



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

 (51) Int. Cl.³: C 07 D 309/04
 // A 61 K 7/46
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

(11)

642 649

(21) Numéro de la demande: 8401/79

(22) Date de dépôt: 14.12.1978

(30) Priorité(s): 16.01.1978 CH 402/78

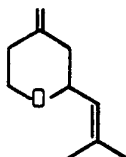
(24) Brevet délivré le: 30.04.1984

(45) Fascicule du brevet
publié le: 30.04.1984(73) Titulaire(s):
Firmenich S.A., Genève 8(72) Inventeur(s):
Karl-Heinrich Schulte-Elte, Onex

(86) Demande internationale: PCT/CH 78/00053 (Fr)

(87) Publication internationale: WO 79/00509 (Fr)
09.08.1979**(54) Procédé pour la préparation d'un éther terpénique.**

(57) L'invention a trait au domaine de la parfumerie. Des mélanges de cis- et trans-2-[2-méthyl-prop-1-ène-1-yl]-4-méthyl-tétrahydropyranne contenant des quantités prépondérantes de l'isomère cis- sont obtenus par un procédé qui consiste en l'hydrogénation d'un éther cyclique méthylénique de formule



en présence d'un catalyseur constitué par du nickel de Raney ou du palladium pour fournir un mélange de cis- et trans-2-[2-méthyl-prop-1-ène-1-yl]-4-méthyl-tétrahydropyranne, ledit mélange étant ensuite enrichi en l'isomère cis par traitement à l'aide d'un agent acide.

REVENDECATIONS

1. Procédé pour la préparation d'un mélange isomérique de cis- et trans-2-[2-méthylprop-1-ène-1-yl]-4-méthyltétrahydropyranne ayant un contenu en l'isomère cyclanique cis supérieur ou égal à 80% en poids, caractérisé en ce qu'on soumet le trans-2-[2-méthylprop-1-ène-1-yl]-4-méthyltétrahydropyranne, ou tout mélange cis-trans dont le contenu en ledit isomère trans est supérieur ou égal à 20% en poids, à un traitement à l'aide d'un agent acide.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent acide est un acide protique minéral.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'acide protique minéral est l'acide phosphorique.

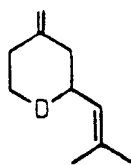
4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent acide est sélectionné parmi les acides de Lewis.

5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est le BF_3 .

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que le BF_3 se trouve sous forme d'éthérate de trifluorure de bore.

7. Procédé suivant les revendications 4 à 6, caractérisé en ce que le traitement à l'acide s'effectue en présence d'un solvant organique inerte, tel un hydrocarbure aromatique.

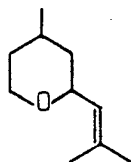
8. Procédé pour la préparation d'un mélange isomérique de 2-[2-méthylprop-1-ène-1-yl]-4-méthyltétrahydropyranne, constitué en majeure partie par l'isomère cyclanique cis, par hydrogénation d'un éther cyclique méthylénique de formule:



caractérisé en ce qu'on effectue ladite hydrogénation en présence d'un catalyseur constitué par du nickel de Raney ou du palladium pour fournir un mélange de cis- et trans-2-[2-méthylprop-1-ène-1-yl]-4-méthyltétrahydropyranne, et enrichit ledit mélange en l'isomère cis par un traitement à l'aide d'un agent acide.

La présente invention a trait au domaine de la parfumerie, plus précisément elle concerne un procédé pour la préparation d'un éther terpénique, le 2-[2-méthylprop-1-ène-1-yl]-4-méthyltétrahydropyranne.

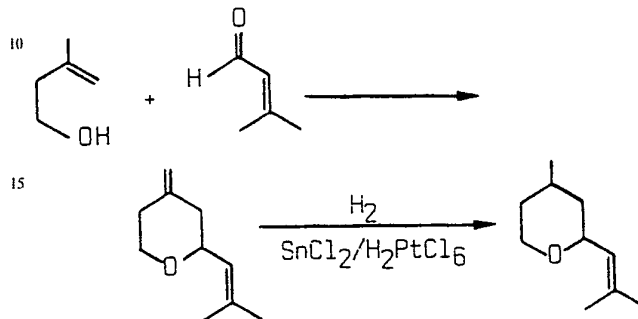
Cet éther, de formule:



mieux connu sous la dénomination d'oxyde de rose, est un composé fort apprécié dans l'industrie de la parfumerie.

Depuis sa découverte en 1960 [voir brevet suisse N° 395406], nombreuses ont été les publications scientifiques relatant des synthèses nouvelles pour la préparation d'oxyde de rose. Il est en outre apparu à l'utilisation que l'isomère cyclanique cis présentait un intérêt majeur, d'où la nécessité de développer des procédés de fabrication pouvant permettre l'obtention dudit isomère, voire d'un mélange contenant des proportions prépondérantes de celui-ci.

