

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

Fragranze terpenoidi della famiglia
dell'ambergris. Ottimizzazione della sintesi
di Cetalox[®] e Ambrox[®]

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Riccardo Boarelli

RELATORE

Chiar.mo Prof. Paolo Righi

CORRELATORE

Dott.ssa Emanuela Marotta

Sessione II

Anno Accademico 2013-2014

Abstract

L'Ambergris (o Ambra grigia) è usata da secoli per creare profumi di qualità. Essendo una sostanza naturale prodotta nell'intestino dei capodogli non è possibile un approvvigionamento continuo e stabile di questa materia prima senza uccidere l'animale. La sostanza responsabile del profumo è (-)-Ambrox e dagli anni '50 in poi sono state studiate vie di sintesi che non coinvolgessero lo sfruttamento di animali. In questa tesi abbiamo cercato una via sintetica alternativa, di questa sostanza, di facile industrializzazione che prende spunto da un recente brevetto. La sequenza sintetica è stata modificata utilizzando sostanze con bassa tossicità. La reazione procede con il mantenimento della stereochimica del substrato, rendendo questa strategia ottimale anche nel caso in cui si utilizzi un substrato già enantiopuro. Si è dimostrato inoltre che questa reazione porta ad un prodotto finale con elevata purezza adatto ad una eventuale commercializzazione.

Abstract

The Ambergris has been used for centuries to create quality perfumes. It is a natural substance produced in the intestines of sperm whales that obviously can not be a continuous and stable procurement of raw material without killing the animal. The substance responsible for the scent is (-)-Ambrox and from the 50's synthetic routes that do not involve the exploitation of animals have been studied. The synthetic route developed in this thesis is inspired by a patent which involves four steps, using a mixture of *cis* and *trans* nerolidolo as starting material. The last step has been altered using substances with low toxicity. Moreover, the reaction maintains the stereochemistry of the substrate, making this strategy optimal even in the case where an enantiopure substrate is used. This reaction leads to a final product with high purity, and then ready for the possible marketing.

Indice

1.0	Introduzione.....	7
1.1	Storia	8
1.2	Componenti.....	9
1.3	Sintesi da Sclareolo.....	12
1.4	Sintesi alternative.....	14
2.0	Obiettivo della tesi.....	15
2.1	Metodo analitico.....	16
2.2	Step 1.....	17
2.3	Step 2.....	19
2.4	Step 3.....	23
2.5	Step 4.....	24
2.6	Step 4 modificato.....	25
2.7	Sintesi parziale.....	31
2.8	Analisi dei costi.....	35
3.0	Conclusioni.....	39
4.0	Parte sperimentale	42
5.0	Riferimenti.....	50

1.0 Introduzione



Figura 1

L'Ambergris (o Ambra grigia) ha un aspetto morbido e ceroso (Figura 1 in basso), è una secrezione biliare prodotta dall'intestino dei capodogli con la funzione di inglobare i residui indigeribili delle sue abituali prede, i calamari giganti, inoltre funge da antibiotico per le eventuali ferite che il becco di questi animali possono provocare all'intestino del capodoglio. Il calcolo può essere espulso insieme alle feci oppure vomitato. La quantità di ambra grigia prodotta può essere significativa: nel caso del 1953 in Antartide è stato cacciato un capodoglio che ne conteneva 421 kg. L'ambra degli animali uccisi è di qualità inferiore (tanto da avere odore addirittura sgradevole), perché non è maturata in acqua di mare; infatti, una volta espulso, il blocco galleggia per anni o addirittura decenni e in alcuni casi viene ritrovato arenato sulle spiagge. In questo periodo subisce una fotoossidazione che genera la fragranza tanto ambita. I capodogli sono protetti dall'accordo di Washington e sono inseriti nella lista rossa dell'IUCN (International Union for Conservation of Nature) in quanto considerati una specie vulnerabile¹. Il calcolo viene scaricato in mare con il vomito o come pietre fecali o

dopo la morte naturale dell'animale. Inizialmente si presenta come un grumo quasi nero, che a causa della bassa densità ($0,78-0,93 \text{ g/cm}^3$) galleggia, permettendo la maturazione in mare tramite ossidazione fotochimica. Durante gli anni o addirittura decenni di deriva in mare aperto, l'ambergris si trasforma nella pregiata materia prima della profumeria, una pietra di color grigio chiaro (Figura 1 in piccolo) dal caratteristico profumo. Si possono trovare blocchi di varie dimensioni, da pochi grammi fino a 100 kg. Il profumo è legnoso, asciutto, balsamico, ricorda leggermente il tabacco, un bouquet con impatto afrodisiaco. L'ambergris si trova in Atlantico e nell'Oceano Indiano, sulle rive del Brasile, Africa, Madagascar, Maldive, Cina, Giappone, Nuova Zelanda e nei Caraibi.

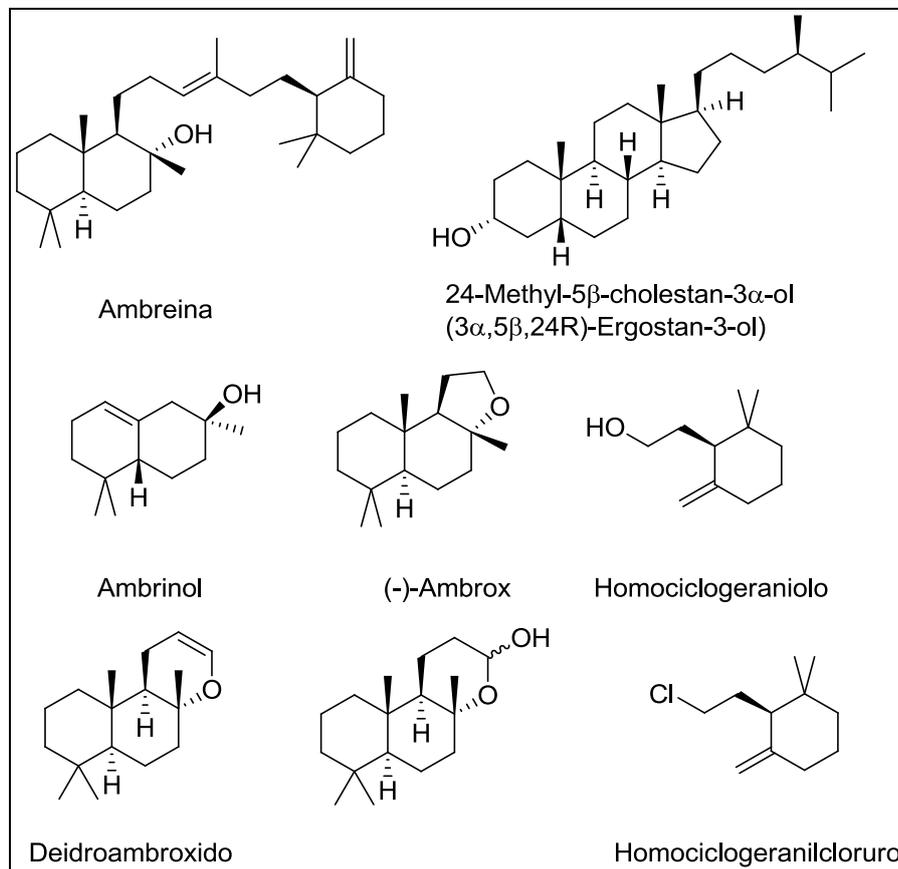
1.1 Storia

Il profumo Ambra, era un'ambita fragranza e un bene prezioso già al tempo dei faraoni, infatti gli egiziani la bruciavano come offerta alle divinità, mentre nella cultura araba era un profumo conosciuto e ampiamente usato, così come nelle regioni costiere dell'oceano indiano². Durante il XVIII secolo l'ambreggris veniva mescolata con il vino e servito inutilmente per scongiurare la peste, così come come trattamento farmacologico contro mal di testa, raffreddori, epilessia, e altre malattie oltre che utilizzato come afrodisiaco dai più abbienti. Luigi XV in Francia usava l'ambra per condire il suo cibo preferito mentre Elisabetta I d'Inghilterra profumava i guanti con questa fragranza. E' utilizzata in Egitto oggi per aromatizzare le sigarette. Le prime indicazioni dell'uso di ambra nei profumi di lusso sono state fornite dagli arabi in Spagna intorno al X secolo. Gli arabi la commerciavano già a tale scopo, importandola dalle Isole della Sonda e dal Maghreb. All'inizio dei tempi moderni era usata come merce di scambio in tutta Europa e in molti casi veniva pagato il suo peso in oro. Circa l'origine dell'ambra grigia è regnato a lungo un alone di mistero. I cinesi lo chiamavano "lung sien hiang" cioè un Drago che dormiva sulle rocce di costa e sbavava in mare durante il sonno, credevano che la fragranza derivasse dalla sua saliva. Il viaggiatore arabo e storico al-Mas'udi († 957 a.d. al-Fustat, Egitto) riportò che i commercianti e i marinai credevano che l'Ambra crescesse come un fungo sul

fondale e fosse strappata e trasportata a terra dalle tempeste. Marco Polo (1254-1324) è stato il primo occidentale ad aver riferito che l'ambra grigia provenisse dai capodogli perché partecipò ad una caccia da parte di marinai yemeniti al largo dell'isola di Socotra. La certezza circa l'origine arrivò solo con la fioritura dell'industria baleniera americana sull'isola di Nantucket (Massachusetts). Nel XVIII secolo, tutte le volte nell'intestino dei capodogli cacciati fu ritrovata l'ambra grigia.

1.2 Componenti dell'ambergris

Figura. 2

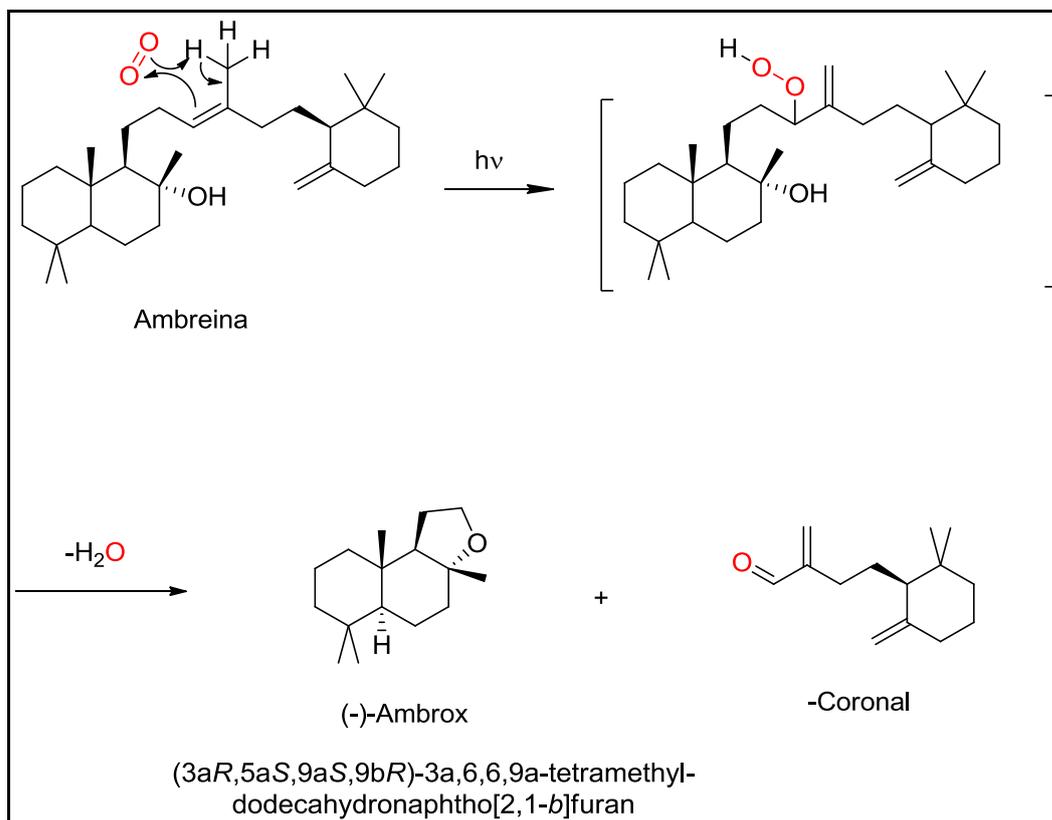


Le prime analisi chimiche dell'Ambrgris vanno attribuite ai chimici francesi Joseph-Bienaimé Caventou (1795-1877) e Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842). Nel 1820 isolano e caratterizzano l'Ambreina³ il componente principale, questa è praticamente inodore, ed era un fissativo usato in profumeria. La seconda

componente in termini quantitativi dell'ambra grigia è il 24-metil-5 β -colestano-3 α -olo (Figura 2), che rappresenta insieme all'Ambreina circa il 70-90% della massa non maturata. Le componenti olfattive importanti, le rimanenti strutture elencate in Figura 2 di cui (-)-Ambrox è di gran lunga la più importante, si generano durante il periodo di maturazione in mare. Con la degradazione ossidativa del doppio legame centrale dell'Ambreina si formano composti ciclici che, a causa della salinità dell'acqua di mare, possono essere parzialmente clorurati⁴ (Figura 2). La reazione chiave è la fotoossidazione da parte dell'ossigeno (Figura 3).

Fotossidazione dell'ambreina:

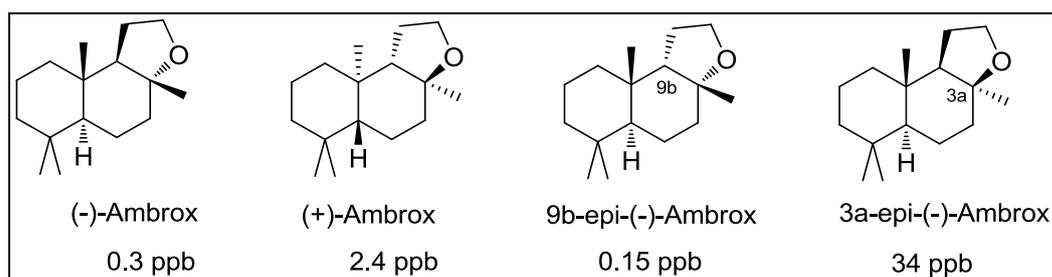
Figura 3



La dicitura Ambrox[®] denota il composto enantiomericamente puro uguale a quello naturale cioè il (-)-Ambrox. La miscela diastereoisomerica si chiama Cetalo[®] entrambi sono nomi commerciali di Firmenich International SA. Ambroxan[®] e Amberlyn[®] sono i nomi commerciali, sinonimi di Ambrox[®], di

Cognis (Henkel/BASF) o Quest. I diversi diastereoisomeri di (-)-Ambrox (Figura 4) hanno un profumo simile, ma differiscono in parte nelle loro soglie di odore⁵. Quella di 3a-epi-(-)-Ambrox è 100 superiore rispetto a quella di (-)-Ambrox. Il 9b-epi-(-)-Ambrox d'altra parte, ha quasi la stessa qualità di odore, ma metà della soglia di odore di (-)-Ambrox, quella di (+)-Ambrox è superiore di otto volte rispetto l'enantiomero naturale. In miscela racemica hanno una soglia di odore di 0,5 ppb e le tonalità di odore sono simili a quelle del solo (-)-Ambrox. (-)-Ambrox naturale è ottenibile in quantità apprezzabili solo dall'ambra grigia anche se è presente in piccole quantità anche nel tabacco assoluto (estratto della pianta di *Nicotiana tabacum*) ed è stato isolato nell'olio essenziale di salvia sclarea (*Salvia sclarea*), nel cisto (*Cistus labdaniferus*) e nel cipresso (*Cupressus sempervirens*).

