



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 650 771 A5

⑤① Int. Cl.: C 07 C 147/14
C 07 D 309/04**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

// A 61 K 7/46

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 7042/81

㉓ Titulaire(s):
Firmenich S.A., Genève 8

㉔ Date de dépôt: 04.11.1981

㉖ Brevet délivré le: 15.08.1985

㉙ Fascicule du brevet
publié le: 15.08.1985㉚ Inventeur(s):
Fehr, Charles, Versoix

⑤④ Procédé pour la préparation de 3,7-diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol et son utilisation en tant qu'intermédiaire pour la préparation d'oxyde de rose.

⑤⑦ Le 3,7-diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol, intermédiaire utile pour la préparation d'oxyde de rose, est préparé par un procédé qui consiste en

- l'époxydation du citronellol pour fournir le 3,7-diméthyl-6,7-époxy-1-octanol;
- le traitement du mélange obtenu au moyen de thiophénol pour fournir le 3,7-diméthyl-6-phénylthio-1,7-octanediol;
- l'oxydation du produit ainsi obtenu pour fournir le sulfoxyde correspondant.

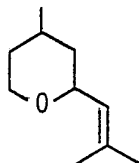
Le procédé s'applique tant au citronellol racémique qu'à l'un de ses énantiomères optiquement actifs.

Le 3,7-diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol est converti en oxyde de rose par traitement thermique à une température comprise entre 300 et 400°C et traitement du mélange de réaction ainsi formé à l'aide d'un agent cyclisant acide.

REVENDECATIONS

1. 3,7-Diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol.
2. Procédé pour la préparation du composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue successivement les étapes suivantes:
 - a) époxydation du citronellol pour fournir le 3,7-diméthyl-6,7-époxy-1-octanol;
 - b) traitement du mélange obtenu au moyen de thiophénol pour fournir le 3,7-diméthyl-6-phénylthio-1,7-octanediol;
 - c) oxydation du produit ainsi obtenu pour fournir le sulfoxyde correspondant.
3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'époxydation selon l'étape a s'effectue au moyen d'acide peracétique.
4. Utilisation du composé selon la revendication 1 pour la préparation de 2-(2-méthylprop-1-ène-1-yl)-4-méthyltétrahydropyranne par traitement thermique à une température comprise entre 300 et 400 °C et par traitement du mélange de réaction ainsi formé à l'aide d'un agent cyclisant acide.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le traitement thermique s'effectue en présence de toluène et d'un agent basique et à pression subatmosphérique.

L'oxyde de rose, ou 2-(2-méthylprop-1-ène-1-yl)-4-méthyltétrahydropyranne, de formule:



est un composé fort apprécié dans l'industrie de la parfumerie.

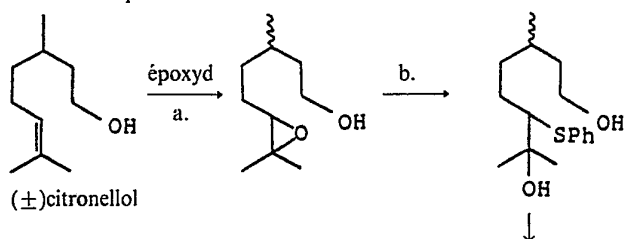
Depuis sa découverte en 1960 (voir brevet suisse N° 395406), nombreuses ont été les publications scientifiques relatant des synthèses nouvelles pour sa préparation.

Un procédé de fabrication récent fait état de la préparation d'oxyde de rose, éminemment sous sa forme isomérique *cis*, à partir de 3-méthylbut-2-ène-1-ol et de 2-méthylbut-1-ène-4-ol [voir J.P.H. Tyman et B.J. Willis, «Tetrahedron Letters», 51, 4507 (1970) et Firmenich SA, brevet suisse N° 628043].

La présente invention a pour objet un procédé nouveau pour la préparation d'un intermédiaire utile à la préparation dudit oxyde de rose. L'intermédiaire en question est le 3,7-diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol. Le procédé dont il est question dans la présente invention est caractérisé en ce qu'on effectue successivement les étapes suivantes:

- a) époxydation du citronellol pour fournir le 3,7-diméthyl-6,7-époxy-1-octanol;
- b) traitement du mélange obtenu au moyen de thiophénol pour fournir le 3,7-diméthyl-6-phénylthio-1,7-octanediol;
- c) oxydation du produit ainsi obtenu pour fournir le sulfoxyde correspondant.

