(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 657 606**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **91 01159**

(51) Int Cl[5] : C 07 C 35/28, 33/02, 29/48; C 07 D 303/04, 301/04

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 01.02.91.

(30) **Priorité** : 01.02.90 DE 337460.

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 02.08.91 Bulletin 91/31.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche :** *Le rapport de recherche n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *Société dite: CHEMIE AG BITTERFELD-WOLFEN* — DE.

(72) **Inventeur(s) :** Berthold Thomas, Doerfelt Stephan, Haufe Günter, Hennig Horst, Kemter Peter, Kochmann Werner, Mühlstädt Manfred, Rehorek Detlef et Weber Lutz.

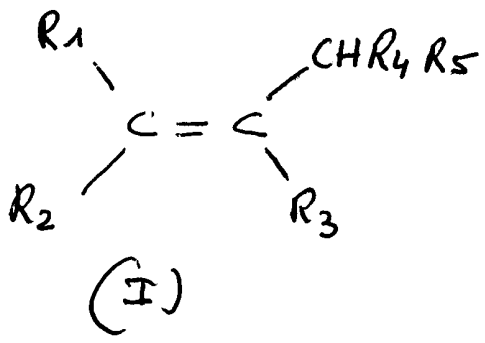
(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :** Cabinet Herrburger.

(54) Procédé de fabrication d'hydrocarbures oxygénés mono-terpenoïdes.

(57) a) Procédé de fabrication d'hydrocarbures mono-terpénoïdes oxygénés.

b) Procédé caractérisé en ce que l'on dissout des terpènes de formule générale (I) dans laquelle R_1 à R_5, qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un alcoyle ou un alcényle et dans laquelle les radicaux R_1 et R_5 ou R_2 et R_5 peuvent former également un cycle cycloalcoyle ou cycloalcényle, dans un solvant organique et que l'on oxyde ceux-ci par l'air pour l'oxygène sous action d'un rayonnement électromagnétique dans la zone des longueurs d'onde allant de 200 à 800 nm en présence de tétraphénylporphyrines ferriques, manganiques ou molybdéniques comme catalyseur à des températures entre 10 et 60°C avec de l'air ou de l'oxygène.



(I)

FR 2 657 606 - A1

" Procédé de fabrication d'hydrocarbures oxygénés mono-terpenoïdes "

L'invention concerne un procédé de fabrication d'hydrocarbures oxygénés monoterpenoïdes (monoterpènes non saturés allyl hydroxylés ou monoterpènes époxydés) qui peuvent être mis en jeu dans la protection des plantes comme appât pour les insectes ou dans l'industrie des parfums.

Il est connu que des hydrocarbures terpénoïdes allylhydroxylés peuvent être obtenus selon différentes méthodes à partir d'hydrocarbures terpénoïdes non saturés.

Une voie consiste en l'auto-oxydation contrôlée des terpènes à température élevée par mélange avec de l'oxygène O air (cf: T. J de Pascual, G.A Sanchez, B. I. Sanchez An. Quim. 72 181, 1977 ; CA 86 : 72 001). L'inconvénient de ce procédé consiste cependant dans les faibles taux de conversion, dans la polymérisation du produit de départ en raison de la température élevée et de la formation simultanée de sous-produits comme des cétones, des époxydes et des produits de transposition en quantités plus importantes.

Beaucoup de procédés emploient un agent d'oxydation chimique pour l'hydroxylation des

terpènes.

C'est ainsi qu'il est connu de mettre en jeu au laboratoire, le tétracétate de plomb qui est cher et en plus toxique, comme agent d'oxydation (cf exemple comparatif 1). Comme on sait, on a utilisé également le peroxyde d'hydrogène et le dioxyde de sélénium pour l'oxydation de β-pinène en pinocarveol (cf : brevet GB 1 209 878. L'inconvénient de ce procédé réside dans l'utilisation du dioxyde de sélénium qui est très toxique, et dans la manipulation technique qui n'est pas simple, du peroxyde.