Figura 4



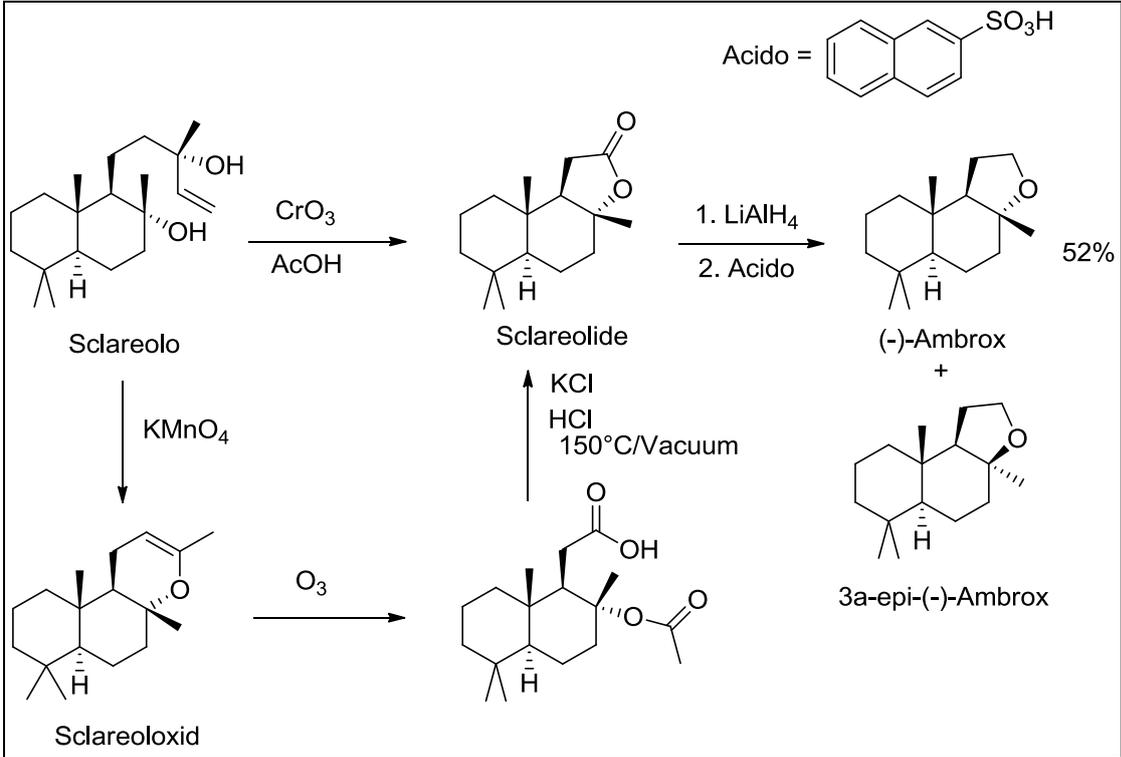
Questa fragranza di alta qualità è utilizzata commercialmente per lo più nella formulazione di profumi per uomini e donne. Celebri esempi di questa categoria sono profumi come, Davidoff Cool Water[®], Azzaro pour Homme[®], Fendi Furiosa[®] e Chanel No. 5[®] (Figura 5) Oltre ad avere eccellenti proprietà olfattive, è usata sempre più spesso come fissativo dei profumi presenti in quasi tutti i prodotti detergenti come bagnischiuma, deodoranti, detersivi per bucato, ecc... In questi casi però il quantitativo presente nel prodotto finale non va oltre lo 0.5% in peso. Il prezzo per Ambrox[®] ammonta a circa 500 €/kg e la produzione annua mondiale è di poco più di 30 tonnellate⁶.

Figura 5



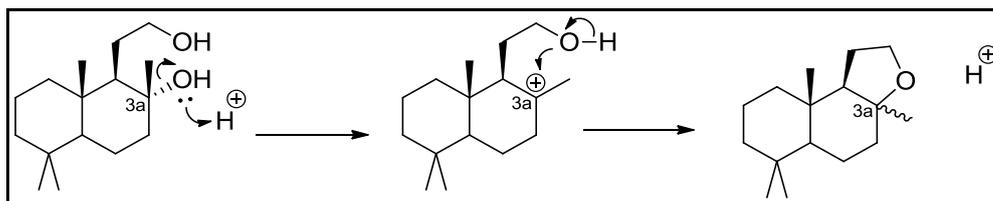
1.3 Sintesi da Sclareolo: la prima sintesi

Figura 6



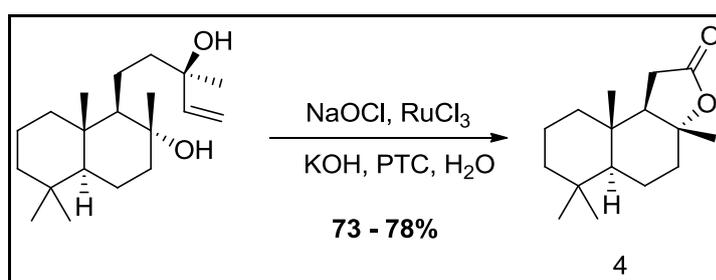
La prima sintesi chimica di Ambrox[®] è stata ideata da A. Hinder e A. Stoll dall'azienda Firmenich del 1950⁷ (Figura 6). Il materiale di partenza per questa sintesi era il diterpene Sclareolo, un prodotto naturale che si ottiene dalla salvia sclarea. Questa pianta, sempreverde perenne, in due anni raggiunge altezze da 50 a 110 centimetri e cresce su buona dei paesi che si affacciano sul Mediterraneo. Secondo la leggenda, sono stati i mercanti di vino i primi ad utilizzare tecnicamente la salvia sclarea per produrre "per magia" il vero vino moscato dai loro vini del Reno. La salvia sclarea è attualmente utilizzata per la produzione di acque di colonia, eau de toilette, l'aromatizzazione di liquori a base di erbe (es. Fernet Branca), come pianta medicinale e come spezia. Dalla distillazione a vapore di 100 kg di infiorescenze e germogli a punte si ottengono ca. 800 grammi olio essenziale (Oleum Salviae sclareae). Gli ingredienti principali dell'olio sono acetato di linalile, linalolo, nerolidolo, neroliacetato e sclareolo. Tuttavia, a seconda della regione e delle condizioni climatiche le quantità dei componenti presenti variano ampiamente. La salvia sclarea-l. (Clary sage concrete) contiene una maggiore percentuale di Sclareolo, ottenuto per estrazione delle piante da fiore con esano. La quantità nell'estratto è di circa il 70%, ma utilizzando un'estrazione in controcorrente con metanolo ed evaporazione del solvente, si riesce ad ottenere un residuo sciropposo che cristallizza e che ha un contenuto di Sclareolo di oltre il 90%⁸. La produzione annua mondiale ammonta a 50-150 tonnellate⁹. Il passaggio chiave della sintesi industriale è la degradazione ossidativa della catena laterale di Sclareolo. Questa ossidazione può essere eseguita con triossido di cromo oppure permanganato di potassio e ozonolisi. La riduzione del lattone con litio alluminio idruro produce il diolo, che in condizioni acide (o basiche) viene ciclizzato nell'etere desiderato. Tuttavia, usando l'acido si forma il carbocatione modificando la stereochimica del carbonio 3a (Figura 7), in queste condizioni di reazione il 3a-epi(-)-Ambrox è il prodotto termodinamico mentre il (-)-Ambrox è il cinetico.

Figura 7



Durante i primi anni '80 l'uso commerciale di Ambrox[®] era libero da brevetti, in questo modo tutta una serie di altre sintesi tecniche sono state sviluppate da imprese e università. Negli ultimi 10/15 anni invece si sono intensificati gli sforzi delle aziende per ottenere vantaggi commerciali brevettando sia sintesi che purificazioni di questo prodotto, infatti non bisogna sottovalutare l'importanza di quest'ultimo passaggio vista la delicatezza della fragranza. Sir Derek Barton ha pubblicato un brevetto per conto di Quest, in cui nella reazione di degradazione di Sclareolo il permanganato di potassio è stato sostituito dal sodio periodato¹⁰. Henkel ha sviluppato un processo molto interessante per la produzione di Sclareolide (**4**) da Sclareolo per ossidazione con ipoclorito di sodio in presenza di rutenio e un catalizzatore a trasferimento di fase¹¹ (Figura 8).

Figura 8

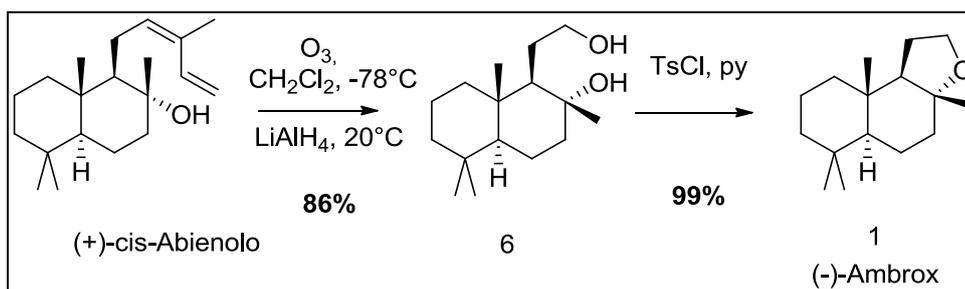


1.4 Sintesi alternative

Particolarmente notevole è il lavoro a Fritsche Dodge & Olcott presso l'International Flavors & Fragrances, che ha dimostrato che la catena laterale dello sclareolo può anche essere degradata per fermentazione con *Hyphozyma*

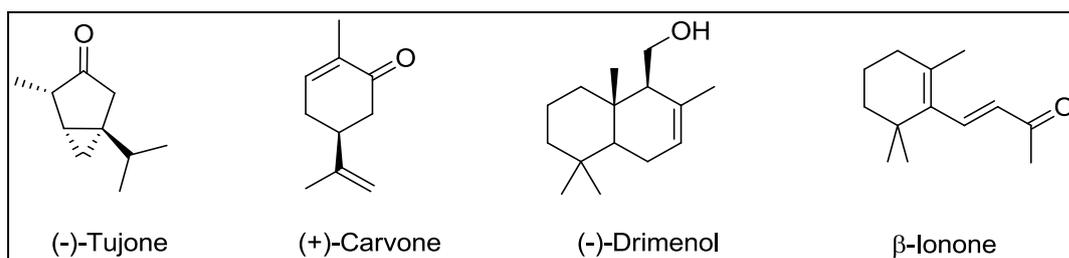
roseoniger o meglio con lo *Cryptococcus albidus*¹². Oltre agli aspetti negativi derivanti dall'uso di cromo (VI), permanganato di potassio, sodio periodato oppure ozono gli svantaggi di queste sintesi sono la situazione inaffidabile di approvvigionamento di Sclareolo e quindi i prezzi spesso altamente fluttuanti¹³. In alternativa allo Sclareolo si può anche usare (+)-cis-abienolo, che si ottiene dall'abete da balsamo (*Abies balsamea*) del Canada. La resina si ottiene incidendo la corteccia dell'abete che cresce nel nord degli Stati Uniti e in Canada. Per distillazione a vapore, estrazione e cristallizzazione si ottiene con ottima purezza il (+)-cis-abienolo. L'approvvigionamento è prevedibile e i prezzi più stabili. L'Ambrox[®] viene prodotto attraverso due stadi: uno di ozonolisi e workup riduttivo che porta al diolo (**6**) che può essere poi ciclizzato ad Ambrox[®] con cloruro di tosilile in piridina con ottime rese (Figura 9)¹⁴

Figura 9



In aggiunta a queste sequenze sintetiche particolarmente eleganti, ne sono in studio altre che utilizzano sostanze alternative, infatti l'Ambrox[®] è stato sintetizzato anche da una serie di altri prodotti naturali come (-)-Drimenol¹⁵, (-)-tujone¹⁶ (+)-carvone¹⁷ o β -lonone¹⁸ (Figura 10).

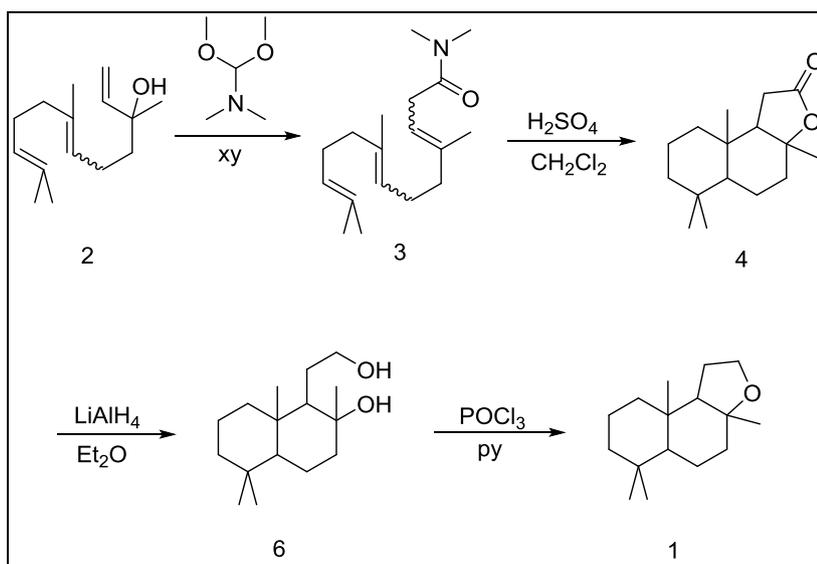
Figura 10



2.0 Obiettivo della tesi

L'obiettivo è stato proporre una via di sintesi per Ambox[®] o Cetalox[®] (nome commerciale della miscela dei vari diastereoisomeri, Figura) pratica, in modo da facilitarne il successivo scale-up e da consentirne una eventuale semplice industrializzazione. L'analisi delle diverse metodologie è quindi partita dalla letteratura brevettuale esistente. L'attenzione si è soffermata su un brevetto giapponese WO 2010/092872A1 dal titolo: "Process for producing (\pm)-3a,6,6,9a-Tetramethyl Dodecahydronaphtol[2,1-b]Furans"¹⁹. Questo brevetto si compone di quattro passaggi sintetici (Figura 11) e utilizza come materiale di partenza una miscela di *cis*- e *trans*-Nerolidolo, una sostanza di origine naturale che è possibile ottenere anche per via sintetica²⁰

Figura 11



2.1 Metodo Analitico

Il metodo analitico utilizzato per seguire le reazioni è la gascromatografia con detector a ionizzazione di fiamma (GC-FID). In Figura 12 l'Ambrox[®] di riferimento e in Figura 13 il nerolidolo di partenza. Le condizioni di analisi sono le seguenti:

Gas di trasporto: H₂

Volume iniettato: 1 µL

Temperatura di iniezione: 275°C

Flusso e pressione: 2mL/min; 5,58psi

Tempo di analisi: 30.33 min

Rampa di riscaldamento: da 80°C a 220°C 6°C/min più 7 min a 220°C

Temperatura del detector: 280°C

Flusso di H₂ e aria: 40mL/min; 400mL/min

Colonna: HP-1 metil silossano, 30m x 325µm x 0,25µm

Figura 12

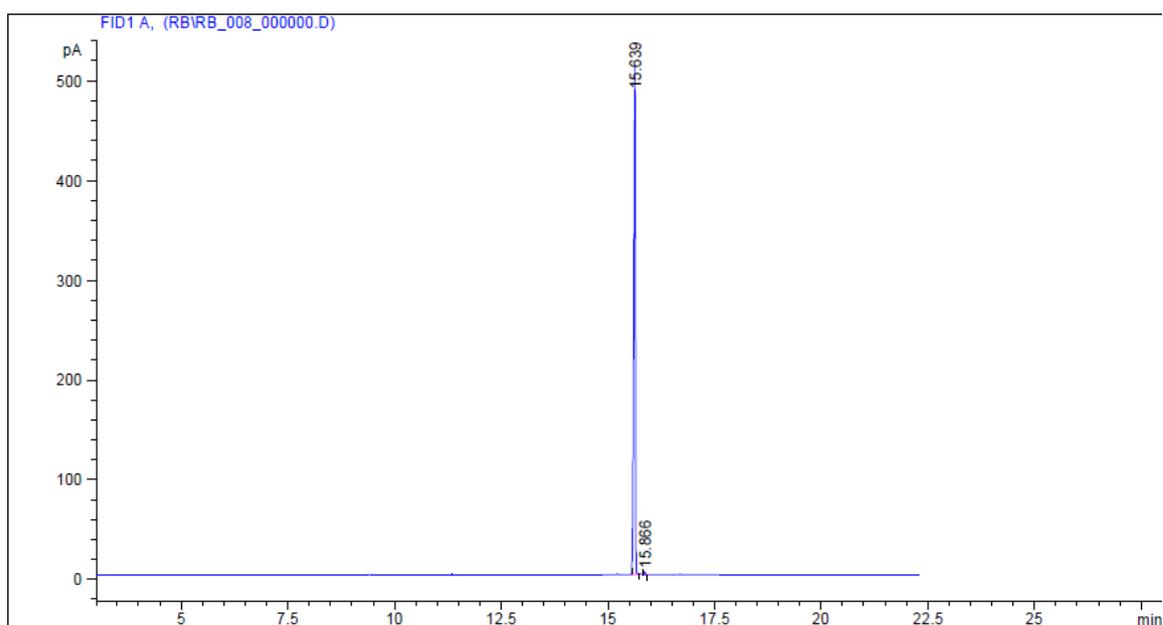
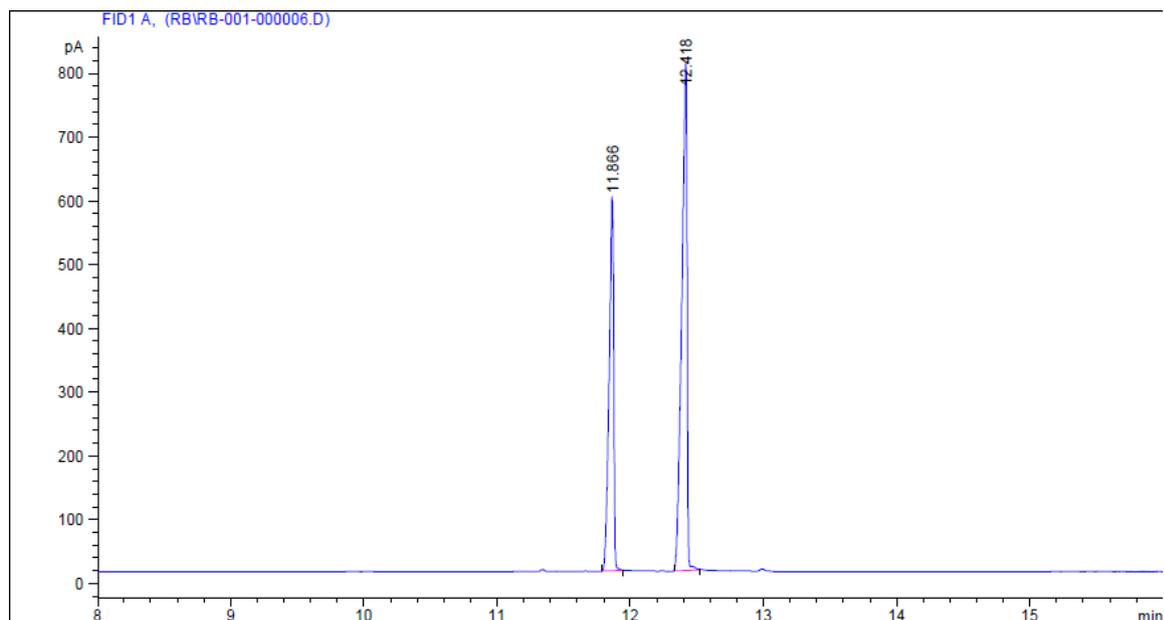
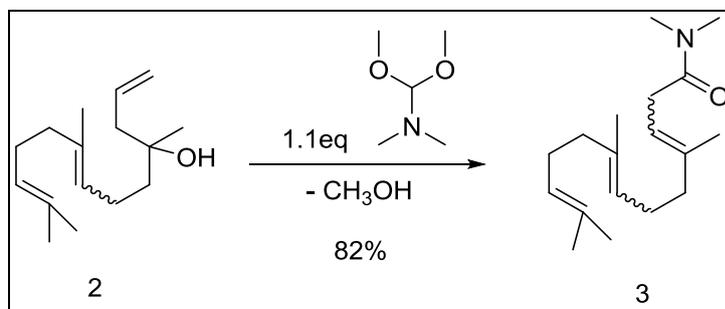