Le procédé décrit ci-dessus peut être illustré à l'aide du schéma réactionnel que voici:



(±)citronellol



La présente invention a en outre pour objet l'utilisation du 3,7-diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol pour la préparation de 2-(2-méthylprop-1-ène-1-yl)-4-méthyltétrahydropyranne, laquelle utilisation est caractérisée par le traitement thermique dudit octanediol à une température comprise entre 300 et 400 °C et par le traitement du mélange de réaction ainsi formé à l'aide d'un agent cyclisant acide.

Le procédé de l'invention, illustré ci-dessus, pour du (±) citronellol peut bien entendu être appliqué sans difficulté à du citronellol sous la forme de l'un de ses antipodes optiquement actifs, notamment à du (–) citronellol, pour fournir du (–) oxyde de rose, produit qui possède une note odorante plus douce, plus fraîche et plus élégante que celle du composé racémique correspondant.

Les différentes étapes du procédé illustré ci-dessus ainsi que celles de l'utilisation décrite représentent en soi des réactions de type connu et le procédé même de l'invention doit donc être considéré comme un procédé d'analogie dont l'originalité réside en particulier dans le choix desdites réactions, de leur séquence et de celle des réactifs utilisés.

L'étape a, qui consiste en une époxydation de la double liaison du citronellol, peut être effectuée à l'aide de peracide, de préférence en solution dans un solvant organique inerte, tel l'acide peracétique dans un hydrocarbure aromatique, comme le toluène, et éventuellement en présence d'un agent basique, par exemple le carbonate de sodium.

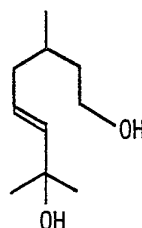
La réaction avec le thiophénol s'effectue dans un solvant organique inerte, tel un hydrocarbure aromatique, éventuellement en mélange avec un solvant polaire, comme le diméthylformamide, et en présence d'une quantité stœchiométrique de carbonate de sodium ou de potassium.

La réaction, qui est conduite de préférence à une température voisine de la température d'ébullition du solvant ou du mélange de solvants choisi, permet la conversion presque théorique de l'époxyde de citronellol en son thioéther correspondant, lequel, après oxydation pour fournir le sulfoxyde désiré — oxydation effectuée à l'aide d'eau oxygénée par exemple —, est soumis à un traitement thermique en présence d'une base.

Ladite thermolyse permet l'obtention d'un mélange qui, par traitement avec un agent cyclisant acide, donne l'oxyde de rose désiré.

Une telle séquence d'opérations permet d'atteindre d'excellents rendements en oxyde de rose. Cependant, nous avons observé que, en effectuant la thermolyse en l'absence d'un agent basique, il était également possible d'obtenir directement des mélanges dans lesquels, toutefois, l'oxyde de rose était accompagné de quantités variables d'un composé isomérique, le 2-(2-méthylprop-2-ène-1-yl)-4-méthyltétrahydropyranne.

Le produit directement formé lors de la thermolyse en présence d'un agent basique consiste en un mélange constitué principalement par le diol de formule:



ce dernier pouvant ensuite être transformé en oxyde de rose par cyclisation à l'aide d'un agent cyclisant acide. A titre d'agent acide préférentiel, on peut utiliser un acide protonique minéral ou un acide du type de Lewis, le BF_3 par exemple.

Le traitement thermique peut s'effectuer à des températures comprises dans une gamme de valeurs assez étendue; nous avons remarqué que, à des températures comprises entre environ 300 et 400°C, on obtenait les rendements les meilleurs.

Comme indiqué plus haut, la thermolyse s'effectue en présence d'une base. A ce titre, on peut utiliser une base organique, telle une amine tertiaire comme la triéthylamine. Quoique moins efficaces, d'autres agents basiques, comme le carbonate de sodium, peuvent également être utilisés à cet effet.

Les exemples qui suivent servent à illustrer l'invention de façon plus détaillée. Dans lesdits exemples, les températures sont indiquées en degrés centigrades et les abréviations ont la signification usuelle.

