

CH 677 661 A5



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 677 661 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 07 C 35/23
C 07 C 49/29

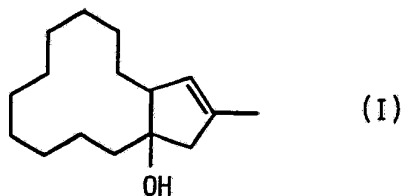
Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 1309/89	⑦③ Titulaire(s): Firmenich S.A., Genève 8
⑳ Date de dépôt: 07.04.1989	
㉔ Brevet délivré le: 14.06.1991	
④⑤ Fascicule du brevet publié le: 14.06.1991	⑦② Inventeur(s): Snowden, Roger Leslie, Grand-Lancy Rautenstrauch, Valentin, Bernex

⑤④ Alcool bicyclique, son procédé de préparation et son utilisation dans la synthèse de la muscone.

⑤⑦ Le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol de formule



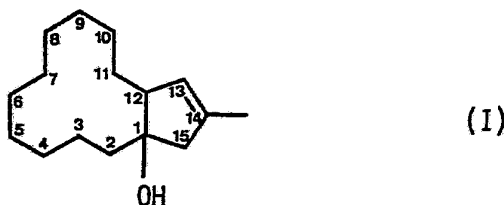
est utilisé en tant que produit de départ pour la synthèse de la muscone, selon un procédé comprenant le traitement du composé (I) avec une base forte en présence d'un solvant organique inerte. Le composé (I) est préparé par réaction de la 2-(2'-méthyl-2'-propényl)cyclododécane-1-one avec un acide de Lewis et séparation subséquente dudit composé du mélange réactionnel.

Description

L'invention se rapporte au domaine de la synthèse organique. Elle concerne, plus particulièrement, le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol de formule

5

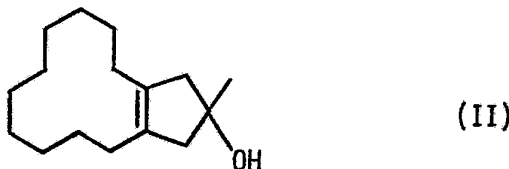
10



15

ou tout mélange constitué essentiellement par ledit composé et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol de formule

20



25

L'alcool bicyclique de formule (I), ainsi que son isomère de formule (II), sont des composés chimiques nouveaux très utiles en tant que produits de départ pour la synthèse de cétones macrocycliques odorantes. En particulier, le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol peut être utilisé pour la synthèse de la muscone, qui est une cétone macrocyclique très appréciée en parfumerie pour son odeur musquée.

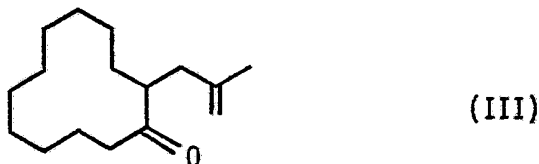
30

L'alcool bicyclique de formule (I) est préparé selon un procédé nouveau qui fait également l'objet de la présente invention. Ce procédé est caractérisé en ce qu'on:

35

a) traite la 2-(2'-méthyl-2'-propényl)cyclododécane-1-one de formule

40



45

avec un acide de Lewis, en présence d'un solvant inerte, pour obtenir un mélange contenant le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol, et

b) sépare le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol dudit mélange.

50

La cétone (III) utilisée comme produit de départ dans le procédé selon l'invention peut être préparée par une méthode connue, par exemple, par alkylation de la cyclododécaneone avec le chlorure de méthylène, dans les conditions de catalyse par transfert de phase [voir, par exemple, DE-PS 2 916 418].

55

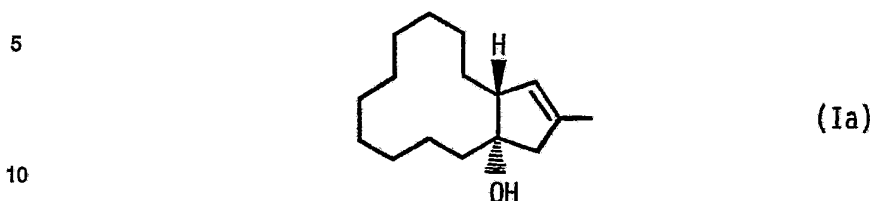
En tant qu'acide de Lewis, on peut utiliser notamment un chlorure d'alkylaluminium. Lorsqu'on utilise, par exemple, le chlorure de diméthylaluminium, le produit de la réaction est un mélange contenant l'alcool de formule (I) et son isomère de formule (II) dans des proportions respectives d'environ 2:1, ainsi que de très petites quantités de produits secondaires n'ayant pas d'intérêt. L'utilisation d'acides de Lewis plus forts, notamment de dichlorures d'alkylaluminium, favorise la production de quantités appréciables desdits produits secondaires, accompagnée d'une réduction correspondante du rendement en 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol et 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol. Ainsi, on utilisera de préférence, en tant qu'acide de Lewis, le chlorure de diméthylaluminium.