Figura13



2.2 Primo Step:

Figura 14



Il brevetto afferma che la reazione avviene utilizzando N,N-dimetilformammide dimetilacetale (N,N-DMFDMA) in xilene in 24h con distillazione in continuo del metanolo che si genera, ottenendo l'ammide omofarnesilica **3** con il 74% di resa. La purificazione viene effettuata tramite distillazione sottovuoto. E' stato sostituito lo xilene con il toluene per abbassare la temperatura di riflusso di 30°C mentre la distillazione del metanolo è stata effettuata in maniera discontinua, queste modifiche hanno migliorato la resa portandola all'82%. Il meccanismo di

reazione è abbastanza complicato, il primo passaggio è una transacetalizzazione seguita da una eliminazione che porta alla formazione di uno ione imminio. Questa è quindi seguita dall'eliminazione del protone in alfa che porta al carbene in grado di reagire intramolecolarmente tramite un riarrangiamento [2,3]-sigmatropico²¹ (Figura 15). Durante questo passaggio si ha la migrazione del doppio legame C=C periferico non stereogenico ad una posizione più interna e stereogenica. Questo porta alla formazione del prodotto in quattro possibili forme diastereoisomeriche, di queste almeno tre sono rilevate all'analisi GC.(Figura 16)

Figura 15 :Meccanismo di reazione step 1

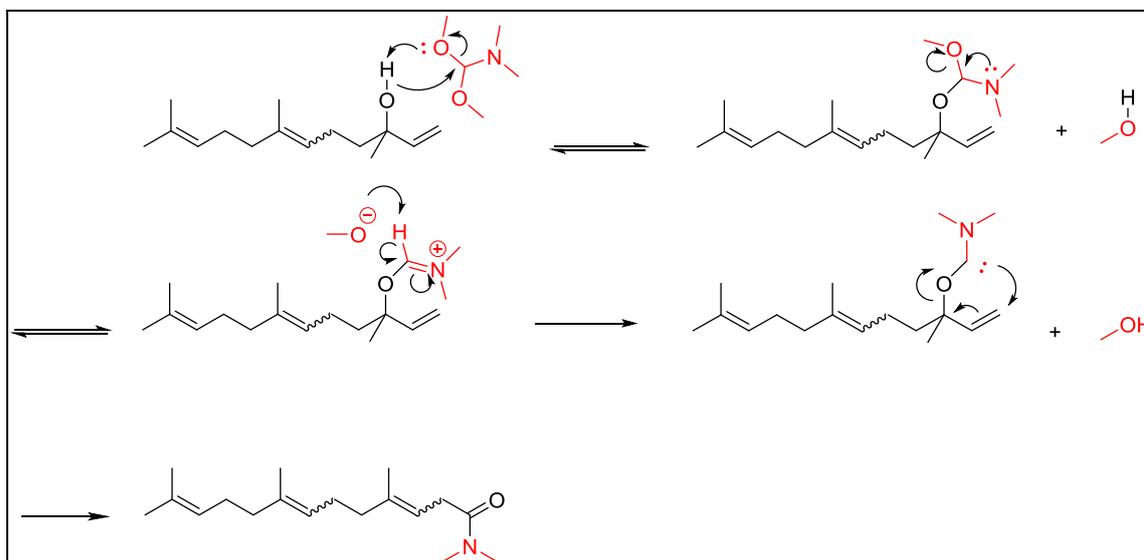
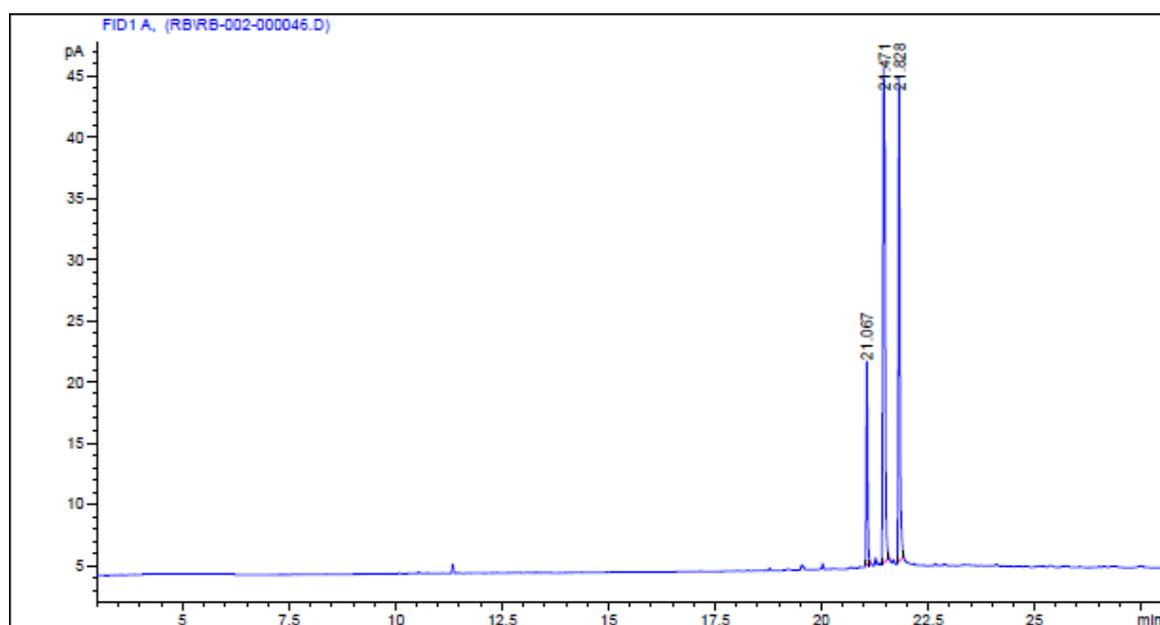


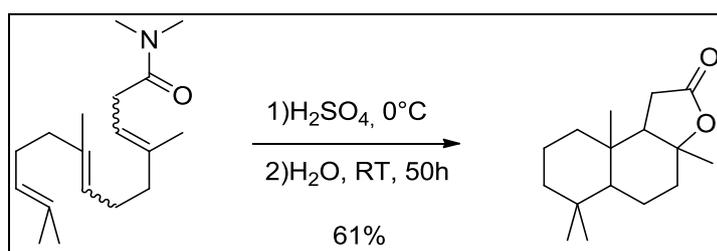
Figura 16



La procedura descritta nel brevetto prosegue da qui in poi lavorando sempre sul grezzo senza effettuare purificazioni.

2.3 Step 2:

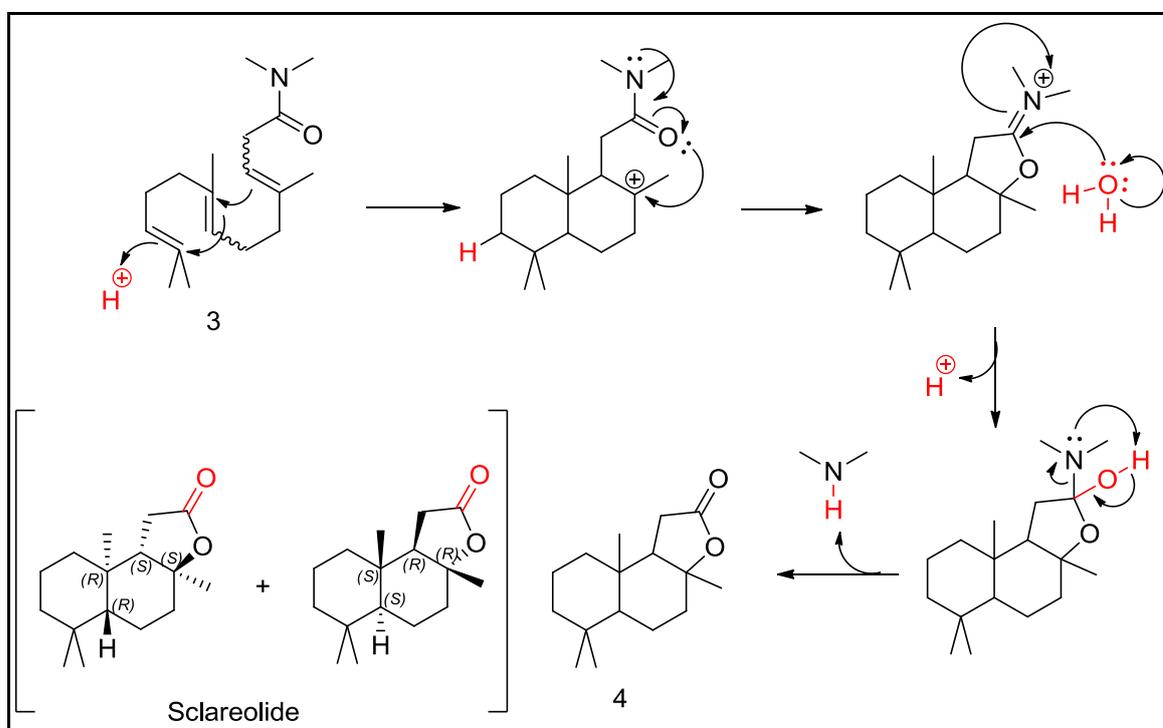
Figura 17



I quattro stereoisomeri vengono fatti ciclizzare aggiungendoli goccia a goccia ad una miscela H_2SO_4 concentrato in diclorometano a 0°C per 2h. E' importante non accelerare lo sgocciolamento per fare in modo che la concentrazione del substrato sia sempre molto bassa così da limitare la formazione di legami transmolecolari, policiclizzazioni o addirittura polimerizzazioni. In questo

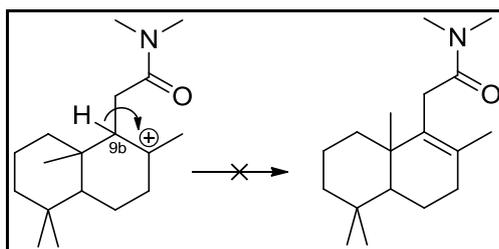
passaggio si formano tutti i centri chirali del prodotto finale, è stato notato che il diastereoisomero che, in certe condizioni, si forma in maggior quantità è il-(±)-Sclareolide (Figure 18 e 20) quindi presumibilmente è il più stabile termodinamicamente visto il tempo di reazioni di più 50h. Finito lo sgocciolamento si aggiunge H₂O e si lascia a temperatura ambiente per 50h, o comunque fino alla scomparsa dei reagenti, ottenendo una miscela di diastereoisomeri di (±)-Sclareolide con il 61% di resa.

Figura 18: Meccanismo setp 2



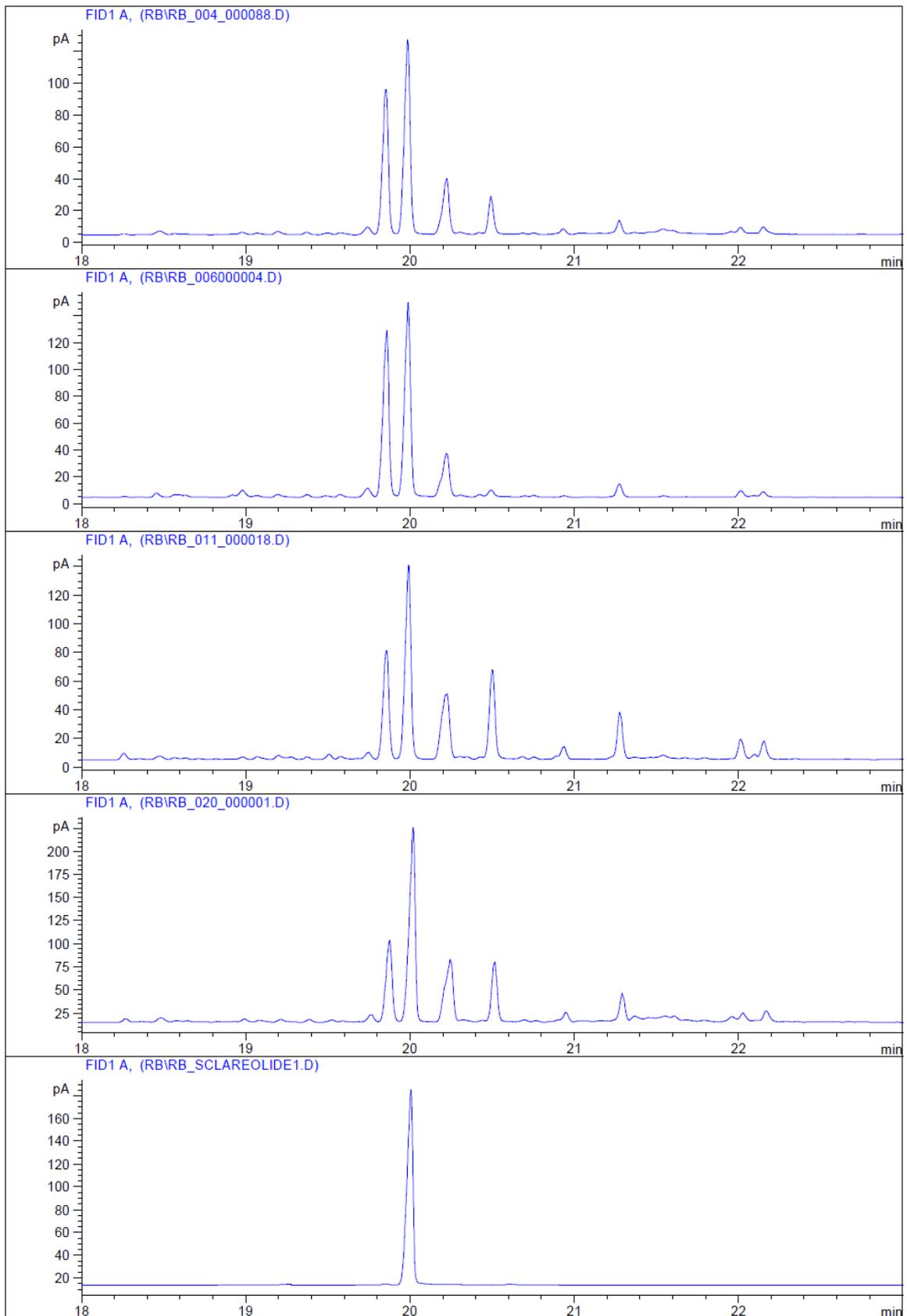
Deprotonazione intrmedio step 2

Figura 19



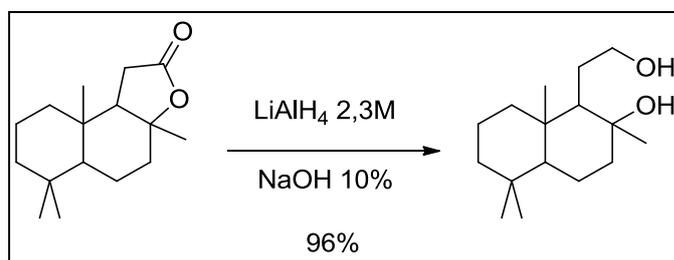
E' stata dimostrata l'assenza del prodotto di deprotonazione dell'ammide biciclica (Figura 19), infatti l'analisi GC sulla miscela di reazione effettuata prima dell'aggiunta dell'acqua non hanno mostrato alcun picco. Le modifiche apportate a questo step si sono limitate alla modifica della quantità di acqua aggiunta e al tipo di work up nell'intento di migliorare l'eliminazione della dimetilammina, questi cambiamenti però non hanno sortito miglioramenti. Purtroppo il tempo a disposizione non ha permesso di effettuare prove sicuramente significative quali la modifica della quantità di acido e soprattutto la messa a punto di una purificazione a valle di questo step. In figura 20 si possono vedere i cromatogrammi delle quattro reazioni di ciclizzazione effettuate, La prima RB_004 segue le indicazioni del brevetto tranne che per il work up che prevedeva la neutralizzazione dell'acido, in questo tentativo c'è stata direttamente la separazione delle fasi senza la neutralizzazione. Alla seconda, RB_006, è stata aggiunta 1/4 di acqua prevista dal brevetto, sempre senza la neutralizzazione. Il terzo RB:011 è come il precedente ma questa volta dopo le 50 h erano ancora presenti i picchi del reagente allora è stata aggiunta l'acqua rimanente per arrivare al teorico del brevetto ed è stata aumentata l'agitazione fino al massimo raggiungibile dall'apparecchiatura. La soluzione di reazione è stata prima neutralizzata e poi si è proceduto con la separazione delle fasi. L'ultimo RB_020 rispecchia fedelmente le indicazioni del brevetto anche nel work up. Si può notare facilmente che le prove con solo una frazione dell'acqua prevista portano ad un prodotto finale leggermente meno sporco. Mentre la neutralizzazione porta a qualche sottoprodotto in più ma ad un eccesso diastereoisomerico di (±)-sclareolide (picco a 20.00s, Figura 20). In fondo c'è il cromatogramma dello sclareolide ((3aR)-(+)-Sclareolide) commerciale acquistato per la sintesi parziale di cui si discuterà in seguito.

