



**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

**646 933**

⑲ Numéro de la demande: 2875/81

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

⑳ Date de dépôt: 04.05.1981

㉔ Brevet délivré le: 28.12.1984

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 28.12.1984

⑺ Inventeur(s):  
Fehr, Charles, Versoix  
Ohloff, Günther, Bernex

⑤④ **Procédé pour la préparation de (+)-p-mentha-2,8-diène-1-ol.**

⑤⑦ Le (+)-(1S,4R)-p-mentha-2,8-diène-1-ol, produit intermédiaire utile pour la préparation de (-)- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, a été préparé par un procédé qui consiste à transformer le (+)-(R)-limonène en son époxyde correspondant, à faire réagir ce dernier avec du thiophénol et à pyrolyser le sulfoxyde résultant de l'oxydation de ce dernier.

Le 3-phénylthio-8-p-menthène et le 1-hydroxy-8-p-menthène-2-phénylsulfoxyde, produits intermédiaires dans le procédé de l'invention, sont des composés nouveaux.

## REVENDEICATIONS

1. Procédé pour la préparation de (+)-(1S,4R)-p-mentha-2,8-diène-1-ol, caractérisé en ce qu'on effectue:

- a. une époxydation de (+)-(R)-limonène pour fournir un mélange constitué par le (+)-(1R,2S,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène et le (+)-(1S,2R,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène;
- b. un traitement du mélange obtenu au moyen de thiophénol pour fournir le (+)-(1S,2S,4R)-2-phénylthio-8-p-menthène-1-ol et une séparation de ce dernier composé du (+)-(1R,2S,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène n'ayant pas réagi;
- c. une oxydation du 2-phénylthio-8-p-menthène obtenu pour donner le sulfoxyde correspondant, et
- d. un traitement thermique du (1S,2S,4R)-1-hydroxy-8-p-menthène-2-phénylsulfoxyde à une température comprise entre 400 et 450° C.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'époxydation de l'étape a s'effectue au moyen d'acide peracétique.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement thermique du (1S,2S,4R)-1-hydroxy-8-p-menthène-2-phénylsulfoxyde s'effectue en présence de toluène et de pipéridine et à pression subatmosphérique.

Le (-)- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, un des composants actifs du chanvre indien, a suscité un intérêt accru au cours des dernières années en considération surtout de ses applications thérapeutiques possibles.

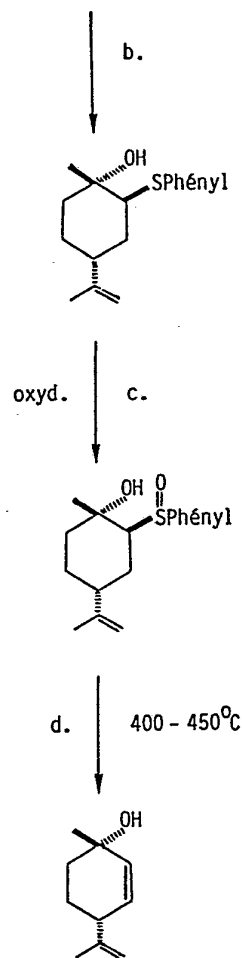
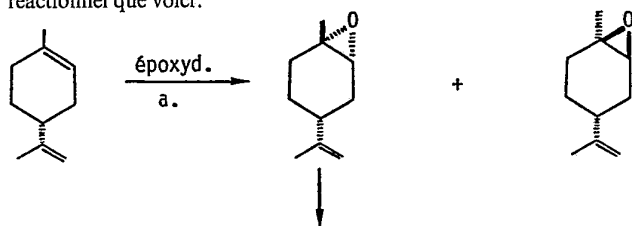
Parmi les méthodes proposées à ce jour pour sa préparation, nombreuses sont celles qui font appel à l'utilisation du (+)-p-mentha-2,8-diène-1-ol en tant que produit intermédiaire [voir par exemple: «J. Am. Chem. Soc.», 96, 5860 (1974); brevet USA N° 4025516; «Helv. Chim. Acta», 52, 1102 (1969)]. Ce dernier composé peut être obtenu à partir de limonène, notamment par une réaction d'oxydation au moyen d'oxygène à l'état de singulet ou par une réaction enzymatique [voir: «Ann. Chem.», 674, 93 (1964) et «Chem. Abstr.», 85, 19027 (1976)].