Un autre procédé (C. Gallardo I. Carreras, brevet espagnol n ° 452 752 du 1er Août 1977) utilise le benzylhydroperoxyde également explosif, en vue de l'oxydation, au cours de quoi des époxydes se forment. Ces époxydes sont hydrolysés dans une deuxième étape avec de l'acide phosphorique en des produits allylhydroxylés correspondants. Le peroxyde de dibenzyle explosif et le chlorure cuivreux (I) ont déjà été employés par C.T Welling et C. R. Willis (brevet US n° 3 956 404) en vue de l'oxydation de l'α-pinène, au cours de quoi après une longue durée de réaction à température élevée le trans Carveol est obtenu avec seulement, des rendements faibles. On connait aussi des procédés par oxydation chimique en plusieurs stades qui mettent en oeuvre des produits chimiques toxiques et aussi chers. Il en est ainsi par exemple pour la fabrication de l'isadienol, une substance attractive des coléoptères à partir de l'α-pinène et par isomérisation, oxydation au tétracétate de plomb et pyrolyse subséquente, le produit final est obtenu en plusieurs étapes (G. Ohloff, W. Giersch, Helv. Chim. Acta 60 (1977) 1496) .

Une alternative à ce procédé avec un agent oxydant en quantités stoechiométriques représentée par

les procédés qui sous utilisation d'un catalyseur, emploient de l'air ou de l'oxygène comme agent oxydant. L'oxydation de l'α-pinène avec du palmitate de cobalt comme catalyseur et de l'air, constitue ce procédé (cf : brevet tchèque n° 2154485). L'inconvénient du procédé réside dans le fait que l'on emploie la pyridine comme solvant et que l'on obtient après une durée de réaction prolongée à température élevée, de la Verbenone avec un rendement de 33 %, dans lequel aucun produit de départ ne peut être récupéré. La Verbenone est réduite en Verbenol dans une deuxième étape.

Un autre procédé catalytique de ce type utilise un catalyseur au Molybdène (brevet britannique n° 2 067 550) pour l'oxydation du Carène, dans lequel cependant un diol saturé se forme.

Dans la plupart des procédés catalytiques, il se forme des produits dont la composition est semblable à celles des mélanges de produits résultant de l'auto-oxydation et qui possèdent une sélectivité insuffisante : (cf : T. K. Popova, N.I Popova, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim.,Klim Tecknol 80 (1977) 821; Ca 87, 20.187).

L'oxydation photochimique des terpènes avec de l'oxygène par spectre singulet conduit à des hydroperoxydes isomérisés qui doivent être réduits en alcools allyliques dans une deuxième étape du procédé (cf : brevet japonais n° 80/20754).

Egalement des oxydations photocatalytiques avec de l'air ou de l'oxygène comme agent oxydant fournissant des hydroperoxydes transposés comme par exemple le trans hydroperoxyde de pinocarveol à partir d'α-pinène et de phtalocyanine magnésium (cf : H. Kroph, B-Kasper, Liebigs Annalen Chem. 1975, 2232), ou avec la chlorophylle ou avec le Bleu de Méthylène (C.