Figura 20



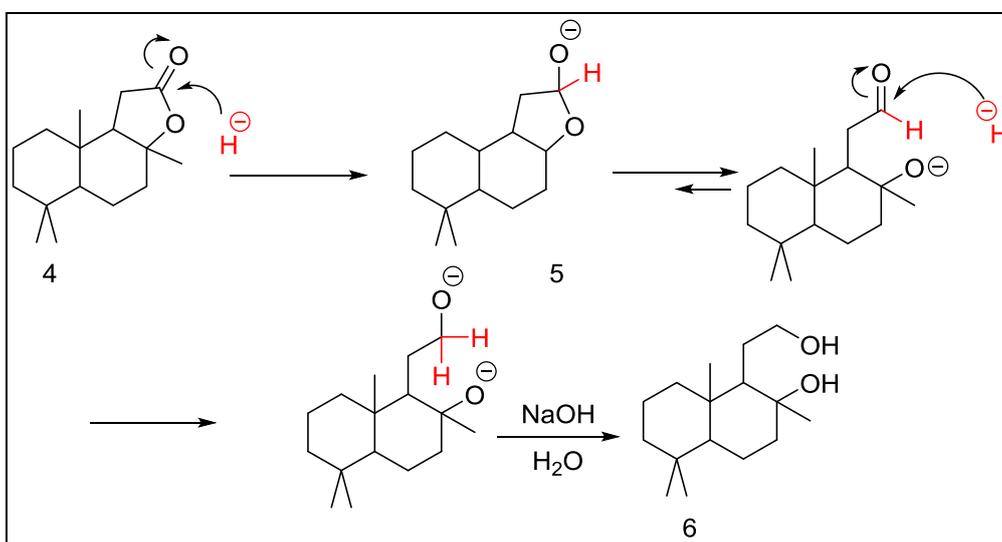
2.4 Step 3

Figura 21



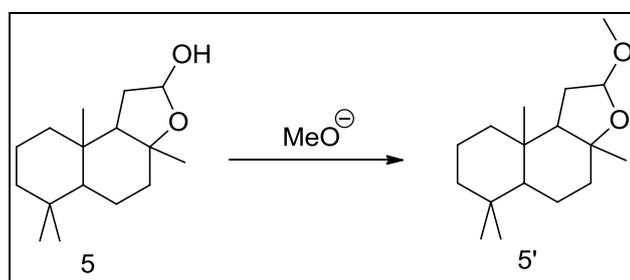
Lo step successivo è la riduzione con LiAlH_4 in etere etilico che porta al diolo, la reazione avviene con sgocciolamento a 0°C dello (\pm)-sclareolide nella soluzione riducente in 15' poi si rifluisce per 60'. Il work up è composto dallo spegnimento dell'idruro con una soluzione di NaOH al 10% ed estrazione della fase acquosa con etere etilico, ottenendo il diolo con il 96% di resa. Qui le maggiori difficoltà derivavano dal fatto che il diolo non è visibile via GC per una probabile degradazione termica, infatti iniettandolo puro non si registrano picchi significativi. Questo ha portato a non pochi problemi sul come decidere quale fosse il momento di fine reazione o quanto idruro aggiungere, così in un primo momento si è fatto affidamento solo sulla conversione dello sclareolide.

Figura 22: Meccanismo step 3



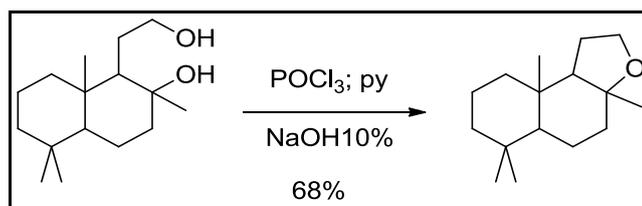
Sono state effettuate reazioni con quantitativi di LiAlH_4 decrescente, sapendo che se fosse stato troppo poco la reazione si sarebbe potuta fermare al prodotto **5** (Figura 22) avrebbe compromesso una cospicua quantità di substrato. Non avendo modo di identificare il composto **5** in quello stesso passaggio abbiamo aspettato lo step successivo che, inseguito alle presenza di metossido e metanolo, è stato isolato nella sua formametilata (**5'**) (Figura 23, e in Figura 28 il picco a 16.664s). Il grezzo del quarto stadio è stato cromatografato e il prodotto **5'** isolato. Le analisi hanno suggerito la presenza del prodotto **5** con un'aggiunta di LiAlH_4 inferiore a un quarto il quantitativo del brevetto. Il tentativo di ridurre il più possibile la quantità di Alluminio presente nell'ambiente di reazione deriva dal fatto che questo elemento complica la separazione di fase formando una ammasso gelatinoso che igloba aria e rende più leggera la fase acquosa. Oltretutto non si può escludere che il diolo, soprattutto in forma deprotonata, possa chelare l'Alluminio peggiorando la tendenza del composto organico a sciogliersi in etere etilico.

Figura 23



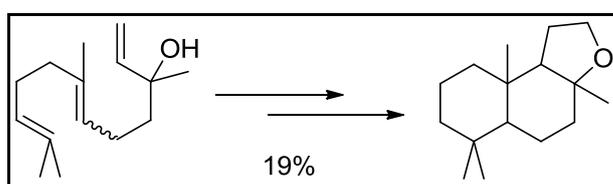
2.5 Step 4

Figura 24



L'ultimo stadio della procedura sintetica (Figura 24) indicata nel brevetto prevedeva la chiusura della miscela dei dioli sciolti in piridina e raffreddati a 0°C aggiungendo goccia a goccia ossicloruro di fosforo per poi refluire per 2h. Il work up è effettuato di nuovo a 0°C con una soluzione di NaOH al 10% e la fase acquosa separata viene lavata con etere etilico, ottenendo Cetalex[®] con il 68% di resa. Con una resa complessiva del 19% (Figura 25).

Figura 25



2.6 Purificazione del prodotto

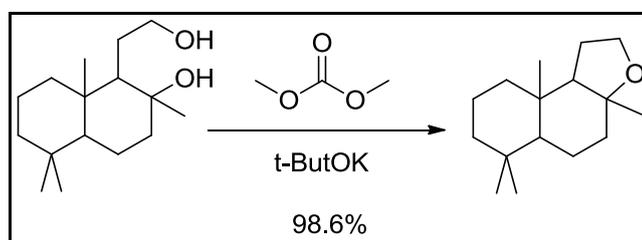
La purificazione del grezzo di reazione si compone di tre fasi: un trattamento basico con NaOH e dietilene glicole monometil etere per 10h a 170°C con distillazione di acqua in continuo, aggiunta di acqua e si separazione delle fasi. La fase organica è asciugata e sottoposta ad una distillazione sottovuoto. Il distillato subisce due ulteriori lavaggi entrambi con H₃PO₄ al 5% in acqua a 50°C per 30 min.

2.7 Step 4 modificato

Il quarto step merita una menzione particolare per via delle sostanze utilizzate nel brevetto, infatti necessitano di molta attenzione per via della loro tossicità e reattività. L'ossicloruro di fosforo è una sostanza molto tossica, corrosiva e letale se inalata, inoltre a contatto con acqua idrolizza liberando molto calore, acido cloridrico e acido fosforico. Il solvente, la piridina, è un sospetto cancerogeno ed è riconosciuta come pericolosa per la fertilità maschile. In vista di una

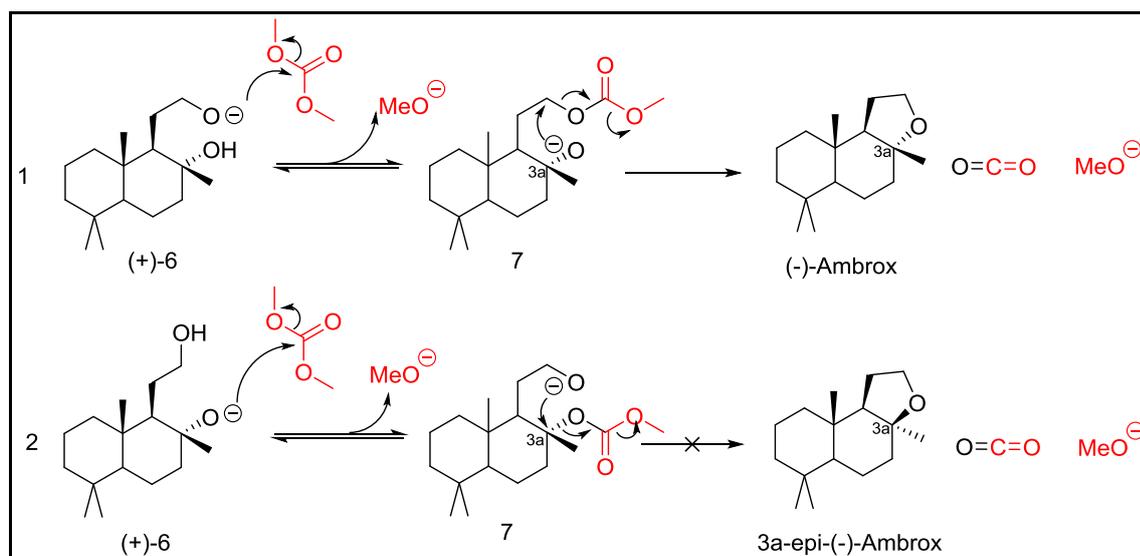
industrializzazione si è preferito cambiare totalmente il quarto step. Inoltre la reazione avviene sia usando un acido che una base forti ma nel primo caso, passando da un carbocatione, si va a creare una miscela di due diastereoisomeri (Figura 7). Così dovendola cambiare ci si è concentrati su reazioni basiche, anche in vista di poter lavorare su substrati enantiopuri. Così è stata trovata una via di sintesi che non utilizza sostanze tossiche e utilizza appunto una base per far avvenire la reazione (Figura 26). La pubblicazione tratta la chiusura ad anelli a 5 di 1,4 dioli di origine naturale con dimetilcarbonato (DMC).²²

Figura 26



La reazione parte con la deprotonazione di uno dei due gruppi alcolici, più probabilmente il primario per ragioni steriche, da parte del t-butossido, dopodichè il DMC subisce un attacco nucleofilo al carbonile e rilascia metossido. In seguito alla seconda deprotonazione, l'alcoossido generato esegue un ulteriore attacco nucleofilo sul carbonio adiacente all'ossigeno del carbonato, liberando CO₂ e un secondo metossido. Il percorso 2 in figura 25 porterebbe ad un'inversione di configurazione tramite S_N2 del carbonio 3a (Figura 27, 2) e conseguentemente ad una miscela di diastereoisomeri distinguibile via CG, cosa che non è avvenuta (Figura 34).

Figura 27



La reazione è condotta in DMC che ricopre la doppia funzione di solvente e reagente mentre il terbutossido rimane in sospensione. Il work up è particolarmente semplice in quanto consiste in una semplice filtrazione. Il grezzo finale consiste nella miscela dei 4 diastereoisomeri più tutte le impurezze dei 3 step precedenti. Avendo cambiato completamente l'ultimo passaggio rispetto al brevetto si è partiti da una distillazione frazionata sottovuoto (0,26 mbar) composta da un pallone da 50 mL una colonna vigreux con raccordo tre vie per la raccolta delle frazioni in altrettanti palloni. Si è partiti con il grezzo (Figura 28) di reazione nelle condizioni in figura 26. La distillazione è cominciata a 107°C ma la temperatura ha continuato a salire fino a 150°C raccogliendo questa frazione nel pallone di raccolta 1 (Figura 29) dopo di che ha cominciato ad oscillare tra i 150°C e i 140°C stabilmente raccogliendo questa frazione, la maggioritaria nel pallone 2 (Figura 30) per poi scendere sotto i 130°C il residuo rimasto è di un colore molto scuro (Figura 31). La distillazione però non è stata sufficiente per ottenere il prodotto pulito, anche se c'è stato un dimezzamento del peso tra il grezzo uscito dallo step 4 e il distillato arricchito in ambroxan. Per risolvere la situazione, la purificazione è stata affidata ad una colonna cromatografica. Così il distillato arricchito del prodotto desiderato è stato cromatografato ottimizzando il consumo di solvente (cicloesano 15 / Et₂O 1) usandone 1L per 2,0g di grezzo e 220g di silice flash, una parte della miscela solvente è stata recuperata e

riutilizzata nelle cromatografie successive. La separazione è stata complicata dal prodotto di riduzione parziale dello sclareolide **5'** (Figura 23) che in tutti i casi provati, avendo *rf* molto simile all'ambroxan, non è stata una separazione quantitativa non ottenendo più di 0.5g pulito (98%) (Figura 32) e perdendone almeno altrettanto in miscela con il prodotto **5'** (Figura 33 e 34). La resa globale del processo è stata fortemente condizionata da questo fatto, però il riconoscimento di **5'** è stato fondamentale per l'ottimizzazione della quantità di LiAlH_4 da aggiungere nello step 3 in modo tale da completare la riduzione per non dover eliminare **5'** alla fine.