60

La réaction s'effectue en présence d'un solvant organique inerte. On peut utiliser à cet effet le 1,2-dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane, ou encore tout autre solvant inerte dont la température de reflux se situe dans une gamme de températures d'environ 65 à 85°C, cette gamme de températures permettant d'obtenir un rendement maximum dans le mélange réactionnel qui contient essentiellement le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol. Ces deux alcools peuvent ensuite être séparés du mélange par des méthodes connues telles que, par exemple, la chromatographie sur colonne.

65

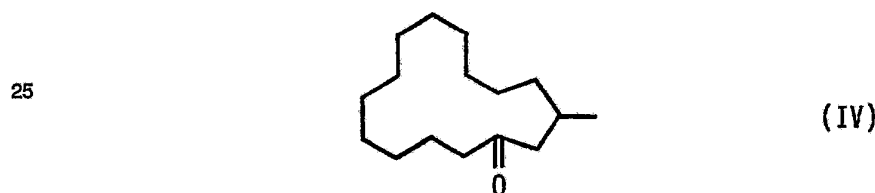
Tel qu'obtenu par la réaction décrite ci-dessus, le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol se présente sous forme d'un mélange contenant essentiellement l'isomère trans de formule



et des quantités négligeables d'isomère cis. Le produit, tel qu'obtenu par le procédé décrit, se révèle parfaitement adéquat pour l'utilisation en tant que produit de départ dans la synthèse de la muscone.

Il y a lieu de remarquer également que le mélange des deux alcools bicycliques obtenu dans la première étape du procédé décrit ci-dessus peut également être directement utilisé pour préparer la muscone, sans séparation préalable du 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol.

La transformation du 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol, ou du mélange constitué essentiellement par ce composé et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol, en 3-méthylcyclopentadéc-1-one (muscone) de formule



s'effectue selon un procédé caractérisé en ce qu'on:

- 35
- traite le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol ou ledit mélange avec une base forte, en présence d'un solvant organique inerte, et sépare la 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one formée, et
 - on soumet la 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one ainsi obtenue à une hydrogénation catalytique.

La réaction qui caractérise la première étape de ce procédé consiste en un clivage anionique du ou des alcools bicycliques homoallyliques, lequel est effectué par l'action d'une base forte. A cet effet, on peut utiliser des bases minérales ou organiques telles que les hydrures ou les alkoxydes d'un métal alcalin, le sodium et le potassium de préférence. Parmi lesdites bases, il convient de citer tout particulièrement l'hydruire de sodium ou potassium, le tert-butylate de sodium ou potassium, le tert-amylate de sodium ou le méthylate et l'éthylate de sodium.

On a pu déterminer que la proportion de la base utilisée doit être égale ou supérieure à la quantité stoechiométrique requise. En réalité, les rendements les meilleurs ont été obtenus en utilisant la base en excès.

Comme indiqué plus haut, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte. A cet effet, on peut utiliser des solvants organiques tels des éthers, comme le tétrahydrofurane ou l'éther diisopropylique, des amides telles la diméthylformamide ou l'hexaméthyl-triamidure de phosphore. Des mélanges desdits solvants peuvent également être employés. Selon un mode d'exécution particulier, on utilise comme base l'hydruire de potassium et en tant que solvant l'hexaméthyltriamidure de phosphore, le produit de départ étant le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol.