W. Jefford, A. F Boschugg, R. M. Moriarty, C. C. Rimbault, M. H. Laffer, Helv. Chim. Acta. 56 (1973) 2649).

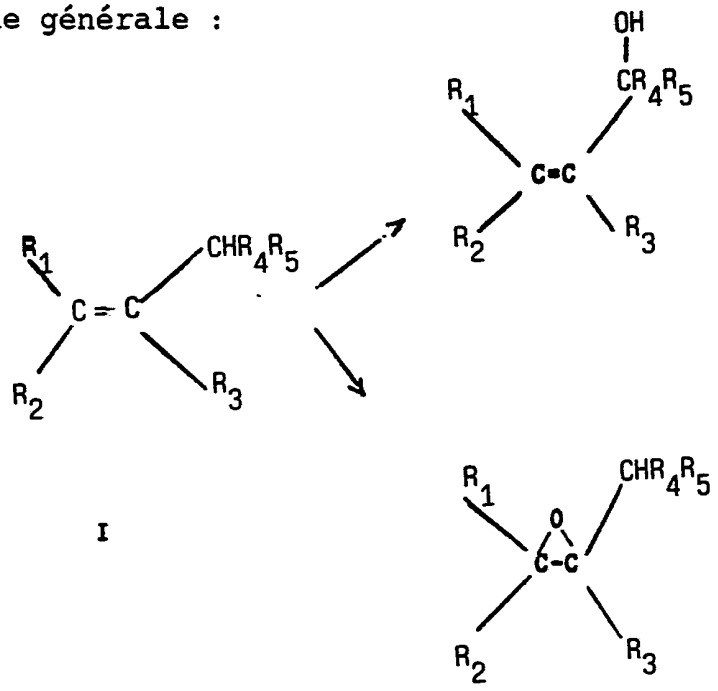
L'époxydation des monoterpènes a été expérimentée avec de nombreux agents d'oxydation. Ces procédés doivent être indiqués comme remplaçant pour l'exemple de l'α- pinène. Des peracides comme par exemple l'acide m-chloroperbenzoïque (cf : L. A. Jaquette, J. H. Barret, Org. Synth. 50 (1970) ou l'acide peracétique (cf : brevet européen n° 55 387) fournissent avec l'α-pinène très sélectivement et avec de bons rendements chimiques l'oxyde de l'α-pinène.

Egalement des hydroperoxydes peuvent être utilisés pour l'époxydation. C'est ainsi que l'hydroperoxyde de pinocarveol en présence d'acétylacétonate de molybdène ou le peroxyde de terbutyle en présence de titane (IV) sur gel de silice comme catalyseur, trouvent un emploi.

Dans ces procédés, les agents d'oxydation partiellement coûteux sont mis en oeuvre en quantités au moins équimolaires et il se forme respectivement des produits de déchet qui doivent être séparés de la solution réactionnelle et être éliminés. Un autre procédé utilise de l'hydroperoxyde d'hydrogène bon marché comme agent oxydant ; cependant le dioxyde de sélénium très toxique doit être mis en jeu en présence de pyridine comme catalyseur. Il demeurait par conséquent le problème de trouver une telle voie de procéder en utilisant un catalyseur avec l'air comme agent oxydant, qui en partant des terpènes conduise avec une sélectivité élevée à des monoterpènes insaturés allylhydroxylés ou à des monoterpènes époxydes.

Ce problème a été résolu conformément à l'invention en ce que l'on dissout des terpènes de

formule générale :



I

dans laquelle R_1 à R_5, qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un alcoyle ou un alcényle, et dans laquelle les radicaux R_I et R_5 ou R_2 et R_5 peuvent former également un cycle cycloalcoyle ou cycloalcényle dans un solvant organique et que l'on oxyde celui-ci sous l'action d'un rayonnement électromagnétique dans la zone des longueurs d'onde de 200 à 800 nm en présence de tétraphénylporphyrines ferriques, manganiques, ou molybdiques comme catalyseur à des températures entre 10°C et 60°C avec de l'air ou de l'oxygène.

Pour cela de petites quantités d'un ligand axial nucléophile - par exemple la pyridine, l'imidazole ou le N-méthylimidazole peuvent être ajoutées.

Les terpènes sont dissouts dans un solvant aromatique qui absorbe dans la zone de rayonnement ultraviolet par exemple dans le benzène ou le toluène. L'addition de petites quantités d'un ligand axial nucléophile provoque une augmentation de la

sélectivité de l'oxydation. Un trop grand excès du ligand axial par exemple la pyridine, l'imidazole ou le N-méthylimidazole, inhibe pour les complexes mentionnés, une oxydation des terpènes.