Figura 28

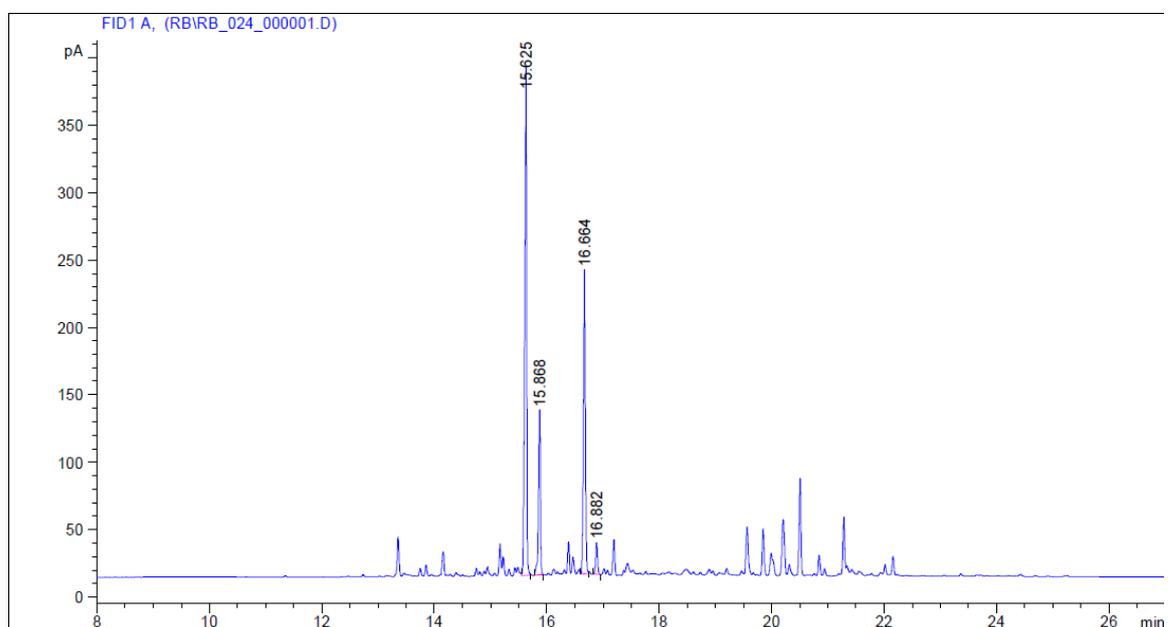


Figura 29

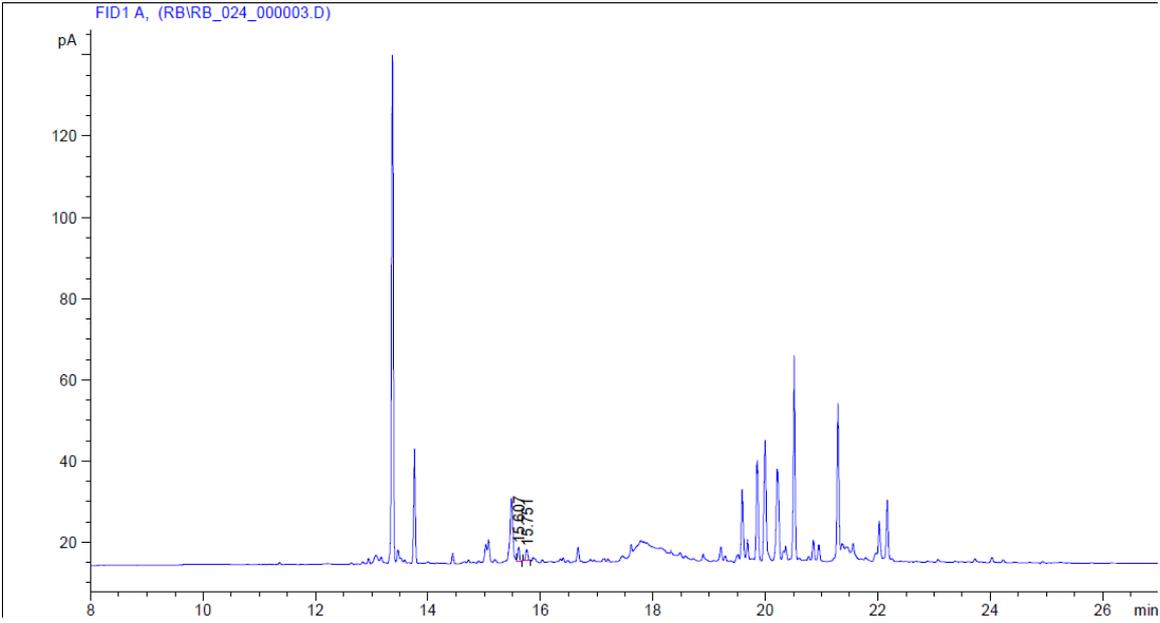


Figura 30

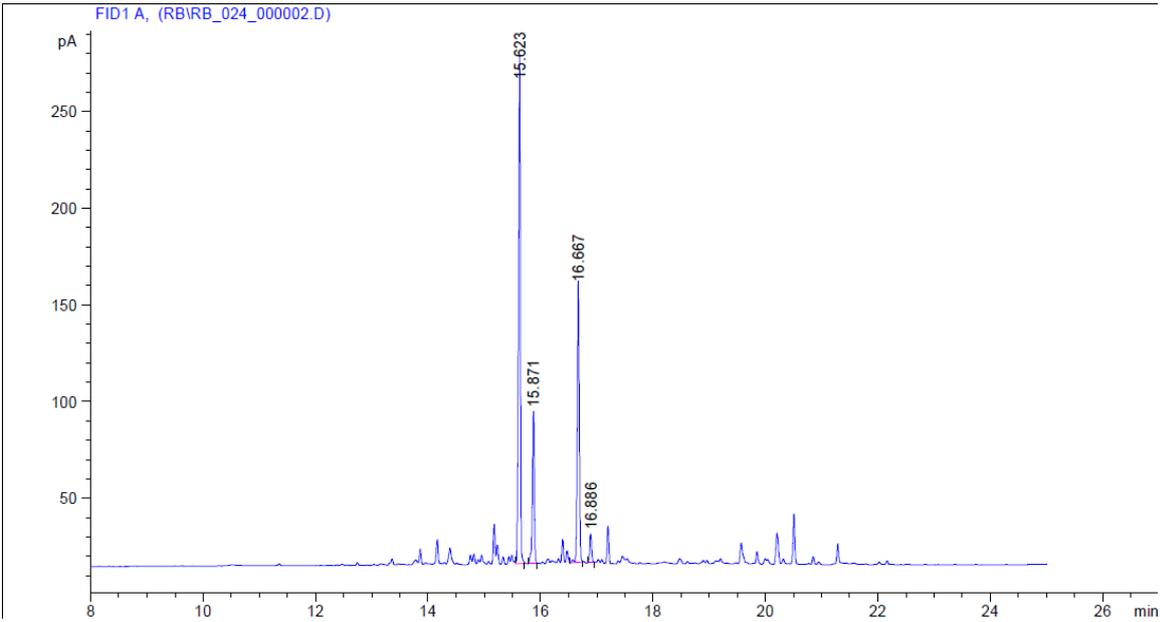


Figura 31

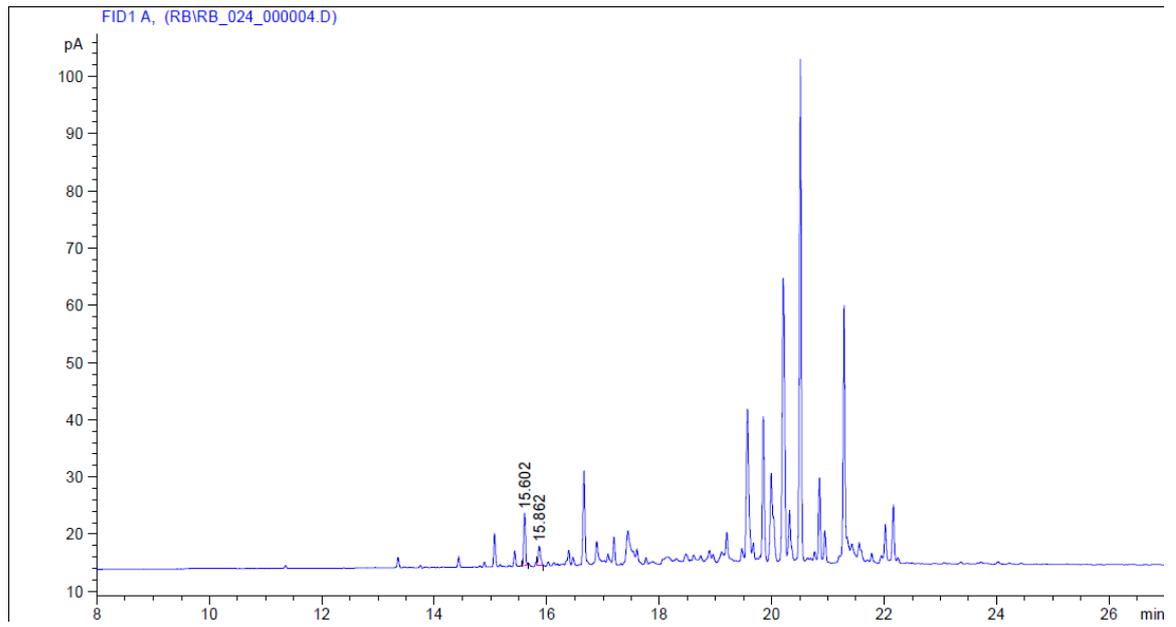


Figura 32

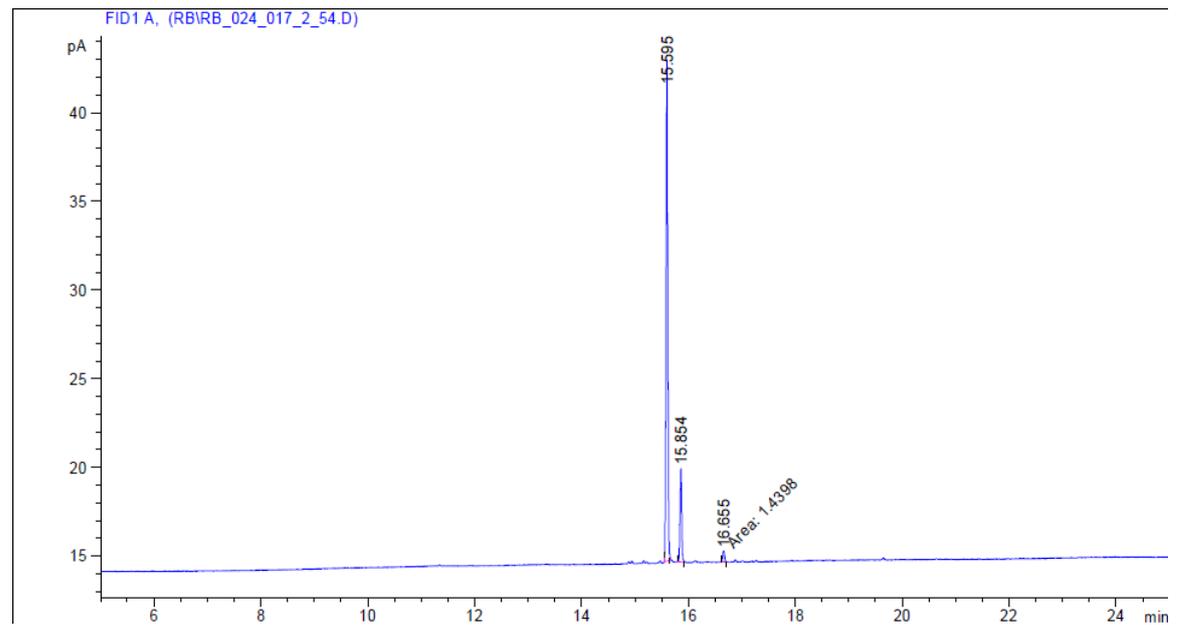


Figura 33

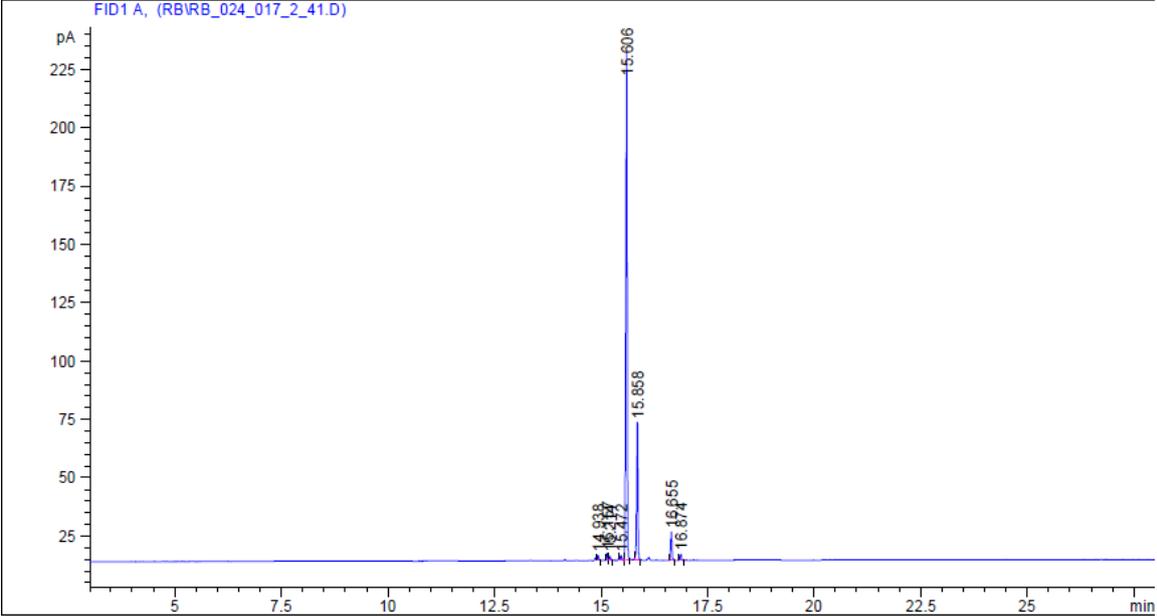
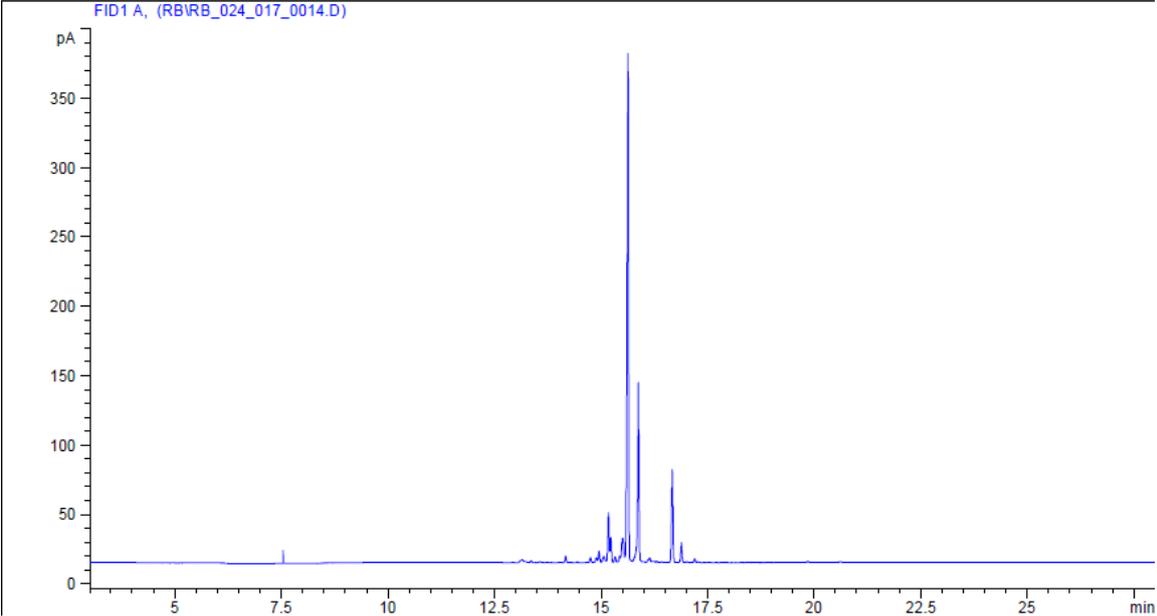
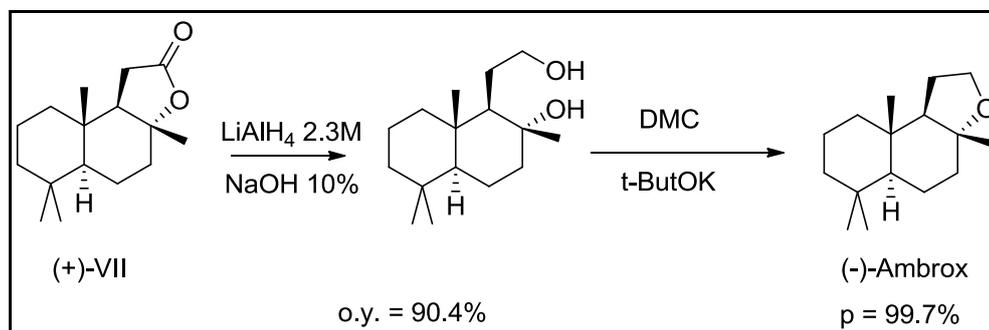


Figura 34



2.8 Sintesi Parziale

Figura 35



Visti i problemi di purificazione e non disponendo di dati sufficienti sulle reazioni precedenti è stato acquistato il (3aR)-(+)-Sclareolide ((+)-VII) (Figura 35)) per ottenere in fretta molte informazioni su tutto il processo. Infatti gli step 2 e 3 della sintesi lunga risultano entrambi delicati, ma per motivi diversi. Il secondo risulta dal brevetto con una resa del 41 % mentre a noi del risulta del 61% in ogni caso in questo step si perde una buona parte del substrato di partenza, quindi presumibilmente si generano parecchi sottoprodotti indesiderati, mentre il terzo step, investigato più approfonditamente, ha dato qualche problema di separazione di fase in quanto la fase acquosa con gli idrossidi di alluminio in sospensione presenta viscosità elevata e in più di un occasione ha intasato l'imbuto separatore. In particolar modo è stato possibile un calcolo più preciso della quantità del LiAlH_4 , 1.1 in moli (quindi circa il doppio dello stechimetrico), in modo da evitare la formazione del prodotto **5'** (Figure 22-23) L'aspetto che ha permesso di capire che tutti i sottoprodotti (tranne il **5**) provengono per forza dallo stadio di ciclizzazione e lattonizzazione (il secondo della sintesi lunga) è stato appunto l'utilizzo di (+)-VII. Infatti è stato ottenuto esclusivamente (-)-Ambrox[®] con una resa globale del 90,4% e con il 99,7% di purezza senza passaggi di purificazione. In questo modo c'è stata la dimostrazione contemporanea che il percorso 2 in Figura 27 non avviene e che con VII pulito si ottiene direttamente un prodotto con elevata purezza pronto per la commercializzazione. Il cromatogramma (Figura 36) e H-NMR (Figura 37) mostrano l'Ambrox[®] ottenuto con questa sintesi breve mentre il cromatogramma

(Figura 38) e l'H-NMR (Figura 39) mostrano l'Ambrox[®] commerciale. Questo vuol dire che il passaggio da migliorare è senza dubbio il secondo (Figure 17 e 18) della sintesi a 4 stadi in modo da non perdere così tanto substrato e soprattutto limitare la formazione di sottoprodotti o eventualmente prevedere una loro rimozione dopo questo stadio, rendendo superfluo ogni passaggio di purificazione. Si ricordi che il brevetto prevede ben tre passaggi di purificazione molto dispendiosi.

