



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 661 724 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 C 179/03
C 07 D 307/92

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: 1313/85

⑶ Titulaire(s):
Firmenich S.A., Genève 8

⑳ Date de dépôt: 26.03.1985

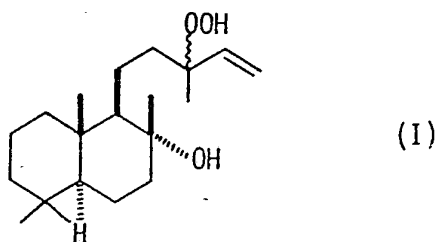
㉔ Brevet délivré le: 14.08.1987

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 14.08.1987

⑺ Inventeur(s):
Whitesides, George M., Newton/MA (US)
Decorzant, René, Onex
Naef, Ferdinand, Carouge

⑤④ Hydroperoxydes utiles en tant qu'intermédiaires pour l'obtention de
3a,6,6,9a-tétraméthylperhydronaphto(2,1-b)furanne et procédé pour leur obtention.

⑤⑦ Les hydroperoxydes épimériques de formule

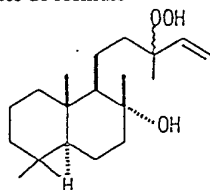


en l'état isolé ou en mélange d'épimères, sont utilisés à titre d'intermédiaires pour la préparation d'AMBROX (marque enregistrée).

Les composés (I) sont obtenus par réaction du sclaréol avec l'eau oxygénée en présence d'un agent acide. Leur transformation en AMBROX s'effectue par traitement avec un couple rédox constitué par Fe^{II}/Cu^{II}.

REVENDICATIONS

1. Hydroperoxydes de formule



2. Procédé pour la préparation d'hydroperoxydes selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on oxyde, au moyen d'eau oxygénée et en présence d'un agent acide, le sclaréol, et qu'on sépare ensuite les hydroperoxydes désirés sous la forme d'un mélange épimérique par chromatographie sur colonne.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent acide est l'acide p-toluènesulfonique.

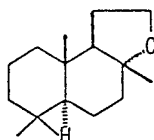
4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'eau oxygénée est utilisée à une concentration supérieure à 50% (v/v) dans l'eau.

5. Utilisation des hydroperoxydes selon la revendication 1 pour la préparation de 3a,6,6,9a-tétraméthylperhydronaphto[2,1-b]furanne par réaction avec un réactif redox constitué par un couple Fe^{II}/Cu^{II} .

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'on emploie, comme couple Fe^{II}/Cu^{II} , le sulfate de fer (II) et l'acétate de cuivre (II).

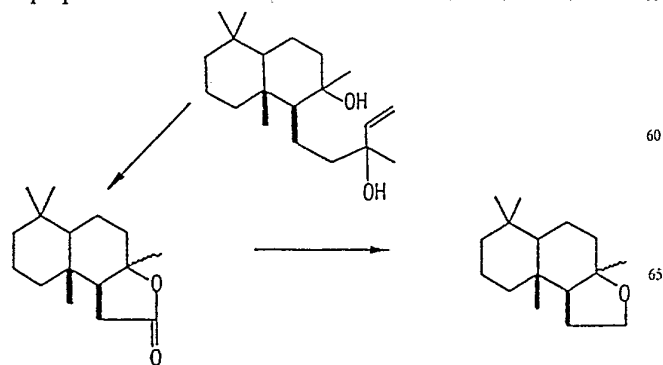
7. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la réaction s'effectue en milieu alcoolique.

La présente invention a trait au domaine de la parfumerie. Elle concerne en particulier un nouveau procédé pour la préparation du 3a,6,6,9a-tétraméthylperhydronaphto[2,1-b]furanne, un composé de formule



connu dans l'art sous le nom d'AMBROX® (marque enregistrée de Firmenich SA, Genève). Au vu de ses caractères olfactifs de type ambre gris et de son pouvoir de diffusion, l'AMBROX est devenu au cours des années un ingrédient indispensable dans d'innombrables compositions parfumantes de nature variée.