La purification du mélange réactionnel s'effectue d'une manière connue en soi, dans laquelle on élimine le solvant et on purifie le produit brut par distillation chromatographie et extraction de répartition. La sélectivité du procédé conforme à l'invention est vraiment surprenante et en cela on doit voir l'avantage essentiel par rapport aux procédés techniques connus, pour l'oxygénation d'hydrocarbures monoterpéniques. Si on part pour l'oxydation catalytique de monoterpéniques des doubles liaisons tendues par exemple à partir du 1,5-diméthylcycloocta-1,5-diène, on obtient sélectivement le 1,5-diméthylcyclooctadiène alors que les monoterpènes ayant des doubles liaisons non tendues conduisent comme résultat du procédé selon l'invention, à des composés alcoylhydroxylés.

Les exemples 4 à 8 doivent expliciter plus précisément le procédé selon l'invention. Les exemples 1 à 3 représentent des exemples comparatifs.

Exemple 1 : (cf : M. A Cooper, J. R. Salman, D. Wittaker, U. Scheidegger, J. Chem. Soc. (B) 1967, 1259).

54 d'α-pinène (0,39 mol) sont chauffés dans 1 l de benzène absolu à 65°C. Lentement 168 g (0,38 mol) de tétracétate de plomb pur ont été ajoutés. La suspension est agitée ultérieurement à une température de 65 à 70°C. Après refroidissement le mélange a été filtré et le filtrat a été lavé à l'eau. L'eau de lavage et le résidu du filtre ont été épuisés au benzène et réunis aux autres phases benzéniques. Le benzène a été éliminé sous vide et le cis 2-

acétoxypin-3-ene brut a été additionné de 200 ml d'acide, acétique et conservé pendant 1 jour à température ambiante. Après dilution avec de l'eau et extraction au chlorure de Méthylène, l'extrait a été neutralisé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et séché sur sulfate de sodium. Après élimination du chlorure de méthylène sous vide de la trompe à eau, le produit brut a été saponifié par une solution de 23 g d'hydroxyde de potassium dans 200 ml de méthanol et 200 ml d'eau par reflux pendant 5 heures, en trans Verbenol. Le trans Verbenol pur a été obtenu par extraction au chlorure de méthylène, lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et élimination du solvant ainsi que distillation sous vide consécutive. Rendement : 30,5 g de trans Verbenol (51 % de la théorie).

Exemple 2 : (cf : Y. Matsuda, S. Sakamoto, H. Koshima, Y. Murakami, J. of. Am. Chem. Soc. 107 (1985) 6415).

A une solution $3 \cdot 10^{-3}$ molaire d'un alcène dans le benzène, par exemple le cyclohexène, et de Tris-μ-oxo--(tétraphénylporphyrinato-niobium) à une concentration 10^{-6} molaire, on ajoute 10 % en volume de pyridine. Après 3 heures d'irradiation de cette solution avec de la lumière visible tout en faisant passer de l'oxygène, on constate par essai en chromatographie en phase gazeuse de la solution réactionnelle une conversion à 28-30 % du cyclohexène en cyclohexène époxyde, rapporté au catalyseur mis en oeuvre. Un isolement du produit n'a pas réussi.

Exemple 3 :

Une solution de 10 g d'α-pinène dans 270 ml de benzène et 30 ml de pyridine a été irradiée en présence de 40 mg de chloro-(tétraphénylporphyrinato) fer (III) pendant 20 heures tout en faisant passer de

l'air séché, par de la lumière visible. Après cette période, aucune modification de la solution réactionnelle n'a pu être établie par chromatographie en phase gazeuse, l'α-pinène n'a pas été oxydé.

Exemple 4 :

A une solution de 10 g d'α-pinène dans 300 ml de benzène, on ajoute 40 g de chloro-(tétraphenylporphyrinato) Fer (III) et 100 mg d'Imidazole.