Figura 36

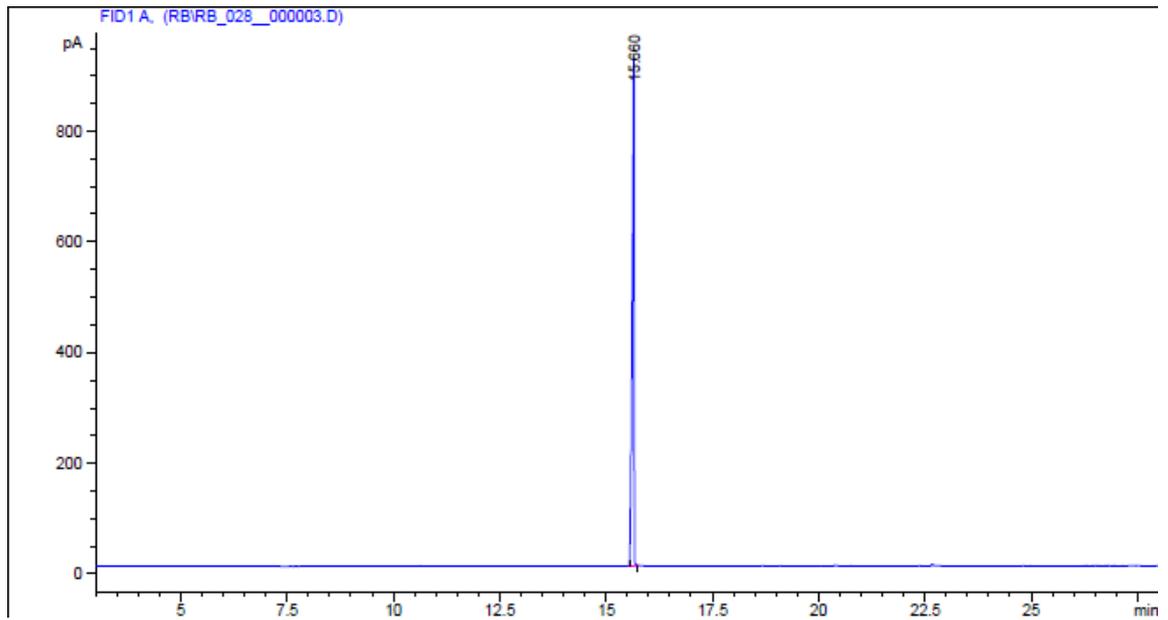


Figura 37

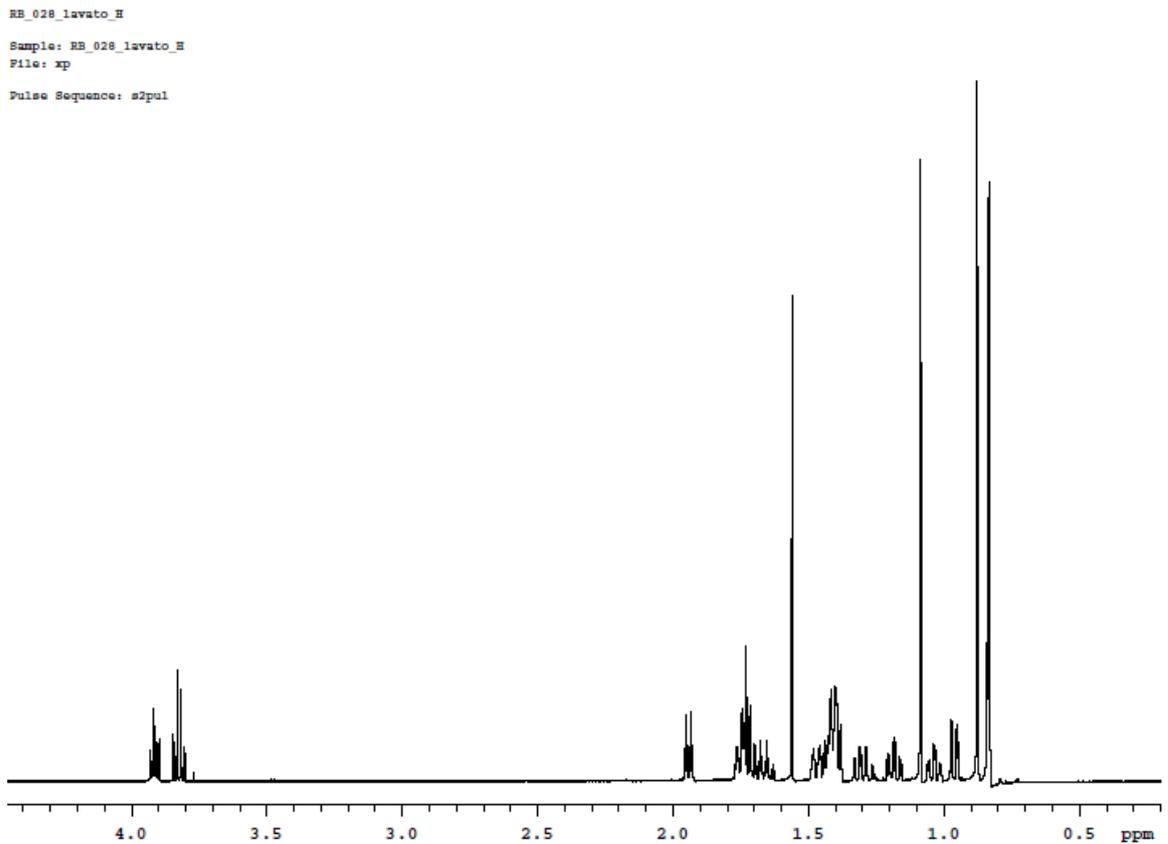


Figura 38

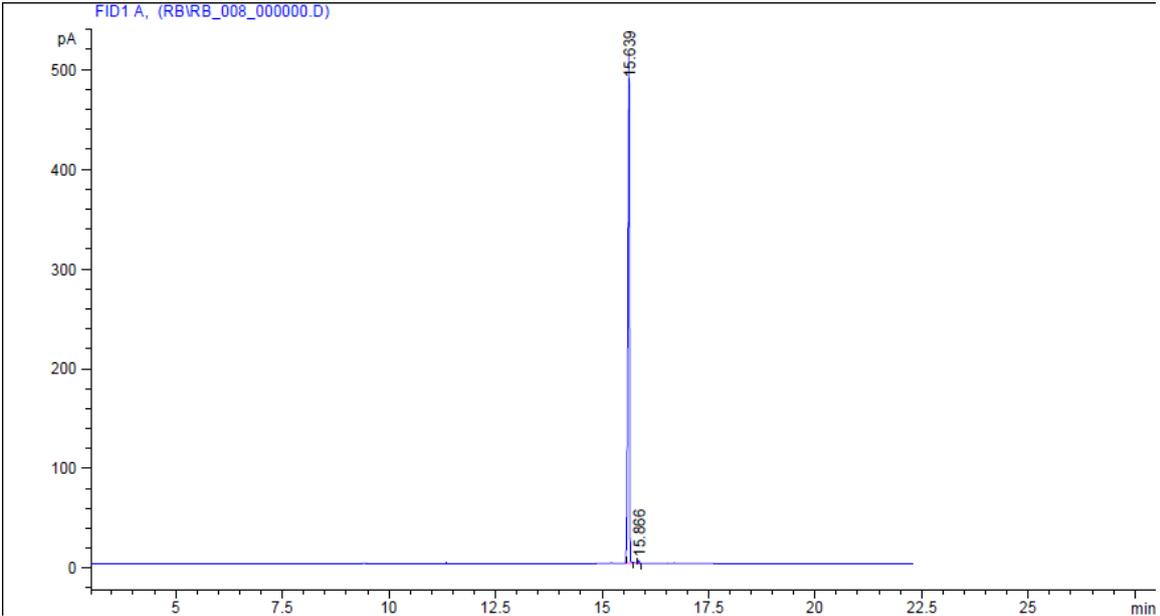
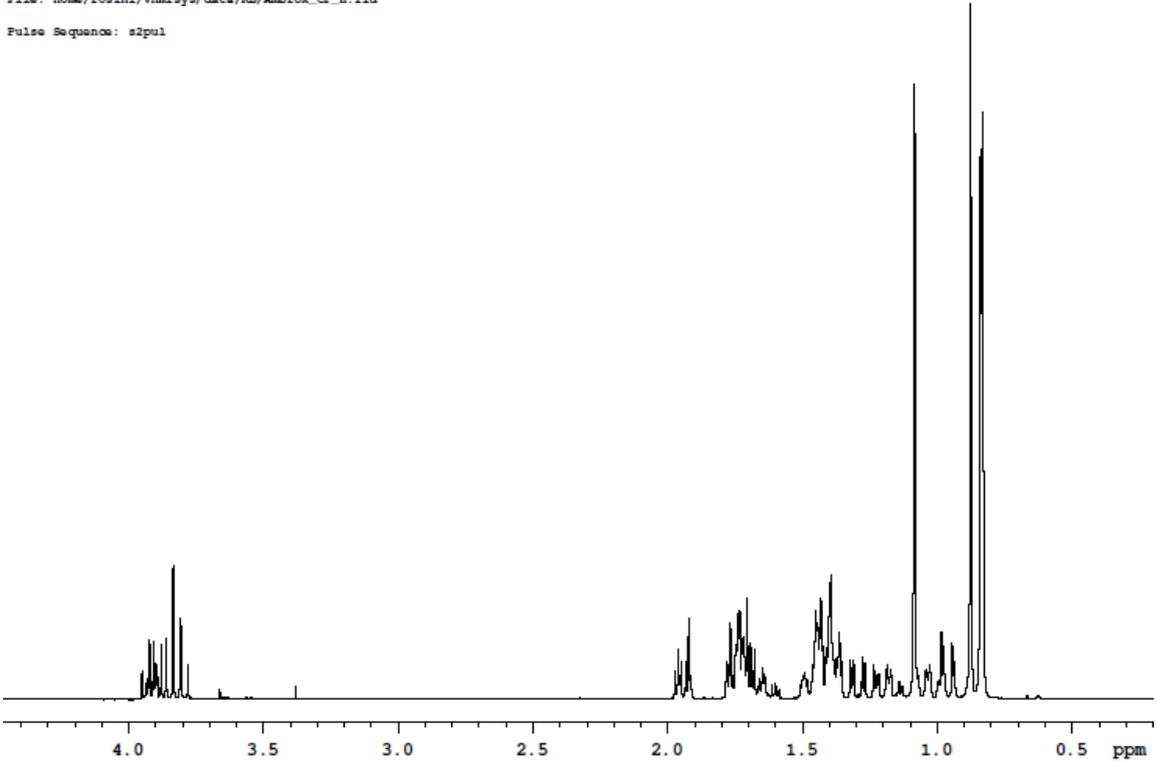


Figura 39

Standard Proton Parameters - 1300@fci.unibo.it

Sample: ambrox_CP
File: homo/rosini/vnmrsys/data/RB/Ambrox_CP_H.fid
Pulse Sequence: s2pul



2.9 Analisi dei costi

E' stata stilata anche un'analisi dei costi partendo dal catalogo Sigma-Aldrich quindi con prezzi che non rispecchiano i reali costi di mercato delle sostanze usate. In questa analisi sono stati considerati solo i costi relativi ai materiali utilizzati: dai solventi alla silice e il tempo necessario per ottenere un certo quantitativo di sostanza indicando anche il volume di reazione. Tenedo presente che queste grandezze non è scalabili linearmente ci si può comunque fare un'idea delle tempistiche e dei volumi in gioco. Nella sintesi parziale per esempio è stato utilizzato un pallone da 250mL per ottenere 5g necessitando di circa 14 h, Estrapolando da questi dati si può avere un'idea della grandezza del reattore necessario.

Figura 40

Step	Resa	Subst.	FW	unit	mmol	Carica	ρ (g/mL)	Costo	€/unit	Prezzario	Temperatura
1	89%	VI	250,38	g	24,0	6,00		16,620	2,770	277€/100g	
8	5,41	LiAlH ₄ 2,3M	37,95	mL	95,9	41,68		26,714	0,641	64,10€/100mL	
		Et ₂ O	74,12	mL		60,00	0,706	3,744	0,062	62,40/1L	
		Roch. 10%		mL		20,00		0,062	0,031	184,5€/6000g	
		NaOH 10%		mL		40,00		0,1788	0,045	223,5€/5000g	0° -> 35° C
								47,318			
2	99%	VII	254,41	g	21,3	5,41		47,318	8,746		
6	4,99	t-ButOK	112,21	g	27,6	3,10		0,419	0,135	337,5€/2500g	
		DMC	90,08	mL	829,3	54,00	1,070	2,619	0,049	48,5€/1000mL	
14								50,356			90°C
1,75	88,1%	I=Ambrox	236,39						10,091		

Figura 41

tempo	Resa	Subst.	FW	unit	mmol	Carica	ρ (g/mL)	Costo	€/unit	Prezzario	Temperatura
1'	88%	Nerolidol	222,37	mL	175,1	44,50	0,875	1,752	0,045	405€/9000g	
24	39,24	N,N DFDA	119,16	mL	198,8	24,00	0,987	27,264	1,136	568€/500mL	
		Toluene	92,14	mL	942,0	100,00	0,868	4,100	0,041	41€/1000mL	
		Totale				168,50		33,116			110°-130°(reflux)
2'	95%	III dist	277,44	g	57,3	15,90		13,419	0,844	33,12€/39,24g	
55	15,10	DCM ^②	84,93	mL	1683,4	107,50	1,330	1,935	0,018	45€/2500mL	
		H ₂ SO ₄ 96%	98,08	mL	177,8	9,50	1,836	0,478	0,050	50,3€/1000mL	
		DCM ^①	84,93	mL	1879,2	120,00	1,330	2,160	0,018	45€/2500mL	
		Acqua	18,02	mL	4439,5	80,00	1,000				
		DCM ^③	84,93	mL	1566,0	100,00	1,330	1,800	0,018	45€/2500mL	
		NaOH(aq)	40,00	g				0,000	0,046	114,5€/2500g	
		Totale				317,00		19,791			0° → RT
3'	79%	LiAlH ₄ 2,3M	37,95	mL	16,0	6,96		2,022	0,291	232,50€/800mL	
8	7,02	Et ₂ O ^①	74,12	mL	714,4	75,00	0,706	4,680	0,062	62,40€/1000mL	
		VI grezzo	250,38	g		8,84		11,589	1,311		
		Et ₂ O ^②	74,12	mL	714,4	75,00	0,706	4,680	0,062	62,40€/1000mL	
		NaOH	40,00	g	25,0	1,00		0,046	0,046	114,5€/2500g	
		Et ₂ O ^③	74,12	mL	571,5	60,00	0,706	3,744	0,062	62,40€/1000mL	
		NH ₄ Cl(aq)	53,49	g	280,4	15,00		0,440	0,029	29,3€/1000g	
		Acqua	18,00	mL	5000,0	90,00	1,000				->cont. pag seg.
		Acqua	18,00	mL	2777,8	50,00	1,000				

		Totale				240,00		27,200			0° → reflux → 0°
4'	27%	VII	254,41	g	7,9	2,00		7,754	3,877		
6	0,5	DMC	90,08	mL	235,8	21,24	1,070	1,009	0,048	47,50€/1000mL	
		t-ButOK	112,21	g	7,9	0,88		0,119	0,135	337,5€/2500g	
		Et ₂ O		mL		62,50		0,927	0,015	2965€/200l	
		cicloesano		mL		937,50		36,875	0,039	236€/6000ml	
		silca		g		235,50		13,895	0,059	1475,00€/25000g	
93								22,776			90°C
11,6	18%	l=Ambrox	236,39						45,553		

3.0 Conclusioni

Con questa tesi si è voluto mostrare una possibile sintesi di Cetalox[®] (e Ambrox[®]) a partire da una miscela di *cis* e *trans* nerolidolo. Si è lavorato per sviluppare una strategia che potesse essere scalabile e utilizzabile anche da una piccola-media azienda. Si è dimostrato che il secondo stadio (Figure 17 e 18, pagg 20-21) di questa sintesi necessita di uno studio più approfondito in quanto è la reazione che porta alla formazione di tutti gli stereocentri ed è di gran lunga la reazione con la resa più bassa (40-60%) e che porta alla formazione di tutte le impurezze che alla fine si ritrovano nel prodotto finale. Per quanto riguarda il terzo stadio (Figure 21 e 22, pag 24) si è mostrato che è necessario limitare la quantità di LiAlH₄ per facilitare la separazione di fase in quanto gli idrossidi di alluminio tendono a rimanere in sospensione trattenendo l'ambradiolo (**6**) ed intasando l'imbuto sgocciolatore. D'altro canto se si riduce troppo la quantità di LiAlH₄ si genera anche l'ambra-emiacetale (**5**) (Figura 22) che nello step successivo in presenza di metossido genera il composto **5'** (Figura 23). I problemi riscontrati in caso di presenza di **5'** sono stati la perdita di substrato con conseguente perdita di resa, in più (-)-Ambrox e **5'** sono molto difficili da separare anche usando una colonna cromatografica, compromettendo la purezza del prodotto finale (Figura 32). Infine si è dimostrato che nell'ultimo passaggio (Figure 27, pag 28) di eterizzazione non ci sia la modifica di alcun stereocentro e quindi sia utilizzabile anche nel caso in cui si parta da un solo stereoisomero già definito nella sua configurazione e la si volesse mantenere inalterata anche nel prodotto finale (Figure 36 e 37, pag 35). E' stato mostrato che lavorando sul grezzo a partire dal secondo passaggio in poi senza purificazioni intermedie non si possa arrivare ad un prodotto finale con elevata purezza solo con una distillazione sottovuoto senza usare una colonna cromatografica e che tutte le impurezze che si troveranno nella miscela finale hanno origine durante il secondo stadio. Mentre utilizzando sclareolide pulito i passaggi di riduzione ed eterizzazione non portano a nessun sottoprodotto e che l'ambrox[®] generato abbia una elevata purezza. Quindi immediatamente commercializzabile.

