spectrul ¹H RMN (CDCl₃, δ m.g.) sunt prezente 25 semnalele: 0,81 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 0,86 (s, 3H) și 0,89 (s, 3H) (C₄-(CH₃)₂), 1,67(s, 3H, C₈-CH₃), 2,04 (s, 3H, OAc); 3,95...4,32(m, 2H, C₁₁-CH₂), 5,48 (s lărgit, 1H, C₇-H). Datele spectrale ale drimenilacetatului coincid cu cele din literatură.

30

(57) Revendicare:

35 Procedeu de obținere a acetatului drimenolului din 11-monoacetatul driman-8 α ,11-diolului, care include dizolvarea 11-monoacetatului driman-8 α ,11-diolului într-un solvent organic, tratarea soluției obținute cu un agent deshidratant, agitarea, diluarea și extracția amestecului de reacție cu un solvent organic, spălarea, uscarea, filtrarea extractului și eliminarea solventului, **caracterizat prin aceea că** în calitate de solvent se utilizează acetonitril, în calitate de agent deshidratant se utilizează ester trimetilsililic al acidului metansulfonic în exces molar de 1:5, amestecul de reacție se agită timp de 10 minute la o temperatură de 0...20°C, iar acetatul drimenolului, după eliminarea solventului în vid, se izolează prin cromatografiere pe coloană cu silicagel la un raport de 1:20.

40

(56) Referințe bibliografice:

1. П.Ф. Влад, А.Н. Арыку, А.Г. Чокырлан. Известия РАН, Сер. хим., 2004, №2, с. 423-426
2. A. Barrero, E.A. Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J.M. Ramos, M.S.J. Simmonds, W.M. Blaney. Tetrahedron, 1995, V51, N27, p. 7435-7450

Șef Secție: GROSU Petru

Examinator: CIOCARLAN Alexandru

Redactor: LOZOVANU Maria