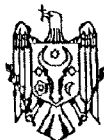




MD 4209 B1 2013.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4209** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 311/92* (2006.01)
C07B 33/00 (2006.01)
C07B 41/04 (2006.01)
C07C 35/36 (2006.01)
C07C 33/03 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

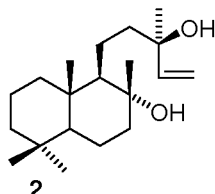
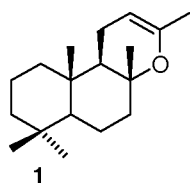
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2012 0036 (22) Data depozit: 2012.03.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.03.31, BOPI nr. 3/2013
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: KULCIȚKI Veaceslav, MD; DUCA Gheorghe, MD; UNGUR Nicon, MD; SÎRBU Tatiana, MD; COLȚA Mihai, MD; GOLOSOV Irina, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) Procedeu de obținere a sclareoxidului

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un procedeu de obținere a sclareoxidului (1) – compus utilizat în calitate de ingredient al diferitor compoziții de aromatizare, precum și ca intermediar în sinteza altor produse odorante valoroase cu structură terpenică.

În calitate de materie primă este folosit sclareolul (2) - un compus diterpenic labdanic ușor disponibil din deșeurile producerii uleiului eteric de salvie (*Salvia sclarea* L.).



2
Procedeul include o singură operație de scindare oxidativă a catenei laterale a sclareolului prin tratare cu ozon în prezența unui co-oxidant catalitic – diacetat de plumb, într-un amestec omogen de acetonă-apă la temperatura de -20°C...+15°C. Izolarea produsului de reacție include distilarea acetonei, extracția suspensiei obținute cu un solvent organic potrivit și eliminarea lui ulterioară prin distilare la presiune redusă. Producții de transformare a catalizatorului pot fi ușor izolați din faza apoasă rămasă de la extracție, care pot fi mai apoi ușor reciclați.

5
10
15
Sclareoxidul brut, astfel obținut, are o puritate de cel puțin 97% și poate fi utilizat fără o purificare suplimentară.

Revendicări: 2

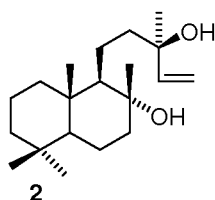
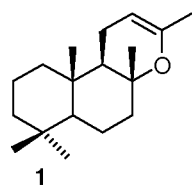
MD 4209 B1 2013.03.31

(54) Process for producing sclareoloxide

(57) Abstract:

1
The invention deals with a process for producing sclareoloxide (1) – a compound of great utility as ingredient of different aromatization compositions, as well as intermediate in the synthesis of other valuable odorants of terpenic structure.

The readily available labdanic diterpenoid sclareol (2), which is a by-product of sage (*Salvia sclarea* L.) essential oil production, is used as raw material.



2
The process includes a single operation of oxidative degradation of sclareol lateral chain on ozonolysis in the presence of a co-oxidant catalyst in a homogeneous acetone-water solvent mixture at a temperature of -20°C...+15°C. Product isolation includes acetone distillation, extraction of the resulting suspension with a suitable solvent, followed by its evaporation at reduced pressure. Catalyst transformation products can be easily isolated from the aqueous phase resulting after extraction and further recycled.

5
10
15
The produced crude sclareoloxide has a purity of at least 97% and can be used without additional purification operations.

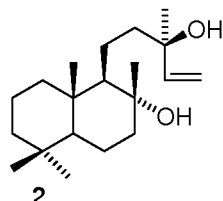
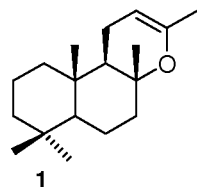
Claims: 2

(54) Способ получения склареолоксида

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к способу получения склареолоксида (1) – соединения используемое в качестве ингредиента различных ароматических композиций, а также интермедиата в синтезе других ценных одорантов терпеновой структуры.

В качестве исходного сырья используется склареол (2) – легкодоступный дитерпеноид лабдановой структуры из отходов производства эфирного масла шалфея (*Salvia sclarea* L.).