4.0 Parte sperimentale

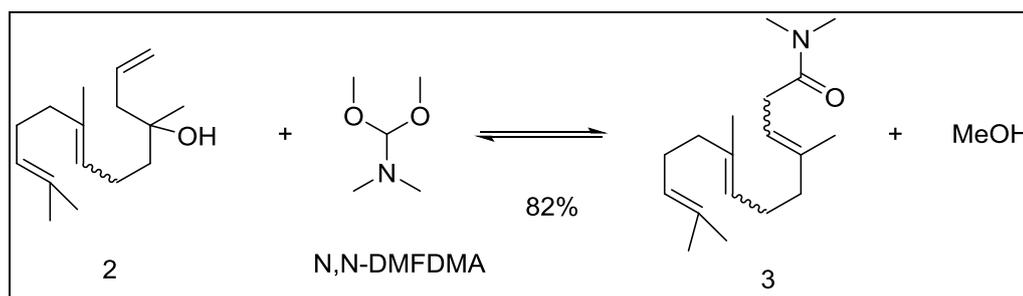
Gli spettri NMR, ove non diversamente specificato, sono stati registrati utilizzando spettrometri Gemini 300 MHz, Mercury 400 MHz e Inova 600 MHz in soluzione di cloroformio deuterato con 0.03% di tetrametilsilano come standard interno. I chemical shift sono dati in δ (ppm) rispetto al TMS, e le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono state utilizzate per indicare le molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; dd, doppietto di doppietto; ddd doppietto di doppietto di doppietto; m, multipletto.

L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC utilizzando piastre di gel di silice Kieselgel supportato su alluminio. Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna, utilizzando come fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm – 6.3 μm ; Fluka).

Il metodo analitico utilizzato per seguire le reazioni è la gascromatografia con detector a ionizzazione di fiamma (GC-FID). In Figura 12 l'Ambrox[®] di riferimento e in Figura 13 il nerolidolo di partenza. Le condizioni di analisi sono le seguenti: Gas di trasporto, H₂; Volume iniettato, 1 μL ; Temperatura di iniezione, 275°C; Flusso e pressione: 2 mL/min; 5,58 psi; Tempo di analisi: 30.33 min; Rampa di riscaldamento: da 80°C a 220°C 6°C/min più 7 min a 220°C; Temperatura del detector: 280°C; Flusso di H₂ e aria: 40 mL/min; 400 mL/min; Colonna: HP-1 metil silossano, 30 m x 325 μm x 0,25 μm

Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione.

Sintesi dell'ammide omofarnesilica (3)



In un pallone da 250mL a un collo dotato di ancoretta magnetica, colonna vigreux con in testa un termometro e un ripartitore di riflusso o di distillazione, si pongono 44,5 mL di nerolidolo (**2**) e 24,0 mL di N,N dimetilformamide dimetilacetale (N,N-DMFDMA) e 100 mL di toluene. Con un mantello riscaldante si porta a riflusso e quando necessario si distilla il metanolo che viene generato durante la reazione. Potrebbe essere necessario aggiungere del reagente (N,N-DMFDMA) in quanto è soggetto a trascinamento da parte del metanolo. Si segue la reazione via GC fino alla scomparsa dei reagenti (24h). Una volta terminato il reagente (**2**) si sottopone la miscela di reazione (Figura 42) a distillazione con una storta sottovuoto (0.3-0.5 mbar) e tre palloni di raccolta. nel primo si raccoglierà il solvente presente (110°C) una volta terminato il solvente si raccoglie la testa di distillazione nel secondo pallone fino al raggiungimento di 175°-180° C, a questo punto è possibile raccogliere nel terzo pallone il prodotto di reazione (**3**) (Figura 16).

Figura 42: Nerolidolo (2)

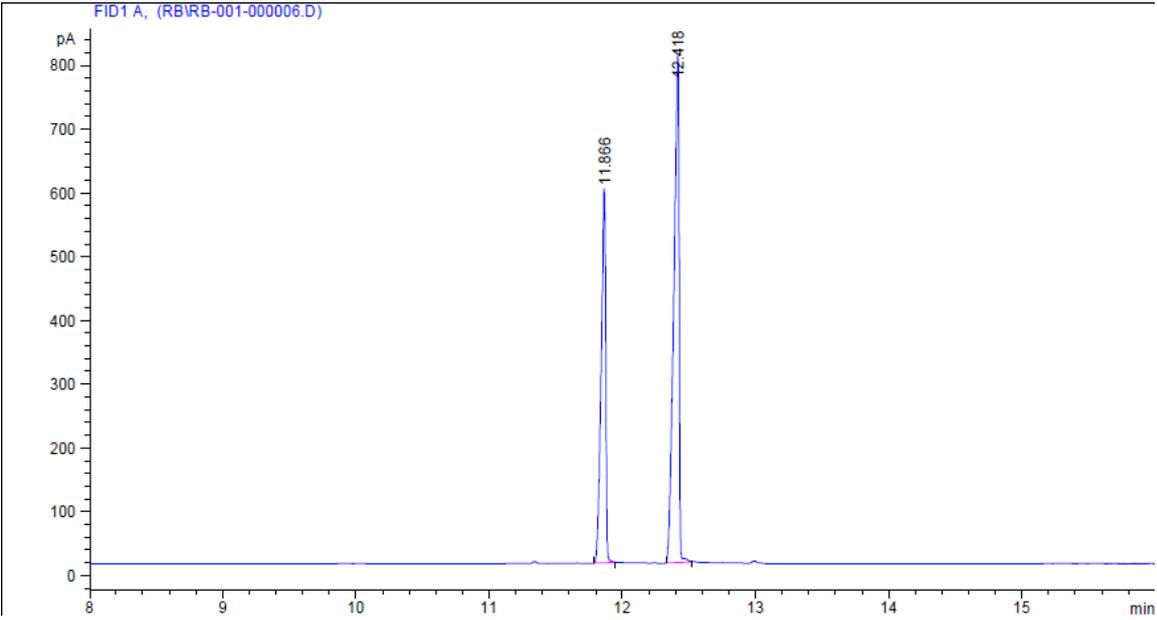
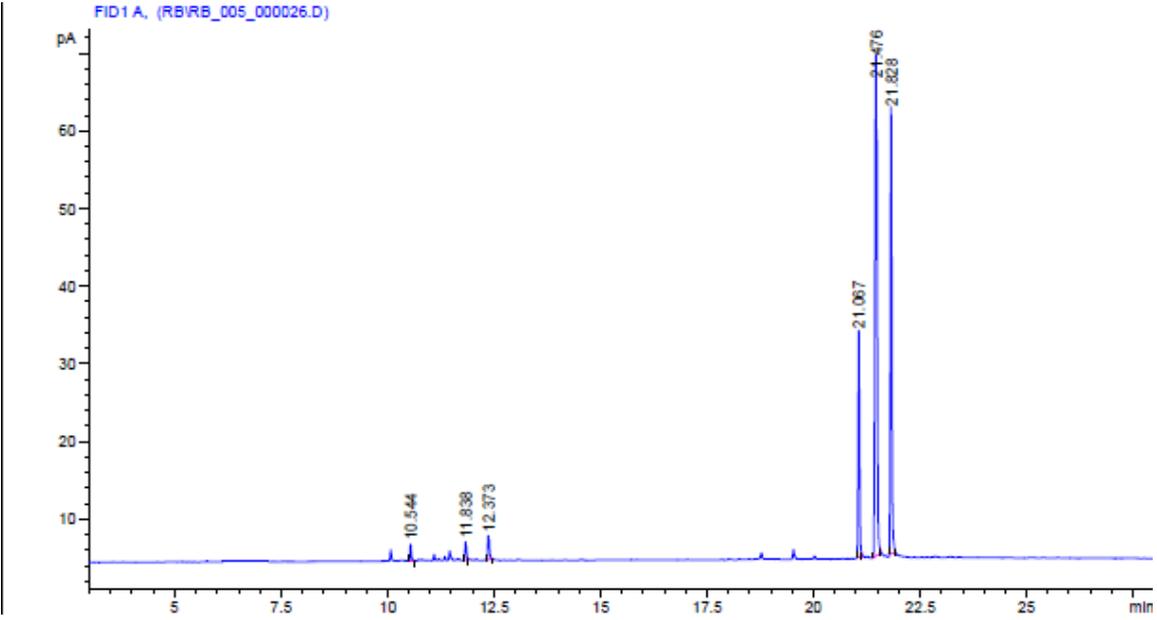
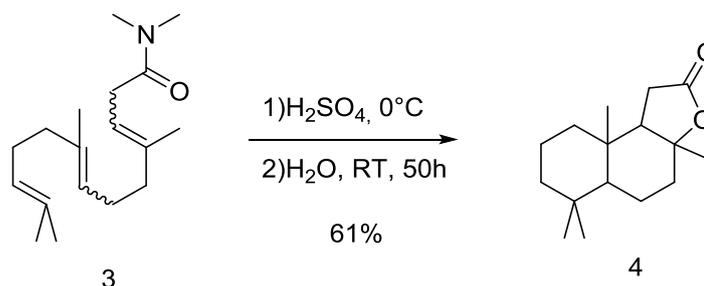


Figura 43: Grezzo di reazione

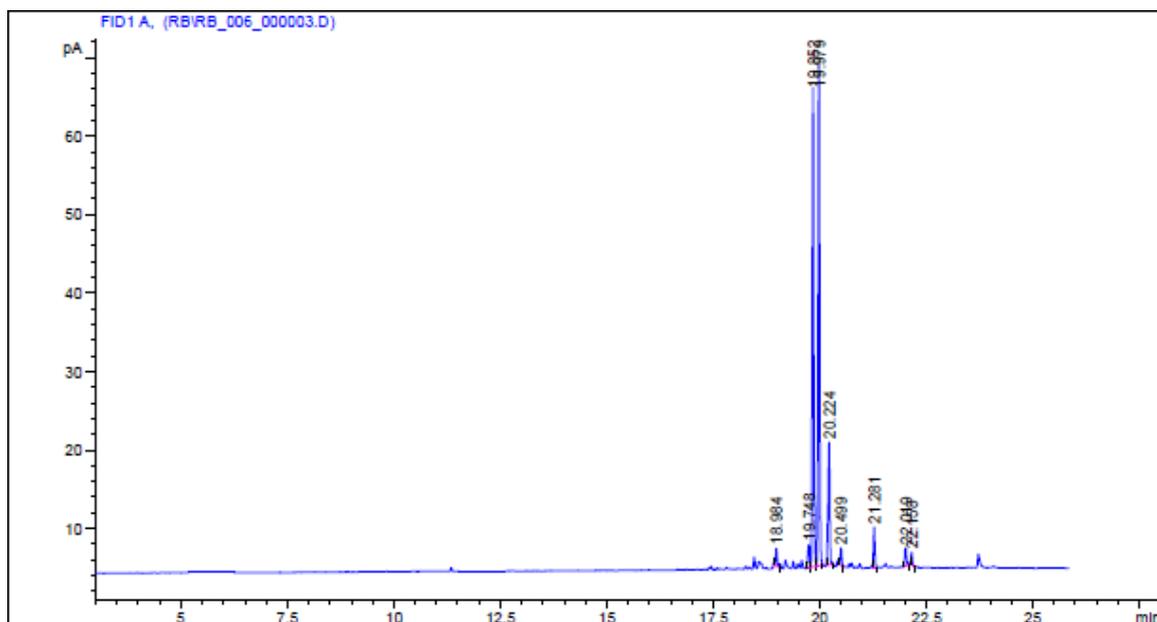


Sintesi dei (±)-sclareolide

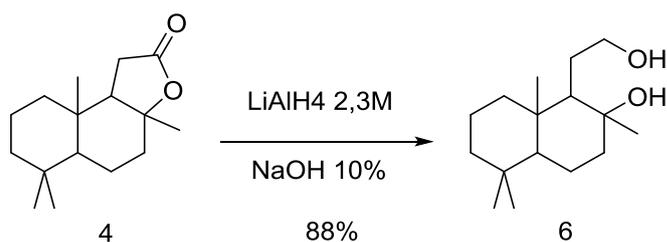


In un pallone a tre colli da 500 mL dotato di agitazione magnetica, termometro e imbuto sgocciolatore si inserisce una soluzione di H_2SO_4 96% (9,5 mL) in 120 mL di diclorometano (DCM). Nell'imbuto sgocciolatore si pone una soluzione di 15,9 g di **3** al 10% w/w in DCM. Si raffredda tramite un bagno di ghiaccio e si sgocciola la soluzione di **3** in 2 h (circa una goccia ogni 2 s) nella soluzione acida sotto agitazione magnetica. Terminato lo sgocciolamento si elimina il bagno di ghiaccio e si aggiungono 80 mL di acqua, lasciando la miscela a temperatura ambiente con agitazione vigorosa per 50h (si segue la reazione via GC fino alla scomparsa dei reagenti). Terminata la reazione si neutralizza l'acido con una soluzione al 10% di NaOH e si separano le fasi. La fase acquosa viene lavata con DCM (2x30mL) e le fasi organiche riunite vengono lavate con 40mL di brine. Si anidrifca e si porta a secco. Ottenendo 15,1 g di miscela grezza (Figura 44)

Figura 44

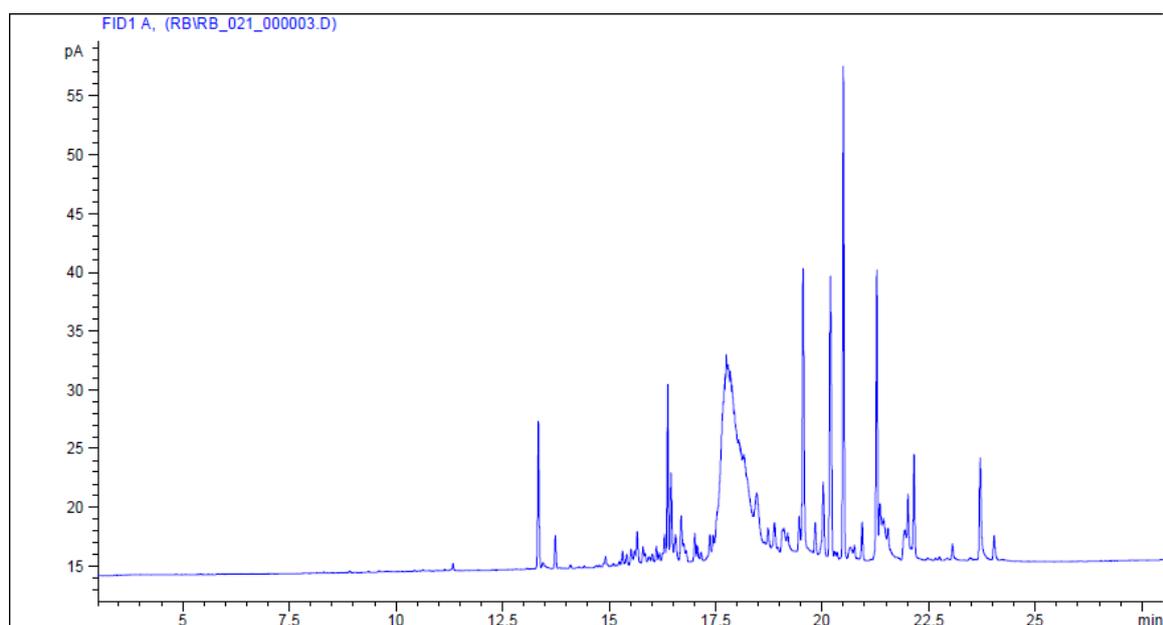


Sintesi degli (\pm)-ambradioli

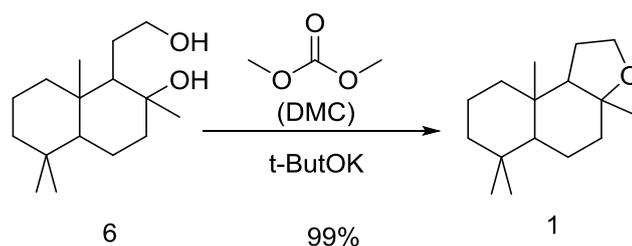


In un pallone a tre colli da 500 mL dotato di agitazione magnetica, imbuto sgocciolatore, refrigerante a ricadere, termometro e atmosfera inerte e anidra, si pongono 12 mL di LiAlH_4 2,3 M in 2-metilTHF in 75 mL di etere etilico anidro. Nell'imbuto sgocciolatore si pongono 15,1 g del grezzo della reazione precedente (con il 46% di **4**) sciolti in 75 mL di etere etilico anidro. Si raffredda con un bagno di ghiaccio e una volta raggiunta una temperatura vicina agli 0°C si sgocciola per 15'. finito lo sgocciolamento si porta a riflusso per 1h. Neutralizzare l'idruro in eccesso con una soluzione di NaOH al 10% controllando l'effervescenza e l'esotermicità. Si trasferisce in un imbuto sgocciolatore e si separano le fasi. La fase acquosa viene lavata con etere etilico (3x20mL). Le fasi eteree vengono riunite, anidificate e portate a secco, ottenendo 12.62 g di grezzo. La reazione non è controllabile via GC per via della probabile degradazione termica del diolo.