Tout en faisant passer en même temps de l'air, on irradie cette solution avec la lumière pendant 7 heures à température ordinaire. Après élimination du benzène sous vide, on verse le produit brut restant sur une colonne de gel de silice et on élimine le pinène en excès par élution avec de l'éther. Le pinène ainsi récupéré (8 g à 80 %) peut être à nouveau utilisé. Par élution avec un mélange Benzène/Ether (1:1 V/V), on obtient 2,2 g de Trans Verbenol (soit 19 % de la quantité de Pinène mise en jeu) comme produit unique sous la forme d'une huile jaune-clair.

Exemple 5 :

A une solution de 10 g de myrcène technique (contenant 85 % de Myrcène) dans 300 ml de benzène, on ajoute 40 mg de μ-Oxo-bis oxo-(tétraphénylporphyrinato)-molybdène (IV]. Tout en faisant passer en même temps de l'air, on irradie cette solution pendant 8 heures à température ordinaire avec de la lumière visible. Après élimination du benzène sous vide, on verse le produit résiduel dans un mélange 1 : 1 de n-hexane et d'alcool à 90 % et on secoue ce mélange pendant un temps bref. Après séparation de la phase alcoolique et élimination de l'alcool, on obtient 2,21 g d'Ipsadienol (23 % du myrcène mis en jeu- renfermant jusqu'à 5 % d'impuretés

constituées par d'autres produits d'oxydation qui peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice. A partir de la phase hexanique le myrcène qui n'a pas réagi (6 g soit 70 % du myrcène mis en jeu) peut être récupéré.

D'une manière analogue à l'exemple 4 et à l'exemple 5, les hydrocarbures monoterpéniques Limonène, Carène, βPhellandrène et β-Pinène peuvent également être allylhydroxylés selon le procédé conformément à l'invention.

Exemple 6 :

600 g d'α-pinène (0,5 mol) sont dissouts dans 800 ml de toluène. On y ajoute 0,7 g de chloro(tétraphenylporphyrinato)manganèse (III) et sous barbottage d'air (2 l/heure), on irradie avec une lampe à halogène de 2300 watts dans un photoréacteur pendant 8 heures. Ensuite, on ajoute encore 0,7 g de catalyseur et on irradie pendant 8 heures supplémentaires. On verse dans la solution réactionnelle, ensuite 400 ml d'Hexane et 700 ml d'alcool à 80 % et le produit est transféré par extraction de la phase hexanique dans la phase alcoolique. Après une extraction supplémentaire avec de l'alcool à 80 %, les phases alcooliques sont réunies et le solvant est classé sous vide. On ajoute au produit brut (200 g) 150 ml d'éther de pétrole et une solution faite de 150 g de bichromate de sodium, (0,5 mol) dans 600 ml d'eau. Sous agitation intense, on verse par petites fractions 300 g d'acide sulfurique à 50 % à une température qui ne doit pas dépasser 35°C. Ensuite, on maintient la solution réactionnelle 1 heure à 40°C, puis lave à l'eau et avec une lessive de soude à 5 %, sèche sur sulfate de sodium et chasse le solvant. Par distillation du produit brut, on obtient 160 g de Verbénone pure

(Rendement 20 % rapporte au Pinène mis en jeu). Par distillation de la phase hexanique, on peut récupérer 408 g (soit environ 60 %) de Pinène.

Exemple 7 :

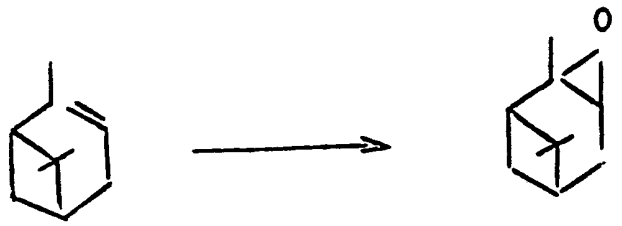
13,6 g de 1,5-diméthylcycloocta-1,5-diène (0,1 mol) et 14 mg de µ-oxo-bis-(tétraphénylporphyrinato)- fer (III) (10 µmol) ont été dissouts dans 30 ml de benzène ou de toluène et ont été irradiés avec une lampe à halogène de 55 watts sous agitation et barbottage de 2 l/heure d'air pendant 4 heures. Après élimination du solvant sous vide, dissolution dans le n-hexane et extraction par de l'éthanol à 90 %, on obtient avec un rendement de 10 % rapporté au diène mis en jeu, le 1,2-époxy-1,5-diméthylcycloocta 1,5-diène. Le produit peut également être séparé du mélange réactionnel par distillation fractionnée. Environ 80 % du diène mis en jeu peut être récupéré après élimination du n-hexane.