Способ включает только одну операцию окислительного расщепления боковой цепи склареола при обработке озоном в присутствии каталитического со-окислителя –

2
диацетата свинца, в гомогенной смеси ацетон-вода при температуре -20°C...+15°C. Выделение продукта реакции включает отгонку ацетона, экстракцию полученной суспензии подходящим органическим растворителем и его последующее удаление отгонкой при пониженном давлении. Продукты превращения катализатора могут быть легко выделены для последующего рециклирования из оставшейся после экстракции водной фазы.

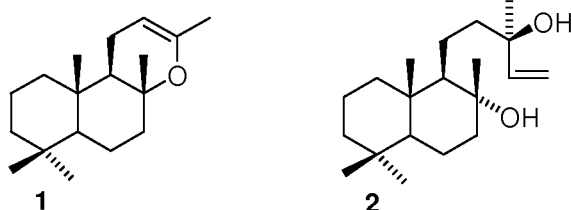
10
15
Полученный таким образом сырой склареолоксид имеет чистоту не менее 97% и может быть использован без дополнительной очистки.

П. формулы: 2

Descriere:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a sclareoloxidului (1) – compus utilizat în calitate de ingredient al diferitor compoziții de aromatizare, precum și ca intermediar în sinteza altor produse odorante valoroase cu structură terpenică.

- 5 Interesul față de sclareoloxid este cauzat de proprietățile lui olfactive, care se manifestă prin miros cu notă fină de ambră. Datorită acestor proprietăți sclareoloxidul este utilizat în calitate de ingredient în diferite compoziții de aromatizare [1, 2], precum și ca intermediar în sinteza altor odorante cu structură terpenică [3].



10

Producerea industrială a acestui compus se bazează pe o strategie de degradare oxidativă a catenei laterale a sclareolului (2), care este un compus terpenic cu schelet labdanic izolat din salvie tamăioasă (*Salvia Sclarea* L.) în procesul de producere a uleiului eteric respectiv. Sunt cunoscute mai multe procedee, unde în calitate de oxidant au fost utilizați diferiți reagenți: permanganatul de potasiu [4], săruri ale acidului hipocloros în prezența sărurilor de ruteniu [5], ozonul [6]. Din șirul acestora permanganatul de potasiu și sărurile de ruteniu reprezintă reagenți costisitori, utilizarea cărora presupune un exces mare față de substrat, ceea ce majorează prețul produsului. În același timp, procedurile de preparare presupun generarea de reziduuri, neutralizarea cărora la fel include etape adiționale. Mai avantajoasă este utilizarea ozonului în calitate de oxidant, deoarece procesul de oxidare este mai simplu și se generează cantități mai mici de produse secundare.

Conform celei mai apropiate soluții, sclareolul este ozonizat într-un solvent organic și după inițierea procesului la amestecul reactant este adăugată o soluție apoasă de bază anorganică pentru a menține mediul reacției la valori bazice ale pH (pH 8...13) [6]. Procesul decurge într-un sistem bifazic, iar pentru dizolvarea bazei anorganice se propune utilizarea amestecurilor de apă cu alți cosolvenți, în particular cu tetrahidrofuranul. Procedura descrisă este relativ simplă, însă are unele neajunsuri. În primul rând adăugarea bazei trebuie efectuată în mod controlat (prin picurare), pentru a menține valorile pH în limitele necesare. Aceasta cere eforturi suplimentare din punct de vedere tehnologic. De asemenea utilizarea amestecurilor de mai mulți solvenți organici (diclormetan, metanol, tetrahidrofuran și apă) face reciclarea lor mai problematică. Însă cel mai important aspect ce limitează valoarea procedurii descrise îl reprezintă faptul că la decurgerea reacției în condiții eterogene (faza apoasă și organică) este limitat accesul apei în faza organică. Aceasta diminuează esențial procesul de reducere a compușilor de natură peroxidică care se formează în timpul ozonizării. Prezența peroxizilor în amestecul de produși de reacție, chiar în cantități mici, reprezintă un pericol de explozie, ce în condițiile industriale este un hazard relevant.