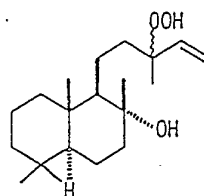
Depuis sa découverte [voir *Helv. Chim. Acta* 33, 1251 (1950)], plusieurs synthèses ont été proposées par différents groupes de recherche. Celles-ci sont généralement basées sur une réaction de dégradation oxydative de composés diterpéniques, tel le (-)-sclaréol ou le (+)-manool, ou ont recours à l'emploi d'ambréine en tant que produit de départ [G. Ohloff dans *Fragrance Chemistry*, ed. Ernst T. Theimer, p. 545, Academic Press (1982)]. Une telle approche synthétique peut être illustrée à l'aide du schéma réactionnel suivant:



Dans la mesure où tous les produits de départ précités sont d'origine naturelle et que les rendements pour leur extraction de la source naturelle sont modestes, il est impératif, si l'on veut réduire les coûts, de disposer de procédés de fabrication industriels offrant des bons rendements.

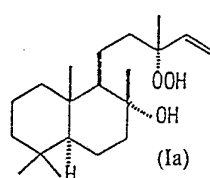
La présente invention apporte une solution nouvelle et originale au problème posé par la préparation d'AMBROX.

En effet, la présente invention a trait à des composés intermédiaires nouveaux servant à la préparation d'AMBROX, lesquels composés sont définis à l'aide de la formule que voici:



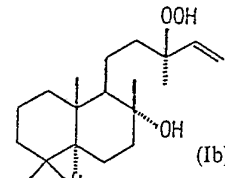
15

Ladite formule sert à définir indifféremment l'un ou l'autre des composés épimères de formule



25

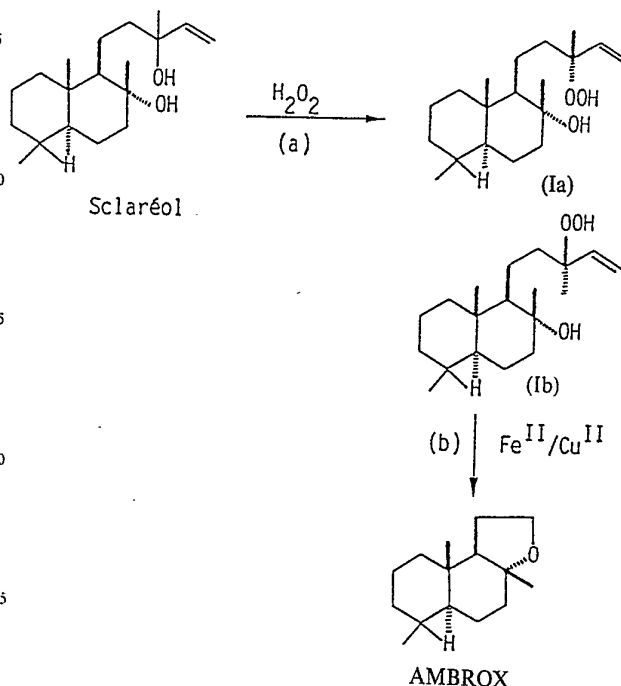
ou



ou tout mélange de ces deux composés.

Les hydroperoxydes de formule (I) sont préparés selon l'invention par un procédé original qui consiste en l'oxydation, au moyen d'eau oxygénée et en présence d'un agent acide, de sclaréol et en la séparation du produit désiré du mélange réactionnel par chromatographie sur colonne. Ainsi, par cette oxydation, on obtient directement les composés désirés sous la forme d'un mélange épimérique qui, le cas échéant, peut être soumis à une cristallisation dans l'hexane afin de fournir les deux épimères (Ia) et (Ib) à l'état pur.

Les hydroperoxydes de formule (I), soit en mélange, soit sous la forme de chacun de ses constituants épimères isolés, peuvent servir en tant que produit de départ pour l'obtention d'AMBROX. A cet effet, lesdits composés sont traités avec un réactif redox constitué par un couple Fe^{II}/Cu^{II} . Le procédé dans son ensemble peut donc être illustré comme suit:



45

50

55

60

65

L'invention est définie comme indiqué aux revendications.

A titre d'agent acide dans le procédé mentionné plus haut, on peut utiliser un acide protonique organique tel l'acide p-toluènesulfonique. La réaction définie à l'étape (a) du procédé peut s'effectuer soit en présence d'un solvant inerte, soit en l'absence de celui-ci. A titre de solvant inerte, on utilisera de préférence un hydrocarbure halogéné comme le chlorure de méthylène. L'oxydation s'effectue, comme indiqué plus haut, par l'emploi de solution d'eau oxygénée de concentration variable. Des concentrations de l'ordre de 50% (v/v) et plus sont parfaitement adaptées à une telle opération.