Exemple 1

Préparation de 3,7-diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol.

a) 3,7-Diméthyl-6,7-époxy-1-octanol

210 g (1,1 mol) d'acide peracétique à 40% ont été ajoutés goutte à goutte (1 h) et sous agitation à une suspension maintenue à 0° de citronellol (156 g; 0,95 mol; pureté 95%) et de carbonate de sodium (53 g; 0,5 mol) dans 200 ml de toluène. Le mélange réactionnel a été maintenu sous agitation à 20° pendant 4 h, puis lavé avec de l'eau, une solution de sulfite de sodium à 5% et une solution aqueuse à 10% de NaHCO_3 . Après séchage sur du sulfate de sodium anhydre, évaporation du solvant et distillation (70-78°/20 × 10² Pa), on a obtenu 139 g (rendement 83%; pureté 98%) de l'époxyde désiré.

b) 3,7-Diméthyl-6-phénylthio-1,7-octanediol

Une suspension de 82 g (0,47 mol) de l'époxyde obtenu sous lettre a ci-dessus, de 65 g (0,47 mol) de carbonate de potassium, de 52 g (0,47 mol) de thiophénol, de 240 ml de toluène et de 12 ml de diméthylformamide a été chauffée à reflux pendant 8 h. Après addition d'eau, la phase organique a été séparée et lavée successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de NaCl, puis séchée sur du sulfate de sodium et enfin évaporée. Le produit brut obtenu (145 g; rendement environ 100%) a été employé pour l'étape suivante sans purification préalable. Un échantillon purifié par chromatographie sur colonne remplie (SiO_2 ; éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1) possédait les caractères analytiques suivants:

IR (film): 3400, 2940, 1585, 1480, 1440, 1380 cm^{-1} ;

RMN (60 MHz, CDCl_3): 0,93 (3H, m); 1,24 (3H, s); 1,33 (3H, s); 1,30-2,20 (8H, m); 2,70-3,20 (2H, m); 3,60 (2H, m); 7,15-7,60 (5H, m) δ ppm;

SM: 92(76), 91(100), 65(14).

c) 3,7-Diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol

85 g (1,42 mol) d'acide acétique suivis de 34 g (0,70 mol) d'eau oxygénée à 70% (goutte à goutte; 20 min) ont été ajoutés sous agitation à une solution refroidie à 0° de 145 g (max. 0,47 mol) du phénylthioéther obtenu sous lettre b ci-dessus.

Le mélange de réaction a été maintenu sous agitation pendant 15 h à +5°, puis lavé successivement avec de l'eau et avec une solution aqueuse à 10% de NaHCO_3 , séché sur du sulfate de sodium et concentré sous vide (13,3-0,133 × 10² Pa). On a ainsi obtenu 148 g (max. 0,47 mol) du sulfoxyde désiré avec un rendement d'environ 100%. Un échantillon analytique a été purifié par chromatographie sur colonne (SiO_2 ; éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

IR (film): 3400, 2930, 1445, 1380 cm^{-1} ;

RMN (CDCl_3): 0,69 (3H, m); 1,00-1,60 (15H, m); 2,84 (1H, m); 3,43 (2H, m); 7,42-7,97 (5H, m) δ ppm;

SM: 298(100), 223(29), 173(43), 155(63), 137(91), 126(81), 109(1), 109(55), 95(69), 81(87), 69(79), 55(81).

Exemple 2

Utilisation de 3,7-diméthyl-6-phénylsulfinyl-1,7-octanediol en tant que produit de départ pour la préparation d'oxyde de rose.

i) 3,7-Diméthyl-5-ène-1,7-diol

Une solution de 12,0 g (38,2 mol) du sulfoxyde obtenu sous lettre c ci-dessus, dans 12 g de toluène et 4 g de triéthylamine, a été introduite dans une colonne en quartz de 3,5 m de longueur chauffée à 350° et préalablement mise sous vide à environ 26,6 × 10² Pa. L'introduction s'effectue à l'aide d'une aiguille de 15 cm de longueur. Le produit formé après thermolyse a été recueilli dans une trappe refroidie à -10°.

ii) Oxyde de rose

Le mélange brut obtenu a été évaporé sous vide, traité avec 1 g de bisulfate de potassium et distillé à l'aide d'une colonne Vigreux (10 cm) pour fournir 4,46 g d'un mélange isomérique d'oxyde de rose (rendement 73%).

Le mélange était constitué par environ 2 parties d'isomère cis et par 1 partie d'isomère trans. Ces caractères analytiques étaient identiques à ceux d'un échantillon de contrôle.