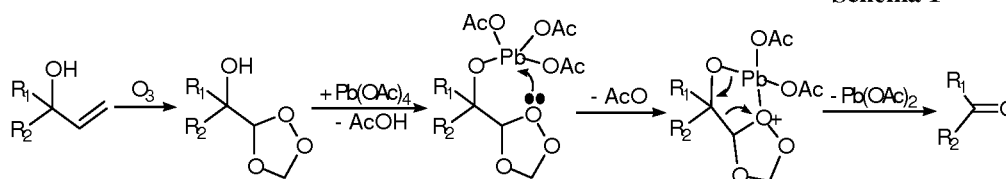
Problema tehnică pe care o rezolvă invenția revendicată constă în elaborarea unui procedeu care să elimine pericolul de explozie a amestecului reactant, să asigure controlul asupra mediului reacției, ce ar face posibilă o reciclare eficientă a solventului și o izolare facilă a produsului cu un randament cantitativ.

Procedeul de obținere a sclareoloxidului (1) include, conform invenției, ozonizarea sclareolului în prezența apei și a unui cooxidant în condiții omogene. Noutatea procedeeului este determinată de utilizarea diacetatului de plumb în calitate de cooxidant, în cantități catalitice (0,01 ...0,2 moli-equiv.), cu scopul de a mări viteza reacției de scindare a catenei laterale în substratul inițial (2).

În literatură sunt cunoscute astfel de strategii de ozonizare, un exemplu recent fiind utilizarea tetraacetatului de plumb (TAP) în cantități suprastoichiometrice [7]. Efectul TAP se rezumă la scindarea legăturii C-C conform mecanismului clasic de scindare a compușilor α,β -dioxigenați (schema 1):

50

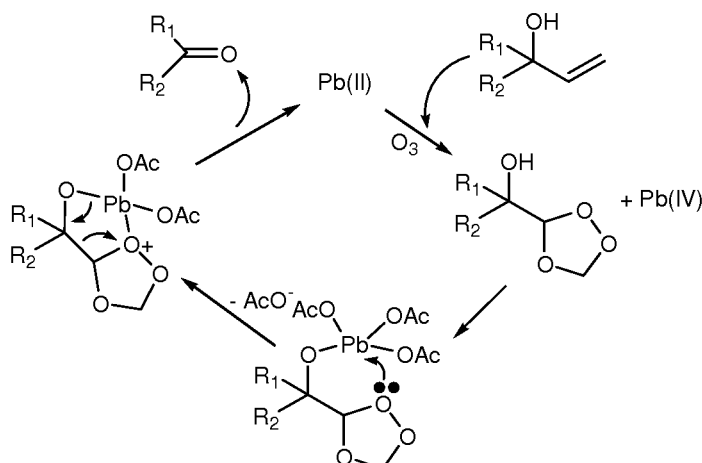
Schema 1



5 Această etapă în ozonizarea sclareolului decurge cu cea mai mică viteză și limitează
 eficiența întregului proces. Însă utilizarea TAP în scopul accelerării scindării legăturii C-C nu
 este avantajoasă, mai ales în cantități suprastoichiometrice. TAP este un compus nestabil,
 ușor hidrolizabil, foarte toxic și utilizarea lui în context industrial reprezintă o serie de
 dezavantaje, inclusiv legate de impactul asupra mediului ambiant. De aceea în prezenta
 10 invenție se propune utilizarea diacetatului de plumb în cantități catalitice, ceea ce este
 suficient pentru a accelera procesul de scindare a legăturii C-C în sclareol și a obține
 randamente excelente ale sclareoloxidului.

15 Cu toate că diacetatul de plumb nu are abilitatea de a scinda compușii α,β -dioxigenați, în
 condițiile reacției de ozonizare are loc oxidarea plumbului bivalent în tetravalent sub
 influența ozonului, ceea ce permite de a construi un ciclu catalitic, mărind astfel în mod
 drastic eficiența ozonizării (schema 2).