La présente invention a pour objet un procédé nouveau pour la préparation de (+)-p-mentha-2,8-diène-1-ol, procédé qui consiste en un nombre restreint d'étapes de réaction et qui fait intervenir des réactifs commerciaux disponibles à bas prix et qui, de ce fait, présente un avantage certain vis-à-vis des procédés connus.

Le procédé de l'invention consiste en:

- a. une époxydation de (+)-(R)-limonène pour fournir un mélange constitué par le (+)-(1R,2S,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène et le (+)-(1S,2R,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène;
- b. un traitement du mélange obtenu au moyen de thiophénol pour fournir le (+)-(1S,2S,4R)-2-phénylthio-8-p-menthène-1-ol et une séparation de ce dernier composé du (+)-(1R,2S,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène n'ayant pas réagi;
- c. une oxydation du 2-phénylthio-8-p-menthène obtenu pour donner le sulfoxyde correspondant, et
- d. un traitement thermique du (1S,2S,4R)-1-hydroxy-8-p-menthène-2-phénylsulfoxyde à une température comprise entre environ 400 et 450° C.

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



Les différentes étapes du procédé illustré ci-dessus 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 des dites réactions, de leur séquence et de celle des réactifs utilisés.

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

L'époxydation conduit à un mélange constitué par une quantité équivalente des deux diastéréomères de l'époxyde du menthène, le (+)-(1S,2R,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène et le (+)-(1R,2S,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène. Leur séparation, à ce stade du procédé, n'est pas nécessaire et peut être effectuée plus aisément à l'étape suivante, après réaction du mélange des époxydes obtenus avec le thiophénol, au cours de laquelle le (+)-(1R,2S,4R)-1,2-époxy-8-p-menthène ne subit pas de modification, ou alternativement à la dernière étape du procédé même, la présence dudit stéréomère n'exerçant pas d'influence sur le bon déroulement du procédé.

La réaction avec du thiophénol s'effectue dans un solvant organique inerte, tel un hydrocarbure aromatique, éventuellement en mélange avec un solvant polaire, par exemple 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 l'obtention avec de bons rendements du thioéther désiré, ou (+)-(1S,2S,4R)-2-phénylthio-8-p-menthène-1-ol, lequel, après oxydation pour fournir le sulfoxyde correspondant, oxydation effectuée à l'aide d'eau oxygénée par exemple, est soumis à un traitement thermique en présence d'une base pour donner le (+)-(1S,4R)-p-mentha-2,8-diène-1-ol désiré.

Quoique ledit traitement thermique puisse s'effectuer à des températures comprises dans une gamme de valeurs assez étendue, nous avons pu établir que des températures de l'ordre de 400 à 450°C permettent l'obtention du produit final avec les rendements les meilleurs.

Les conditions de réaction particulières sont données, avec un caractère non limitatif, dans l'exemple ci-après. Dans ledit exemple, les températures sont indiquées en degrés centigrades et les abréviations ont la signification usuelle.

*Exemple :*

a. (+)-(1*S*,2*R*,4*R*)-1,2-Epoxy-8-*p*-menthène et (+)-(1*R*,2*S*,4*R*)-1,2-époxy-8-*p*-menthène

480 g (2,5 M) d'acide peracétique à 40% dans l'acide acétique ont été ajoutés goutte à goutte, pendant 2 h, à une suspension refroidie à 0° et maintenue sous agitation de 272 g de (+)-(R)-limonène (2 M) et de 106 g de carbonate de sodium (1 M) dans 800 ml de trichloroéthane. La température du mélange de réaction a été maintenue à 0-5° pendant l'addition, puis à 0° pendant 2 h. Après plusieurs lavages successifs avec de l'eau (1 l), une solution aqueuse à 5% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1 l) et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% (1 l), séchage sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporation du solvant à 85° et 740 Torr, on a obtenu un produit qui, par distillation, a fourni 263,8 g (81%) d'un mélange 1:1 des deux diastéréomères désirés (pureté 93%); Eb. 70-80°/15 Torr.

b. (+)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Phénylthio-8-*p*-menthène-1-ol