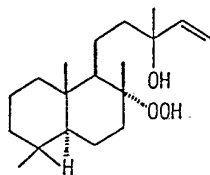
En ce qui concerne le couple redox Fe^{II}/Cu^{II} , on peut utiliser des sels organiques ou inorganiques conventionnels de cuivre et de fer, par exemple l'acétate de cuivre (II) et le sulfate de fer (II). La réaction s'effectue en milieu alcoolique et à cet effet on utilise un alcool aliphatique, le méthanol par exemple.

L'invention est mieux illustrée à l'aide des exemples suivants dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades et les abréviations ont le sens usuel dans l'art.

Exemple 1:

Préparation de l'hydroperoxyde de formule (I)

Un mélange constitué par 30,8 g (0,1 M) de sclaréol, 200 ml de chlorure de méthylène, 100 ml d'eau oxygénée à 70% dans l'eau et 0,2 g d'acide p-toluènesulfonique a été maintenu sous agitation à température ambiante pendant 7 jours. La couche organique séparée a été lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée au moyen d'un évaporateur rotatif sous vide en veillant à ne pas dépasser une température de 25°. On a ainsi obtenu 35 g d'un produit brut qui a été chromatographié sur colonne (support: gel de silice, Merck 0,2-0,063, 350 g; éluant: cyclohexane/éther de 7:3 à :1). On a ainsi obtenu une fraction constituée par 19,7 g d'un mélange contenant, à côté des hydroperoxydes désirés (Ia) et (Ib), un composé de formule



accompagnée d'impuretés de nature indéterminée.

1 g de la fraction obtenue a été chromatographié en utilisant deux colonnes de type Merck assemblées en série (Lobar[®], dimension B, 310-23 mm) remplies avec du LiChropren[®] Si60, 40-63 μm , art. N° 10401. L'élution a lieu avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7:3) à une pression d'environ 20 psi. L'on a ainsi obtenu 629 mg d'un mélange épimérique (Ia)/(Ib) qui, par cristallisation dans l'hexane à une température comprise entre +25° et -20°, a fourni l'épimère (Ia). F. 113-4°.

Les caractères analytiques des composés obtenus étaient les suivants:

(Ia): RMN (360 MHz; $CDCl_3$): 0,80; 0,81; 0,87 (3 s, 3 \times 3H); 1,19 (1s, 3H); 1,22 (1s, 3H); 5,13 (d \times d; $J_1 = 2$, 1H); 5,19 (d \times d, $J_1 = 18$, $J_2 = 2$, 1H); 6,04 (d \times d, $J_1 = 11$, $J_2 = 18$, 1H) δ ppm;

(Ib): RMN (360 MHz; $CDCl_3$): 0,80; 0,81; 0,87 (3s, 3 \times 3H); 1,20 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 5,14 (d \times d, $J_1 = 2$, 1H); 5,19 (d \times d, $J_1 = 18$, $J_2 = 2$, 1H); (d \times d, $J_1 = 11$, $J_2 = 18$, 1H) δ ppm.

20 Exemple 2:

Préparation d'AMBROX[®]

0,47 g (1,45 mM) du mélange d'hydroperoxydes (Ia)/(Ib) obtenu conformément à l'exemple 1 a été dissous dans le méthanol et traité avec 0,435 g (2 mM) de $Cu(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (Ac = CH_3CO) et 0,417 g (1,5 mM) de $FeSO_4 \cdot 7H_2O$. La suspension résultante a été maintenue sous agitation à 50° pendant 2 h, après quoi le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite en veillant à ne pas dépasser 25°. Le résidu a été dilué avec de l'eau et extrait à l'éther. puis les extraits éthers ont été réunis, lavés à l'eau, séchés sur du $MgSO_4$ et concentrés pour être enfin filtrés à travers 1 g de gel de silice (solvant: éther). On a ainsi obtenu après évaporation du solvant 0,355 g d'un produit contenant 60% d'AMBROX.

Par chromatographie du produit brut sur gel de silice (20 g), éluant: cyclohexane/éther (9:1), on a obtenu 87 mg (rendement 30%) d'AMBROX cristallin.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus ainsi que les conditions de réaction appliquées lors de plusieurs essais de préparation selon la méthode indiquée plus haut.

Mélange (Ia)/(Ib)	Sel Cu^{II} (mM)	Sel Fe^{II} (mM)	Solvant (mM)	Temp. (° C)	Temps de réaction (h)	Rend. Ambrox (%)
6,2	2	15	20	50	3	32
6,2	2	15	20	65	3	31
6,2	2	2	20	50	3	25
6,2	2	1	20	50	3	25
6,2	10	7	20	50	3	33
6,2	10	7	200	50	3	32