Schema 2



20 Deoarece diacetatul de plumb are o solubilitate limitată în solvenți organici, în calitate de
 solvent se propune utilizarea amestecului de acetonă cu apă. Utilizarea acestei combinații
 este avantajoasă din mai multe privințe. Este cunoscut din datele din literatură că apa poate
 juca rolul de distrugător eficient al speciilor peroxidice obținute în procesul de ozonizare [8].
 Acetona, la rândul ei, este miscibilă cu apa și permite de a efectua reacția în condiții de
 cataliză omogenă în prezența catalizatorilor anorganici. Posibilitatea de a elimina ușor
 25 acetona după reacție prin distilare la presiune redusă permite o reciclare eficientă a
 solventului și o izolare facilă a produsului.

Astfel, procesul de preparare a sclareoloxidului este extrem de simplu și presupune un
 număr minim de operații: dizolvarea sclareolului în acetonă, la care se adaugă soluție apoasă
 de diacetat de plumb în cantități catalitice, urmată de ozonizare în intervalul de temperaturi
 30 de la -20 până la +15°C, preferabil la 0°C, distilarea acetonei și extracția produsului crud cu
 un solvent organic, cum ar fi toluenul, acetatul de etil, metoxietanul, eterul de petrol,
 cloroformul, preferabil eterul de petrol. Compușii plumbului rezultați în urma reacției pot fi
 ușor izolați din faza apoasă și reciclați, fără daune mediului ambiant.

35 Exemplu de realizare a invenției

Sclareolul (1) (5 g, 16 mmol) a fost dizolvat în 70 ml acetonă, la care s-a adăugat soluția
 diacetatului de plumb trihidrat (0,6 g, 1,6 mmol) în 30 mL apă. Prin amestecul reactant astfel
 obținut, termostatat la 0°C, a fost barbotat un amestec de oxigen cu ozon până când nu s-a
 mai depistat sclareolul inițial (control cromatografic în strat subțire de silicagel). Surplusul

- de ozon a fost eliminat prin barbotarea azotului timp de 3 minute. După distilarea acetonei din amestecul reactant la presiune redusă și o temperatură a băii de +40°C, reziduul se extrage cu eter de petrol (3 x 50 mL). Frația eterică unită se spală cu soluție saturată de sare până la mediu neutru (2 x 10 mL), apoi se usucă pe sulfat de sodiu anhidru. După distilarea solventului la presiune redusă s-a obținut sclareoloxidul crud (4,2 g), identificat prin metoda GC-MS cu o puritate de 98%.

10

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 2349 C2 2004-01-31
2. MD 2253 C2 2003-09-30
3. US 6380404 B1 2002-04-30
4. Ruzicka L., Seidel C.F., Engel L.L. Zur kenntnis der diterpene. Oxydation des sclareols mit kaliumpermanganat. *Helv.Chim.Acta.*, 1942, 621
5. US 5247100 A 1993-09-21
6. US 7335796 B2 2008-02-26
vezi Descrierea, colonițele 9-10, Exemplu 3
7. Alvarez-Manzaneda E.J., Chahboun R., Cano M.J., Cabrera Torres E., Alvarez E., Alvarez-Manzaneda R., Haidoura A., Ramos Lopez J.M. O₃/Pb(OAc)₄: a new and efficient system for the oxidative cleavage of allyl alcohols. *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 6619-6622
8. Schiaffo C.E., Dussault P.H. Ozonolysis in Solvent/Water Mixtures: Direct Conversion of Alkenes to Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 4688-4690

(57) Revendicări:

1. Procedeu de obținere a sclareoloxidului, care include ozonizarea sclareolului într-un amestec omogen de acetonă-apă la temperatura de -20°C...+15°C, în prezența diacetatului de plumb luat în raport molar de 0,01...0,2 relativ de sclareol.

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** sclareolul este dizolvat prealabil în acetonă și diacetatul de plumb respectiv în apă, care este luat în raport molar de 0,1 relativ de sclareol, iar ozonizarea are loc la temperatura de 0°C.