Lorsqu'on utilise le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol en tant que produit de départ dans la première étape du procédé, on obtient un mélange réactionnel qui contient essentiellement la 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one, résultant du clivage de la liaison C(1)-C(12), et la 2-(2'-méthyl-1'-propenyl)cyclo dodéc-1-one, produite par clivage de la liaison C(1)-C(15), dans les proportions respectives de 2,4:1. De petites quantités d'isomères de la première cétone citée sont également obtenues. La cétone désirée peut être séparée de ce mélange par des méthodes connues, notamment par chromatographie sur colonne. La 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one ainsi séparée est ensuite soumise à une hydrogénation catalytique de façon connue en soi, pour fournir la 3-méthylcyclopentadéc-1-one ou muscone.

L'utilisation, en tant que produit de départ dans la première étape de ce procédé, du mélange contenant le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol fournit un mélange réactionnel contenant, en plus des composés cités ci-dessus, les produits résultant du clivage anionique de l'alcool bicyclique cité en second lieu. La 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one désirée peut être séparée de ce mélange et transformée en muscone de façon analogue à celle décrite ci-dessus.

L'invention est illustrée à l'aide de l'exemple suivant, dans lequel les températures sont indiquées en degrés centigrades et les abréviations ont le sens usuel dans l'art.

Exemple

5

a) Préparation du 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol

Une solution de chlorure de diméthylaluminium (Aldrich, solution 1M dans l'hexane, 0,11 mole) dans l'hexane (100 ml) a été ajoutée goutte-à-goutte pendant 10 minutes à une solution de 2-(2'-méthyl-2'-propényl)cyclododécane-1-one (20 g) dans le 1,2-dichloroéthane (180 ml), sous N₂ et agitation, à température ambiante. La solution a ensuite été mise à reflux (température: 70–71°; temp. bain huile: 90°) pendant 8 h, refroidie à température ambiante, versée sur NaOH aqueux (1N, 300 ml) sous agitation, et extraite (Et₂O, 2×150 ml). La phase organique combinée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3×60 ml), séchée (Na₂SO₄) et concentrée sous vide pour fournir une huile d'un jaune pâle (20,6 g). La séparation par chromatographie sur colonne [SiO₂ (370g); cyclohexane/AcOEt 9:1] a fourni trois fractions principales.

Fraction 1: 2-(2'-méthyl-2'-propényl)cyclododécane-1-one non réagi, 7,1 g
 Fraction 2: 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol, 3,3 g
 Eb.: 55–56°; rend, 26%.
 IR: 3600, 3420(large), 2910, 2850, 1466, 1440, 1350, 990, 910, 862, 840 cm⁻¹;
 RMN (¹H,360MHz): 1,15–1,60(18H); 1,69(m,2H); 1,74(s,3H); 2,01 (d,J=16,1H); 2,57(d,J=16,1H); 2,79(d large,J=10,1H); 5,26 (s large,1H) delta ppm;
 RMN (¹³C): 137,3(s); 126,4(d); 84,4(s); 49,0(t); 46,2(d); 32,9(t); 26,5(t); 26,3(t); 24,9(t); 23,1(t); 22,4(t); 22,3(t); 22,2(t); 21,8(t); 21,3(t); 17,1(q) delta ppm;
 SM: 236(69,M⁺), 221(21), 123(17), 109(40), 95(49), 81(50), 67(35), 55(69), 41(100).
 Fraction 3: 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol, 2,2 g
 Eb.: 170–180°/0,02 Torr; rend. 17%
 IR: 3600, 3450(large), 2910, 2850, 1442, 1350, 1220, 940, 800 cm⁻¹;
 RMN (¹H,360MHz): 1,12–1,52(16H); 1,40(s,3H); 2,12(m,4H); 2,38(AB,J=15,4H) delta ppm;
 RMN (¹³C): 134,2(2s); 77,4(s); 51,0(2t); 28,2(q); 25,2(2t); 24,9(2t); 24,6(2t); 24,5(2t); 22,2(2t) delta ppm;
 SM: 236(35,M⁺), 178(35), 109(19), 95(21), 81(22), 55(31), 43(100).

b) 3-Méthylpentadéc-3-en-1-one

Une solution de 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol (2,9 g) dans l'hexaméthyl-triamidure de phosphore (HMPA, 25 ml) a été ajoutée goutte-à-goutte à une pâte de KH (Aldrich, 35% dispersion dans l'huile, 3 g) dans l'HMPA (35 ml) maintenue sous N₂ et agitation, à température ambiante. Ce mélange a été maintenu sous agitation pendant encore 4 heures à température ambiante et ensuite chauffé à 120–125° pendant 2 h. Le mélange refroidi a été versé avec ménagement dans une solution aqueuse de NH₄Cl froide (100 ml) et ensuite extrait avec Et₂O (2×60 ml). La phase organique combinée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3×40 ml), séchée (Na₂SO₄) et concentrée pour fournir une huile orange (3 g). La chromatographie sur colonne (SiO₂ (360 g); cyclohexane/AcOEt 19:1) a permis de séparer deux fractions principales, dont une contenant la cétone désirée. On a obtenu 1,6 g de produit 95% pur.