Une suspension de 164 g (1 M) du mélange obtenu sous lettre a ci-dessus, 83 g de carbonate de potassium (0,6 M) et 60,5 g (0,556 M) de thiophénol dans 380 ml de toluène et 20 ml de diméthylformamide a été chauffée à reflux pendant 10 h. Après adjonction d'eau, la phase organique séparée a été successivement lavée avec de l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, séchée sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée. Par une distillation à l'aide d'un appareil à boules, il a été possible de séparer le thioéther désiré (131 g; rendement environ 100%) du (+)-(1*R*,2*S*,4*R*)-1,2-époxy-8-*p*-menthène n'ayant pas réagi et formé lors de l'étape a. Le thioéther a montré les données analytiques suivantes:

$$[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3, 1,55\%) = +96,8^\circ$$

IR (CDCl<sub>3</sub>): 3610, 3450, 3075, 2940, 1640, 1585, 1480, 1440, 1380 cm<sup>-1</sup>;

RMN (60 et 90 MHz): 1,40 (3H, s); 1,50-1,90 (9H, m); 2,08 (1H, dx dx, J ≈ 13, 9 et 3,5); 2,37 (1H, m); 3,31 (1H, t, J ≈ 4); 4,68 (2H, s); 7,16-7,51 (5H, m) δppm;

SM: M<sup>+</sup> = 262(1); m/e: 220(8), 152(17), 137(18), 123(68), 109(86), 95(32), 83(35), 67(61), 55(45), 43(100).

c. (1*S*,2*S*,4*R*)-1-Hydroxy-8-*p*-menthène-2-phénylsulfoxyde

450 g (7,5 M) d'acide acétique, puis 38 g (0,75 M) d'eau oxygénée à 70% ont été ajoutés à une solution agitée et refroidie à 0° de 131 g (0,5 M) du thioéther obtenu sous lettre b ci-dessus. Le mélange de réaction a été mélangé pendant 15 h à 0-5° et successivement lavé avec de l'eau, une solution aqueuse à 5% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> et une solution à 10% de bicarbonate de sodium, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentré sous pression réduite (10-0,1 Torr) pour donner le sulfoxyde désiré (142 g, 0,5 M) qui a pu être employé directement pour l'étape suivante de réaction.

Un échantillon analytique a été purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle 4/1). Les deux diastéréomères ont pu être séparés par la cristallisation et la filtration de l'un d'entre eux.

*Isomère a :*

$$F = 149-152^\circ [\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3, 0,58\%) = +25,9^\circ$$

IR (CDCl<sub>3</sub>): 3600, 3380, 2940, 1440 et 1135 cm<sup>-1</sup>;

RMN (60 et 90 MHz): 1,45 (3H, s); env. 1,50-2,05 (10H, m); 2,36-2,63 (1H, t, J ≈ 6,5); 4,25 (1H, s); 4,64 (1H, large s); 7,38-7,62 (5H, m) δppm.

*Isomère b :*

$$[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3, 0,93\%) = -108,6^\circ$$

IR (CDCl<sub>3</sub>): 3410, 3090, 1640, 1425, 1380, 1130 et 1005 cm<sup>-1</sup>;

RMN (60 MHz): 1,35 (3H, s); env. 1,35-2,05 (9H, m); 2,27 (1H, m); 3,10 (1H, dx dx, J ≈ 8 et 9); 4,08 (1H, s); 4,46 (1H, large s); 5,33 (1H, s); 7,32-7,80 (5H, m) δppm.

d. (+)-(1*S*,4*R*)-*p*-Mentha-2,8-diène-1-ol

Une solution de 10 g du mélange directement obtenu à l'étape c ci-dessus dans 10 g de pipéridine et 10 g de toluène a été introduite, au moyen d'une longue aiguille de 15 cm de longueur, dans une colonne en quartz de 3,5 m de longueur chauffée à 425° et maintenue sous vide (20 Torr). Le pyrolysate a été recueilli dans une trappe de refroidissement à -70°, lavé successivement avec de l'eau, une solution aqueuse saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation des parties volatiles et distillation du résidu au moyen d'une colonne Vigreux de 10 cm de longueur, on a obtenu 3,40 g du produit désiré ayant Eb. 65-75°/2 Torr. Le produit obtenu était en tout point identique à un échantillon analytique préparé conformément à une méthode connue décrite dans la littérature.