Șef Secție:	IUSTIN Viorel
Examinator:	JOVMIR Tudor
Redactor:	LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2012 0036	(32) Data de prioritate recunoscută: v. (22)	
(22) Data depozit: 2012.03.30	Raport de documentare internațională: N/A	
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD		
(54) Titlul: Procedeu de obținere a sclareoloxidului		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 311/92</i> (2006.01) <i>C07C 35/36</i> (2006.01) <i>C07B 33/00</i> (2006.01) <i>C07C 33/03</i> (2006.01) <i>C07B 41/04</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative; dacă nu este specificat – cuvintele-cheie din rezumat și indicii de clasificare - IPC)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):		
sclareoloxid ; «oxid de sclareol » ; labdan ; diterpen ;		
"Worldwide" (Espacenet): sclareoloxid OR («sclareol oxide») ; «labdan oxide» ; “benzo f chromene” ; diterpene* ; labdan* ; labdendiol ; ozon* AND «lead acetate» ; ozon* AND «lead diacetate» ; ozon* AND sclareol* ; tetramethylnaphthopyran* ; ozon* AND C07D311/92 ;		
EA, CIS (Eapatis): склареолоксид ; лабдан* ; озон* AND свинца ;		
Alte BD – google.patents		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
Google ; PubMed (“sclareol oxide”) AND ozon* AND lead		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 217 C2 1995-06-30	1, 2

A, D	MD 2349 C2 2004-01-31	1,2
A, D	MD 2253 C2 2003-09-30	1,2
A, D	US 6380404 B1 2002-04-30	1,2
A, D	US 5247100 A 1993-09-21	1,2
A, D, C	US 7335796 B2 2008-02-26 vezi Descrierea, colonițele 9-10, Exemplantu 3	1, 2
A	GB 589650 A 1948-01-13 vezi pag. 1, colonița 2, rândul 57-58	1,2
A	US 5821375 A 1998-10-13 vezi Descrierea, colonița 3, rândul 45-57	1,2
A, &	EP 822191 A1 1998-02-04 vezi pag. 4, randurile 51-58	1, 2
A, L	US 20080319232 A1 2008-12-25 vezi Descrierea, pag. 1, paragrafele 0008 - 0010	1,2
A	Enrique & Chahboun, Rachid & Alvarez, Esteban & Fernandez, Antonio & Alvarez-Manzaneda, Ramon & Haidour, Ali & Ramos, Jose Miguel & Akhaouzan, Ali. (Published online 2011-11-09). First enantiospecific synthesis of marine sesquiterpene quinol akaol A. Chemical communications (Cambridge, England), . PMID: 22073392; doi: 10.1039/c1cc14608d. Regăsit la 2013.01.01, url: http://www.biomedsearch.com/nih/First-enantiospecific-synthesis-marine-sesquiterpene/22073392.html sau http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22073392 Alvarez-Manzaneda,	1,2
A	Frija Luis M.T., Frade Raquel F.M. and Afonso Carlos F.M. Isolation, Chemical, and Biotransformation Routes of Labdane-type Diterpenes. Chem. Reviews. dx.doi.org/10.1021-crl 00258k/ Regăsit în Internet la 2013.01.01, url: http://www.scribd.com/doc/97013211/cr100258k	1,2
A	Castro Juan M., Salido Sofia, Altarejos Joachin, Noguerras Manuel and Sanches Adolfo. 8a,13-Epoxy-14,15-dinorlabd-12-ene (Sclareol Oxide) [(+)-(4aR,6aS,10aS,10bR)-3,4a,7,7,10a-Pentamethyl-4a,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b-decahydro-1H-benzo[f]chromene]. Molbank 2003 M304, Published 8 March 2003. Regăsit în Internet la 2013.01.01, url: http://www.mdpi.org/molbank/molbank2003/m0304.htm vezi documentul integral	1,2
A	Влад П.Ф., Колца М.Н. Синтез и применение душистых веществ из лабданных дитерпеноидов, Кишинев, Штиинца, 1988, с. 182 vezi pag. 102	1, 2
A	Marjon G. Bolster, Ben J.M. Jansen and Aede de Groot. The synthesis of (-) Ambrox starting from labdanolic acid.	1, 2

Tetrahedron 57(2001), 5657-5662
vezi pag. 5660, colonița dreapta, metodica 3.1.5

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2013.01.14	
Examinator Tudor JOVMIR	