



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 636**

51 Int. Cl.:
C07C 45/51 (2006.01)
C07C 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07785080 .8**
96 Fecha de presentación : **07.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2091903**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54 Título: **Procedimiento para la producción de 2,2,3-trimetil-3-ciclopent-3-enocarbaldehído (aldehído canfolítico).**

30 Prioridad: **11.08.2006 EP 06016773**

73 Titular/es: **GIVAUDAN S.A.**
chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2011

72 Inventor/es: **Derrer, Samuel y**
Mueller, Urs

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2011

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 360 636 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de 2,2,3-trimetil-3-ciclopent-3-enocarbaldehído (aldehído canfolítico)

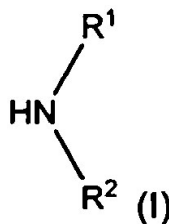
5 Se da a conocer un método de producción de 2,2,3-trimetil-3-ciclopenteno-1-carboxaldehído, conocido también como aldehído canfolítico.

Hasta la fecha, el aldehído canfolítico se ha preparado a partir de la epoxi-verbenona cara, tal como se describe, por ejemplo por Bessiere-Chretien y otros, Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques (1971), 273(3), páginas 272-275, o por Amri y otros, Journal de la Societe Chimique de Tunisie (1983), 10, página 25-32.

Ahora, los presentes inventores han descubierto un procedimiento nuevo para la producción de aldehído canfolítico con rendimientos elevados partiendo de aldehído camfolénico (2-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)acetaldehído), que es un producto químico de base relativamente barato, dando como resultado un aldehído canfolítico relativamente barato, que a su vez se puede utilizar para la producción de una nueva clase de moléculas. Por ejemplo, se puede utilizar para la producción de una variedad de nuevos ingredientes de fragancia. Además, utilizando un material de partida relativamente barato, los costes de producción globales de ciertos ingredientes de fragancia se pueden mantener en un nivel bajo.

Por lo tanto, la presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de aldehído canfolítico que comprende

25 A) hacer reaccionar aldehído camfolénico con una amina de fórmula (I)



en la que

30 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de alquilo $C_1 - C_6$ o bencilo; o

R_1 y R_2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo cíclico que contiene de 4 a 7 átomos de carbono y ningún o un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, por ejemplo morfolina, pirrolidina, y piperidina;

35 B) Tratar el producto resultado de A) con oxígeno para preparar el aldehído canfolítico en presencia de un catalizador de cobre y un disolvente, con la condición de que el disolvente no sea un disolvente clorado.

40 Tal como se utiliza en relación a los compuestos de fórmula (I), a menos que se indique lo contrario, "alquilo" se refiere a alquilo lineal o ramificado, alquilo y cicloalquilo saturado e insaturado, tales como metilo, etilo, butilo, hexilo, y ciclohexilo.

Según la presente invención, el aldehído camfolénico se convierte en la correspondiente enamina, si es necesario en condiciones de Dean-Stark, condiciones conocidas por la persona experta en la técnica. A continuación, se degrada oxidativamente utilizando oxígeno o aire y un catalizador de cobre al correspondiente aldehído canfolítico. La última etapa se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es necesario para que la reacción avance. Un parámetro crítico para la selección del disolvente es la estabilidad de la enamina de partida. De este modo, habitualmente no son disolventes prácticos ideales. Además, es necesario que, como mínimo, una pequeña parte del catalizador de cobre sea soluble en el disolvente. El disolvente se puede seleccionar de la familia de las amidas secundarias, tales como dimetil formamida o N-metil-pirrolidona y similares, y de la familia de los nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo. Además, puede ser un éter, tal como metil tert-butil éter, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglime y similares. Sin embargo, aunque los disolventes clorados tienen la capacidad de disolver ciertos catalizadores de cobre, no se observó transformación o fue muy baja en presencia de disolventes clorados. Son particularmente preferentes los disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, dimetil formamida y N-metil-pirrolidona.

Se puede utilizar cualquier compuesto de cobre (I) o cobre (II) para catalizar esta reacción. En la presente memoria descriptiva, se da una lista de estas sales a modo de ejemplo sin que constituyan limitación. Compuestos de cobre (I), tales como acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), fluoruro de cobre

(I), cianuro de cobre (I), óxido de cobre (I), tiocianuro de cobre (I), y compuestos complejos, tales como hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre (I).

5 Compuestos de cobre (II), tales como acetato de cobre (II), acetilacetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), etil acetoacetato de cobre (II), fluoruro de cobre (II), óxido de cobre (II), nitrato de cobre (II), oxalato de cobre (II), perclorato de cobre (II), ftalocianina de cobre (II), sulfato de cobre (II), tartrato de cobre (II), tetrafluoroborato de cobre (II), hidróxido de cobre (II), D-gluconato de cobre (II) y formiato de cobre (II).

10 Los catalizadores preferentes son cloruro de cobre (I) y cloruro de cobre (II).

La temperatura de reacción depende del disolvente utilizado y puede estar entre la temperatura de solidificación y la de ebullición de la mezcla de reacción. Las temperaturas de reacción preferentes son desde 0°C hasta 50°C y la temperatura más preferente es de 20, aproximadamente, hasta 30°C, aproximadamente.