Figura 45

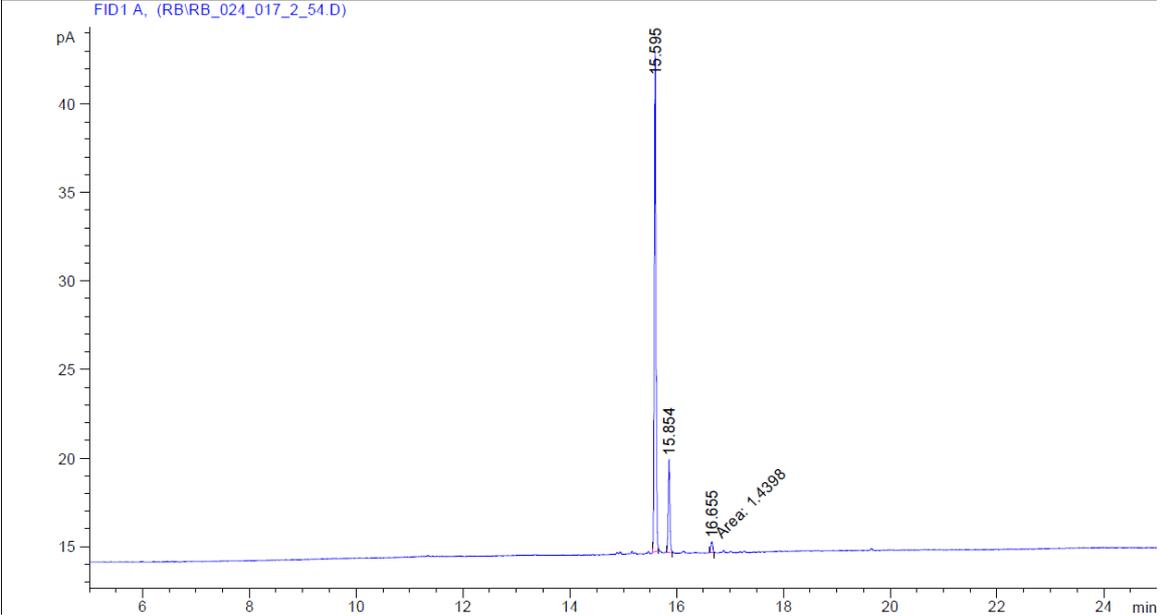


Sintesi di (±)-Ambroxan (Cetalox[®])

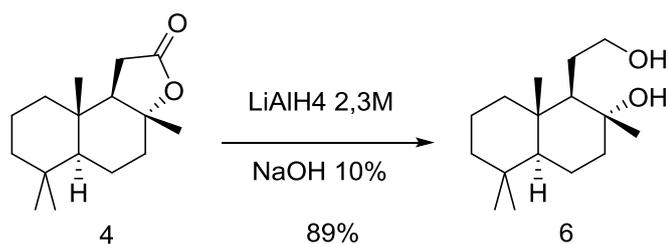


In un pallone a 2 (o 3) colli dotato di ancoretta magnetica, refrigerante a ricadere, e sotto N₂ porre 10,0 g del grezzo della reazione precedente (contenente il 40% ca. di **6**) insieme a 110,0 g di dimetil carbonato (DMC) e 4,0 g di *tert*-butossido di Potassio, facendo attenzione con quest'ultimo per via della sua piroforicità. Riflussare per 3h (o fino a presenza costante del picco a 15,60 s). Finita la reazione si filtra il solido e si porta a secco, ottenendo 9,1 g di grezzo. In un pallone con colonna di vigreux, storta e tre palloni di raccolta si pone la miscela grezza e si procede con una distillazione frazionata sottovuoto (0,3-0,4 mbar). La raccolta è cominciata nel primo pallone a partire da 107°C ed è continuata nello stesso fino al raggiungimento dei 150°C in maniera stabile. Raggiunta la stabilità si è cominciato a raccogliere nel secondo pallone questa frazione (la maggioritaria). Ottenendo 4.5 g di prodotto ad una purezza non ancora accettabile. Di questi 2,0 g sono stati purificati tramite una cromatografia liquida su colonna usando 220g di silice flash e 1 L di miscela eluente (cicloesano15/etere etilico1) ottenendo 0,5 g di miscela di almeno 2 diastereoisomeri di (±)-Ambrox (Cetalox[®]). con una purezza del 98% (Figura 46).

Figura 46

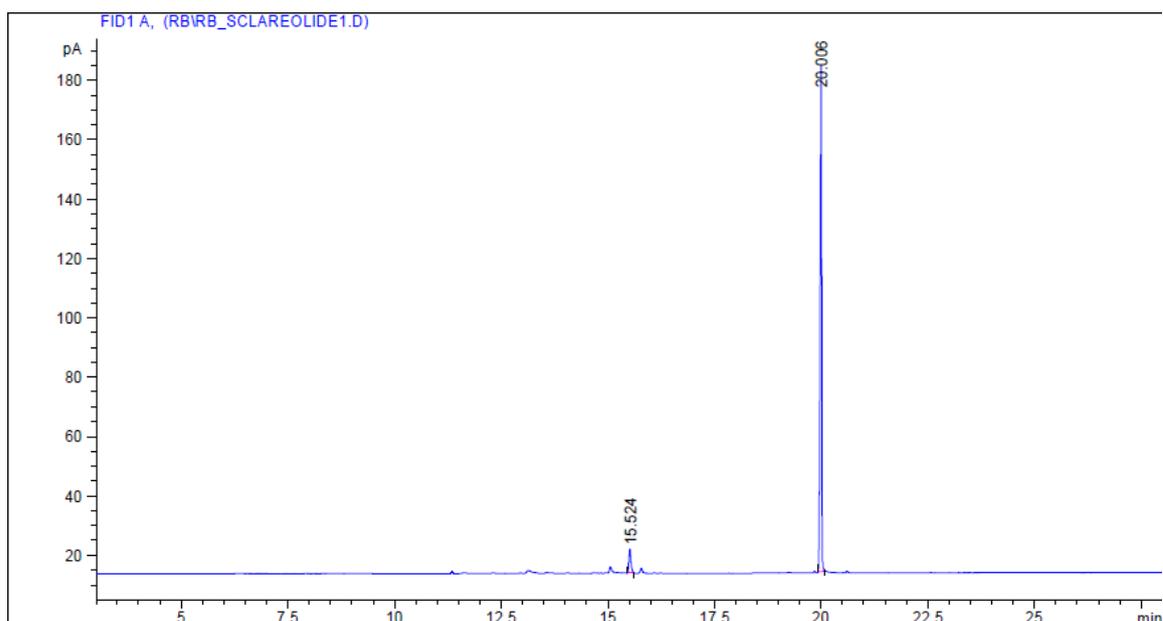


Sintesi del ambradiolo

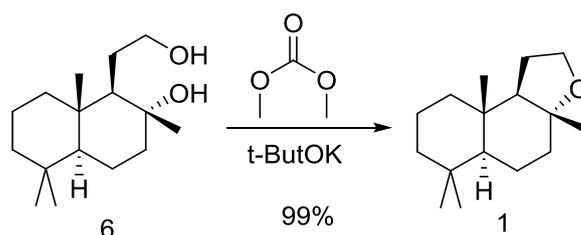


In un pallone a tre colli con refrigerante, imbuto sgocciolatore, ancoretta magnetica, termometro e sotto N_2 si pongono 10,0 mL di soluzione di LiAlH_4 2,3 M in 2-MetilTHF, mentre nell'imbuto sgocciolatore si pongono 6,0 g di (3aR)-(+)-sclareolide al 97% (Figura 47) sciolto in 60,0 mL di etere etilico anidro. Si immerge il pallone in un bagno di ghiaccio e, a 0°C , si sgocciola la soluzione nell'imbuto in 15'. Fatto ciò si porta a refluxo per 1h e seguendo la reazione via GC fino alla scomparsa del picco del reagente ($\text{rt} = 20,00$ s). Terminata la reazione si procede con lo spegnimento dell'idruro in eccesso con una soluzione di sale di Rochelle al 10% w/w, e si separano le fasi. La fase acquosa deve essere lavata con 3x20mL di etere etilico. Le fasi organiche riunite sono anidificate e portate a secco, ottenendo 5,4 g di ambradiolo **6** con 89% di resa.

Figura 47



Sintesi di (-)-Ambrox (Ambrox®)



In un pallone a due colli da 100 mL sotto N₂ e con reficerante a ricadere, si pongono 5,4 g di ambradolo **6**, 57 g di dimetil carbonato (DMC) e 2,4 g di *tert*-butossido di potassio facendo attenzione alla sua piroforicità in presenza di umidità. Si rifluisca la miscela per 3h o comunque fino alla scomparsa del picco a 22,80 s (prodotto **7** in Figura 27). Finita la reazione si filtra il solido e si porta a secco. Una volta asciutto si sciolgono i 4,98 g di prodotto nella minima quantità di etere etilico possibile e si lava la soluzione con 5 mL di acqua. Si separano le fasi e si porta nuovamente a secco, ottenendo 4,98 g di (-)-ambrox con il 99,7% di purezza e il 99% di resa (Figura 48 e 49). La resa globale sui due passaggi tenendo presente le purezze è del 90,4%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ=0.84 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.89 (s, 3 H), 0.91–1.09 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H), 1.36–1.51 (m, 7 H), 6.92–6.80 (m, 2 H), 5.95 (s, 1H, OH), 4.37 (t, 2 H), 3.81 (s, 3H), 3.05 ppm (t, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): d=79.8, 64.8, 60.0, 57.1, 42.3, 39.8, 39.6, 36.0, 33.5, 32.9, 22.5, 21.0, 20.5, 18.3, 14.9 ppm; GC-MS for C₁₆H₂₈O: m/z=236.21.

Figura 48

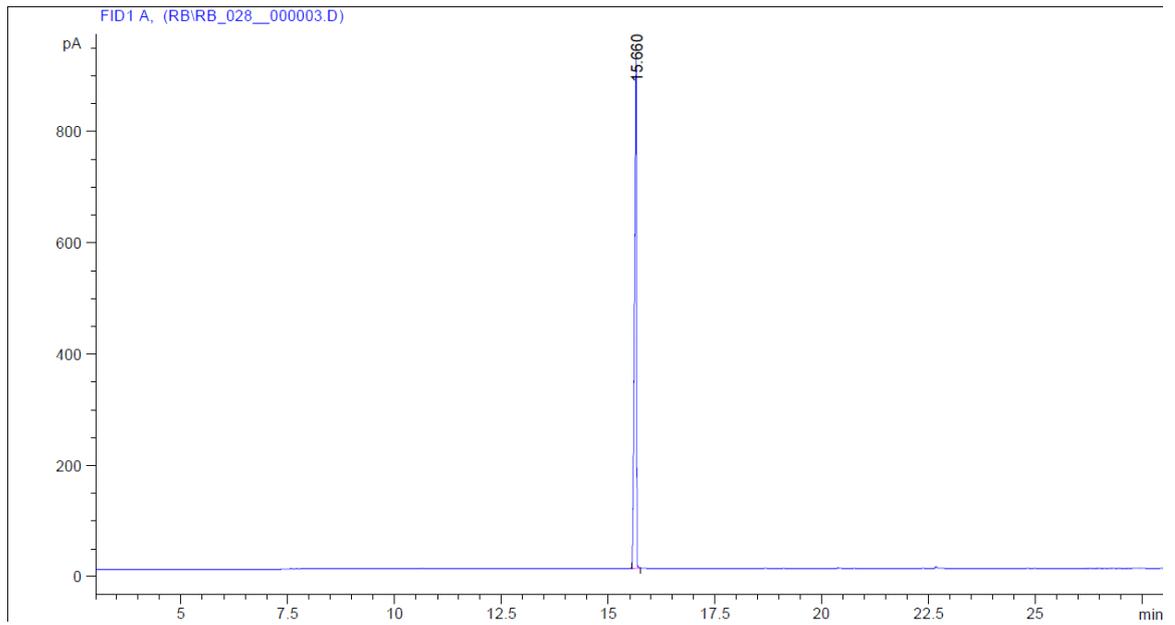
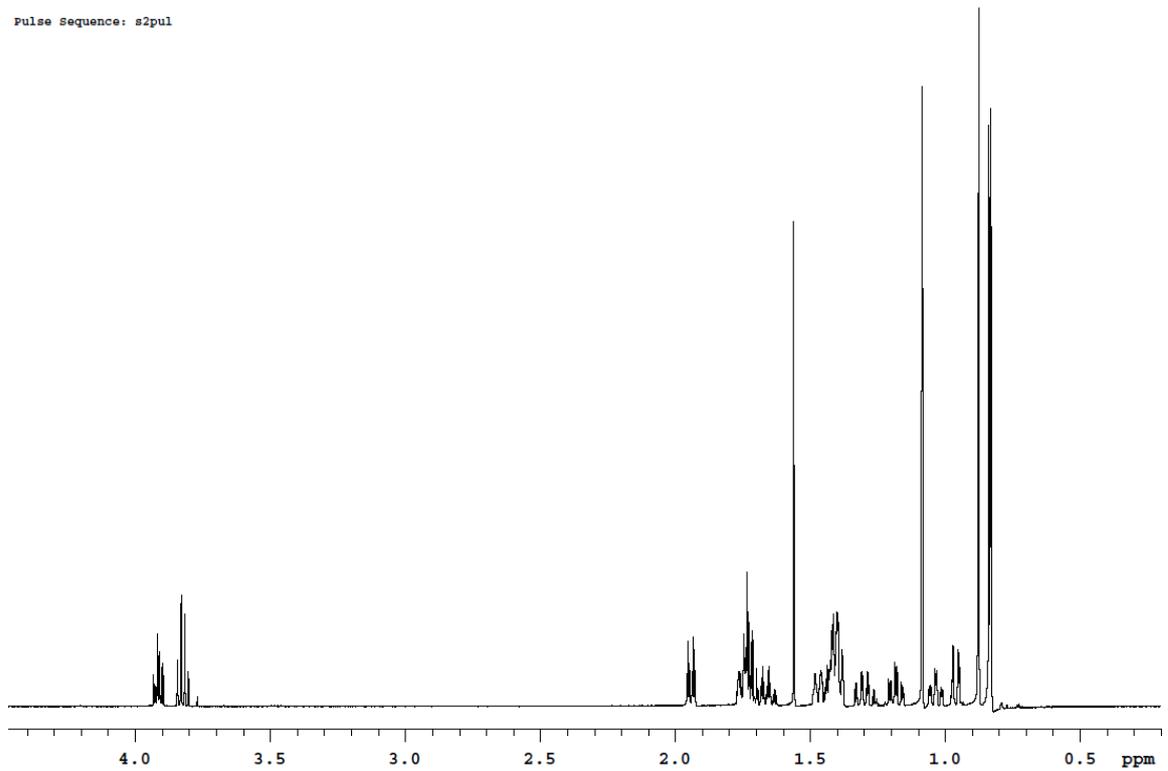


Figura 49

RB_028_lavato_H
Sample: RB_028_lavato_H
File: xp
Pulse Sequence: s2pul



5.0 Riferimenti

-
- ¹ <http://www.iucnredlist.org/details/41755/0>
- ² Chem. Unserer Zeit, **2011**, 45, 374 – 388
- ³ K. Mori und H. Tamura, Totalsynthese von Ambrein, Liebigs Ann. Chem. **1990**, 361.
- ⁴ C. Sell, A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry, ThomasGraham House, Science Park, Cambridge **2003**, 229.
- ⁵ G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer und B. Frei, Helv. Chim. Acta **1985**, 68, 2022. G. Fráter, J. A. Bajgrowicz und P. Kraft, Tetrahedron **1998**, 54, 7633.
- ⁶ C. Allemann, Synthesis and Application of an Electronically ChiralMimic of CpFe, Dissertation, Université de Fribourg (Suisse) **2002**; Dr. Randy D. Ralph, rdralph@earthlink.net.
- ⁷ M. Hinder und M. Stoll, Helv. Chim. Acta **1950**, 33, 1251. M. Hinder und M. Stoll, Helv. Chim. Acta **1950**, 33, 1308.
- ⁸ Schmp. (Sclareol): 95 – 100 °C. C. E. Teague Jr., T. C. James und C. D. Mays, US 3060172, **1962**.
- ⁹ Ullmann Encyclopedia, Electronic Release, Flavors and Fragrances, Clary sage oil
- ¹⁰ D. H. R. Barton, D. K. Taylor und C.-I. Tse, Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 9505. US 5473085, **1994**.
- ¹¹ M. Schneider, T. Stalberg und T. Gerke WO 93/21174. **1993**.
- ¹² M. I. Farbood und B. J. Willis, US 4798799, 1989. M. I. Farbood, J. A. Morris und A. E. Downey, US 4970163, **1990**.
- ¹³ G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer und B. Frei, Helv. Chim. Acta **1985**, 68, 2022.
- ¹⁴ F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido und J. M. Ramos, Tetrahedron **1993**, 49, 10405.
- ¹⁵ H. Akita, M. Nozawa, A. Mitsuda und H. Ohsawa, TetrahedronAsym. **2000**, 11, 1375.
- ¹⁶ J. P. Kutney und C. Cirera, Can. J. Chem. **1997**, 75, 1136.

-
- ¹⁷ A. A. Verstqen-Haaksma, H. J. Swarts, B. J. M. Jansen und A. deGroot, *Tetrahedron* **1994**, 50, 10095.
- ¹⁸ Process for producing L-ambroxUS5290955 (A) EP0550889 B1.
- ¹⁹ K. Tanino PCT patent WO 2010/092872. Assigned to KAO corporation.
- ²⁰ A. T. Placzek Synthesis of Frame-Shifted FarnesylDiphosphate Analogs. *Organic letters*, **2012**, Vol. 14, Nu. 16, 4038 - 4031.
- ²¹ G. Buchi et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5565.
- ²² F. Aricò et al., *ChemSusChem*, **2012**, 5, 1578 – 1586