Exemple 8 :

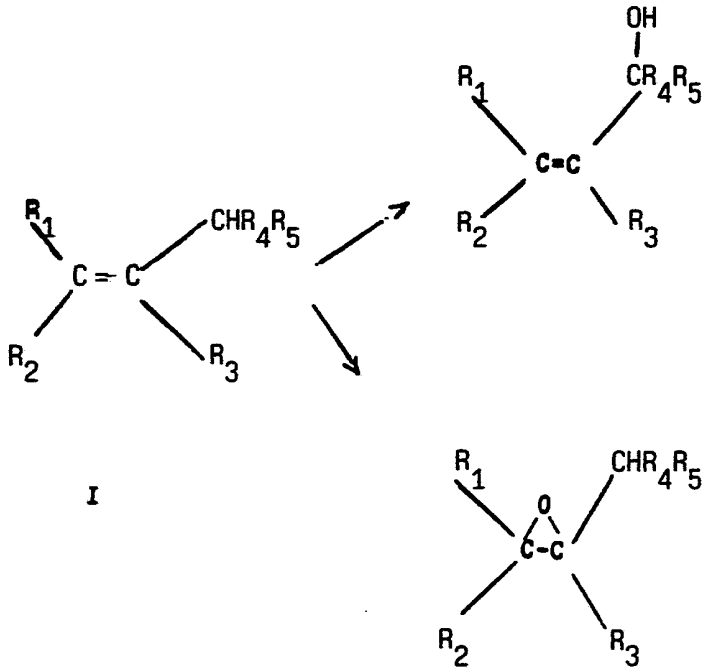
Une solution de 13,6 g d'α-pinène (0,1 mol), 0,7 g d'octonoate de cuivre (II) (2 mmol) et 14 mg de

µ-oxo-bis-(tétraphénylporphyrinato) fer (III) (10 µmol) ont été irradiés dans 30 ml de benzène ou de toluène avec une lampe à halogène de 55 watts sous agitation et barbotage de 2 l/h d'air pendant 8 heures. Après élimination du solvant sous vide, on soumet le résidu à une distillation fractionnée dans le vide d'une pompe à huile et on obtient 20 % d'oxyde d'α-pinène rapporté à l'α-pinène mis en jeu. Par distillation, on récupère environ 50 % de l'α-pinène mis en jeu.



REVENDICATIONS

1°) Procédé de faIbrication d'hydrocarbures monoterpéniques oxygénés caractérisé en ce que l'on dissout des terpènes de formule générale (I) dans laquelle R_1 à R_5, qui peuvent être identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un alcoyle ou un alcényle et dans laquelle les radicaux R_1 et R_5 ou R_2 et R_5 peuvent former également un cycle cycloalcoyle ou cycloalcényle, dans un solvant organique et que l'on oxyde ceux-ci par l'air pour l'oxygène sous action d'un rayonnement électromagnétique dans la zone des longueurs d'onde allant de 200 à 800 nm en présence de tétraphénylporphyrines ferriques, manganiques ou molybdéniques comme catalyseur à des températures entre 10 et 60°C avec de l'air ou de l'oxygène.



I

2°) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on ajoute au mélange réactionnel des ligands axiaux nucléophiles comme la pyridine, l'imidazole ou le N-méthylimidazole.

3°) Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que les terpènes sont dissouts dans un solvant aromatique comme le benzène ou le toluène.