La plupart des méthodes connues prévoient l'utilisation d'intermédiaires acycliques ou l'introduction du substituant 2-isobutényle sur l'anneau pyranique préalablement formé. Une approche synthétique nouvelle, à partir de 3-méthylbut-2-ène-1-al et 2-méthylbut-1-ène-4-ol, a été formulée par J.P.H. Tyman et B.J. Willis [voir «Tetrahedron Letters», 51, 4507 (1970)], ladite méthode pouvant être illustrée comme suit:



Suivant les auteurs cités ci-dessus, la réduction de l'intermédiaire méthylénique, ou déhydroxyde de rose, est effectuée par hydrogénation en phase homogène en présence de chlorure d'étain^{II} et d'acide hexachloroplatinique. On a pu ainsi obtenir un mélange constitué par environ 91% de l'isomère cis et 9% de l'isomère trans. Malheureusement, une telle méthode se heurte, dans son application industrielle, à une difficulté majeure d'ordre économique: le prix du catalyseur d'hydrogénation est en effet très élevé.

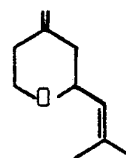
(I) Le brevet US N° 3163658 (octroyé le 29 décembre 1964) décrit un procédé pour la préparation de mélanges d'oxyde de rose avec certains de ses isomères, procédé qui est caractérisé par le traitement thermique à température élevée de 3,7-diméthyl-octane-1,6,7-triol avec un catalyseur de déshydratation et de cyclisation acide. A titre de catalyseur, il a été suggéré d'utiliser l'acide phosphorique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide sulfurique (40-70%), des bisulfates de métaux alcalins, des oxydes de bore et des chlorures de cuivre. Quoique le contenu en cis-oxyde de rose dans les mélanges ainsi obtenus fût plus élevé que dans les mélanges utilisés comme produits de départ, les taux de conversion de l'isomère trans en cis, dans les conditions de réaction énoncées, étaient très bas.

La présente invention apporte une solution nouvelle et avantageuse au problème posé.

Il a été en effet découvert qu'il était désormais possible, grâce au procédé tel que défini par la revendication 1, d'obtenir des mélanges d'oxyde de rose contenant des quantités prépondérantes de son isomère cis.

La présente invention a en outre pour objet un procédé pour la préparation de mélanges d'oxyde de rose contenant des quantités prépondérantes de son isomère cis, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'on soumet à une hydrogénation un éther cyclique méthylénique de formule:

55



(I)

en présence d'un catalyseur constitué par du nickel de Raney ou du palladium pour fournir un mélange de cis- et trans-2-[2-méthylprop-1-ène-1-yl]-4-méthyltétrahydropyranne, et que l'on enrichit ensuite ledit mélange en l'isomère cis par un traitement à l'aide d'un agent acide.

Il s'est avéré que, par le procédé défini par les revendications 1 à 8, l'on obtient des mélanges isomériques dont le contenu en cis-oxyde de rose dépasse 80-85% en poids total du mélange obtenu. Quoique

la concentration en l'isomère cis désiré n'atteigne pas la valeur indiquée pour le produit obtenu par Tyman et Willis, le procédé de l'invention se révèle plus rentable, au point de vue de son application industrielle, que celui décrit par ces auteurs, le prix du catalyseur d'hydrogénation ainsi que du réactif acide étant bien inférieur à celui du mélange $\text{SnCl}_2\text{-H}_2\text{PtCl}_6$. En outre, il en est résulté que les mélanges isomériques particuliers obtenus à l'aide du procédé de l'invention constituent des matières premières d'excellente qualité olfactive, toute purification supplémentaire étant dès lors superflue pour la plupart des utilisations pratiques.

Suivant une forme spéciale d'exécution du procédé de l'invention, tel que défini par la revendication 1, on utilise comme agent acide un acide protique, tel que par exemple l'acide sulfurique ou phosphorique, une terre d'infusoires acide ou un acide dit de Lewis. Le BF_3 , notamment sous sa forme de sel étherate de trifluorure de bore, est utilisé de préférence. Un tel traitement est effectué dans une atmosphère de gaz inerte, d'azote ou d'argon par exemple, à température ambiante ou à une température supérieure à celle-ci, et en présence d'un solvant inerte, tel un hydrocarbure aromatique comme le benzène ou le toluène, ou un éther.

Suivant l'invention telle que décrite à la revendication 8, on utilise de préférence comme catalyseur d'hydrogénation du nickel de Raney. On a en effet observé qu'un tel catalyseur permet la réduction de façon pratiquement exclusive de l'éther cyclique méthylénique en un mélange isomérique cis/trans (4/6) d'oxyde de rose, ce produit étant accompagné par de petites quantités, de l'ordre de 3 à 5%, de nérol oxyde. Lorsque l'hydrogénation catalytique est effectuée en présence d'un catalyseur au palladium, tel le palladium sur charbon, à 5 ou 10%, ou du palladium partiellement inactivé suivant Lindlar [voir par exemple «*Helv. Chim. Acta*», 35, 446 (1952)], le mélange d'oxyde de rose obtenu est par contre accompagné par des quantités bien plus importantes de nérol oxyde, ces quantités pouvant aller jusqu'à 20 ou 30%. En revanche, le rapport isomérique cis:trans du mélange d'oxyde de rose ainsi obtenu se révèle plus favorable; il contient dans ces cas environ 65% d'isomère cis.