Eb.: 140–150°/0,02 Torr; rend. 52%
 IR: 2920, 2850, 1716,1440, 1350, 970, 904 cm⁻¹;
 RMN (¹H,360MHz): 1,20–1,45(16H); 1,66(m,2H); 1,71(s,3H); 1,97(m,2H); 2,43(t,J=7,2H); 3,15(s,2H); 5,41(t large,J=7,1H) delta ppm;
 RMN (¹³C): 129,2(d); 47,2(t); 40,4(t); 27,7(t); 27,5(t); 27,2(t); 26,2(t); 25,8(t); 25,6(t); 25,3(t); 24,2(q); 23,0(t) delta ppm;
 SM: 236(67,M⁺), 221(12), 109(22), 95(31), 81(36), 67(41), 55(62), 41(100).

c) 3-Méthylcyclopentadécane-1-one (muscone)

Une solution de la cétone préparée sous b) (100 mg) dans le cyclohexane (2 ml) contenant 10% de Pd–C (5 mg) a été hydrogénée pendant 16 h à température ambiante. Filtration (Hyflo), concentration et distillation ont permis d'obtenir 95 mg de muscone.

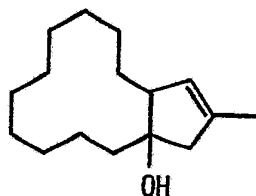
Eb.: 140–150°/0,02 Torr; rend. 95%
 IR: 2950, 2870, 1720,1468, 1418, 1378,1282,1140,1060, 720 cm⁻¹;
 RMN (¹H,360MHz): 0,94(d,J=7,3H); 1,10–1,50(20H); 1,50–1,75(2H); 2,05(m,1H); 2,18(dd,J=14,5,J=6,1H); 2,41(t,J=7,2H); 2,42(dd,J=14,5, J=7,1H) delta ppm;
 SM: 238(4,M⁺), 223(2), 125(28), 97(41), 85(83), 69(64), 55(100), 41(77).

65

Revendications

1. 14-Méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol de formule

5

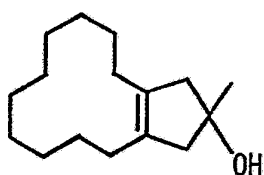


(I)

10

ou tout mélange constitué essentiellement par ledit composé et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol de formule

15



(II)

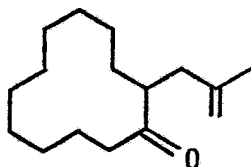
20

2. Procédé de préparation du 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on:

25

a) traite la 2-(2'-méthyl-2'-propényl)cyclododéc-1-one de formule

30



(III)

35

avec un acide de Lewis, en présence d'un solvant inerte, pour obtenir un mélange contenant le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol, et

40

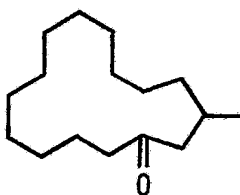
b) sépare ensuite le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol dudit mélange.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est le chlorure de diméthylaluminium.

40

4. Utilisation du 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol ou d'un mélange constitué essentiellement par ce composé et le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-1(12)-en-14-ol selon la revendication 1 pour la préparation de la 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one de formule

45



(IV)

50

caractérisée en ce qu'on:

55

a) traite le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol ou ledit mélange avec une base forte, en présence d'un solvant inerte, et sépare la 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one formée, et

b) soumet la 3-méthylcyclopentadéc-3-en-1-one ainsi obtenue à une hydrogénation catalytique.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la base forte est un hydrure, un alkoxyde ou un hydroxyde d'un métal alcalin.

60

6. Utilisation selon la revendication 4 ou 5, caractérisée en ce qu'on traite, à une température d'environ 20 à 120°C, le 14-méthylbicyclo[10.3.0]pentadéc-13-en-1-ol avec l'hydrure de potassium dans l'hexaméthyl-triamidure de phosphore.

65