L'hydrogénation catalytique susmentionnée s'effectue suivant les conditions usuelles, à température ambiante ou à une température légèrement inférieure à celle-ci, et à pression ordinaire. De façon préférentielle, ladite hydrogénation est conduite en dissolvant le déhydrooxyde de rose (I) dans un solvant inerte, tel un alcool comme le méthanol ou l'éthanol.

L'oxyde de rose présent dans le mélange obtenu, accompagné de nérol oxyde, peut être séparé de celui-ci par une simple distillation, éventuellement à l'aide d'une colonne de type Vigreux.

L'étape suivante est effectuée en traitant, par un agent acide, le mélange isomérique d'oxyde de rose obtenu, conformément aux conditions indiquées plus haut.

Le déhydrooxyde de rose (I), utilisé comme produit de départ dans le procédé susmentionné, peut être préparé conformément au

procédé décrit dans la littérature précitée [voir «*Tetrahedron Letters*», 51, 4507 (1970)]. Le 3-méthylbut-2-ène-1-al et le 2-méthylbut-1-ène-4-ol, servant à la préparation du déhydrooxyde de rose, sont des produits commerciaux.

L'invention est illustrée d'une manière plus détaillée par les exemples suivants dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades et les abréviations ont le sens usuel dans l'art.

Exemple 1:

a. 5 g (0,033 mol) de déhydrooxyde de rose dans 25 ml d'éthanol ont été hydrogénés à 15° en présence de 0,250 g de nickel de Raney préalablement lavé à l'eau et à l'éthanol. Après 3 h, l'absorption d'hydrogène a été de 755 ml. Le mélange réactionnel a été filtré et le filtrat clair évaporé pour fournir un résidu qui, par distillation à l'aide d'une colonne Vigreux, a donné une fraction ayant Eb. 65-70°/8 Torr. Celle-ci était constituée par 4,5 g d'un mélange de cis- et de transoxyde de rose dans un rapport pondéral respectif de 4:6.

b. 45 g d'un mélange isomérique d'oxyde de rose, obtenu conformément au procédé indiqué ci-dessus sous lettre a, dans 200 ml de toluène, ont été mélangés à 25° avec 5 ml d'étherate de trifluorure de bore. L'opération est effectuée sous atmosphère d'azote. 3 h ont été suffisantes pour atteindre l'équilibre désiré. Le mélange a été alors versé sur de la glace à laquelle on a ajouté une solution de NaHCO_3 , puis, une fois séparée, la phase organique a été lavée jusqu'à neutralité, séchée et concentrée. Par distillation fractionnée du résidu obtenu, on a obtenu 39 g d'une fraction à Eb. 65-70°/8 Torr. Cette fraction était constituée par un mélange isomérique de cis- et de transoxyde de rose dont le contenu en l'isomère cis était de 85% (rendement = 86,5%).

En remplaçant dans le procédé ci-dessus le nickel de Raney par du palladium sur charbon, ou un catalyseur du type dit de Lindlar, on a observé un déroulement analogue de la réaction. Cependant, le mélange d'hydrogénation obtenu contenait des quantités allant jusqu'à 30% de nérol oxyde. Le mélange d'oxyde de rose isolé à l'aide d'une distillation fractionnée du mélange obtenu était constitué par environ 65% d'isomère cis.

Exemple 2:

45 g de transoxyde de rose, obtenu à partir du mélange 4:6 de cis- et de transoxyde de rose tel que préparé à l'exemple 1, sous lettre a, par distillation fractionnée à l'aide d'une colonne à bande tournante: Eb. 68-69°/8 Torr; $n_D^{20} = 1,4591$; $d_4^{20} = 0,8770$, ont été traités, conformément à la méthode indiquée sous lettre b de l'exemple 1, avec de l'étherate de trifluorure de bore en utilisant les quantités et les conditions de réaction indiquées dans ledit exemple. On a ainsi obtenu un mélange isomérique de cis- et de transoxyde de rose dont le contenu en l'isomère cis était d'environ 85%.

Le tableau résume d'autres essais effectués de manière analogue à celle décrite au paragraphe b de l'exemple 1.

Tableau

Solvant	Catalyseur (%) ¹	Temps de réaction (h)	Température de réaction (°C)	Rapport ² isométrique cis/trans
Toluène	12,5 BF_3	3 ½	25	80/20
Toluène	5 BF_3	4	25	89/11
Toluène	5 BF_3	1 ¼	35	89/11
Toluène	5 TsOH	28	30	83/17
Ether de pétrole (30°/50°)	5 BF_3	3	30	88/12
Méthanol	5 BF_3	32	30	83/17

¹ % en poids par rapport au poids de l'oxyde de rose utilisé.

² Du produit de réaction.