15 Aunque el aire (natural o sintético: 20% de oxígeno y 80% de nitrógeno) es suficiente para llevar a cabo la reacción deseada, es preferente oxígeno gas puro y más eficiente. Sin embargo, en principio se puede utilizar cualquier mezcla oxígeno-nitrógeno.

20 Entre las aminas de fórmula (I) se incluyen, sin que constituyan limitación, dimetilamina, dietilamina, dibutilamina, dihexilamina, dicitclohexilamina, N-metil-bencilamina, morfolina, pirrolidina y piperidina.

25 Siguiendo el procedimiento general tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria descriptiva no se observó racemización sustancial del centro quiral del aldehído canfolénico. Por ejemplo, partiendo del aldehído (S)-(+)-camfolénico de un e.e. del 30%, aproximadamente, dio como resultado el aldehído (R)-(-)-canfolítico de un e.e. del 27%, aproximadamente, y partiendo del aldehído (R)-(-)-camfolénico de un e.e. del 80%, aproximadamente, dio como resultado aldehído (S)-(+)-canfolítico de un e.e. del 81% aproximadamente.

Ejemplo:

30 A) 4-((1E)-2-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)vinil)morfolina

Procedimiento A

35 Se disuelve en ciclohexano una mezcla de aldehído camfolénico (138 g, 0,9 moles) y morfolina (95,7 g, 1,1 moles) en ciclohexano (400 ml) y se añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (1 g). La mezcla se calienta a reflujo con agitación. En condiciones Dean-Stark, se recolectan aproximadamente 18 g de agua en 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se lava con agua (200 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para proporcionar la enamina de morfolina cruda (235 g). Ésta se purifica por destilación en una columna Vigreux de 5 cm a presión reducida para producir el compuesto del título (186 g) como un aceite amarillo pálido, p. eb. 110°C (0,1 mbar).

45 RMN de ¹H: δ 5,80 (1H, d, J = 13,8, =CHN), 5,25-5,23 (1H, m, =CH), 4,48 (1H, dd, J = 13,8, 9,2, =CH), 3,73 (4H, t aparente, J = 4,9, 2 x OCH₂), 2,80 (4H, t aparente, J = 4,9, 2 x NCH₂), 2,27-2,21 (2H, m, CH y CHH), 2,08-1,97 (1 H, m, CHH), 1,62-1,60 (3H, m, Me), 0,92 (3H, s, Me), y 0,74 (3H, s, Me), RMN de ¹³C: δ 148,3 (s), 139,8 (d), 121,6 (d), 103,2 (d), 66,5 (t), 52,6 (d), 49,6 (t), 47,7 (s), 36,9 (t), 25,1 (c), 20,2 (c), y 12,9 (c), EM: 221(M⁺, 100), 206(93), 178(13), 139(33), 126(25), 119(32), 113(29), 91 (24), 79(16), 67(14), 55(16), 41(24).

Procedimiento B

50 Se carga un recipiente con aldehído camfolénico (1200 g, 6,9 moles) y se añade morfolina (600 g, 6,9 moles) con agitación. La mezcla es exotérmica y se calienta hasta 75°C, a la vez que se separa agua. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y se elimina el agua (105 ml). El producto crudo se destila a través de una columna de Vigreux de 10 cm para proporcionar el producto deseado (1240 g) tal como un aceite amarillo pálido, p. eb. 118-120°C (0,2 mbar).

55 B) Aldehído canfolítico (2,2,3-trimetilciclopent-3-enocarbaldehído)

60 Se disuelve 4-((1 E)-2-(2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)vinil)morfolina (45 g, 0,2 mol) en un disolvente (véase la tabla siguiente, 200 ml) y se añade un catalizador de cobre (véase la tabla siguiente, 0,01 mol). A continuación, se hace burbujear una corriente de oxígeno (o aire, véase la tabla siguiente) a través de la solución durante 3,5 h a 25-30°C y con agitación intensa, después de lo cual la enamina de morfolina de partida se consume totalmente. La mezcla se vierte en una mezcla de hielo/agua (500 ml) y se extrae con hexano o pentano (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de cloruro amónico (acuosa saturada, 250 ml), se secan sobre sulfato sódico y se concentran al vacío para dar el producto crudo tal como un líquido de amarillento a verdoso. Éste se destila a presión reducida a través de una columna Widmer de 6 cm para proporcionar el aldehído canfolítico requerido tal como un aceite amarillo muy pálido, punto de ebullición 67-68 °C (~15 mbar).

ES 2 360 636 T3

RMN de ^1H : δ 9,76 (1 H, d, $J = 3,2$, CHO), 5,26-5,24 (1 H, m, =CH), 2,69-2,65 (1H, m, CH), 2,63-2,55 (1 H, m, CHH), 2,41-2,31 (1H, m, CHH), 1,63-1,60 (3H, m, Me), 1,21 (3H, s, Me), y 1,00 (3H, s, Me), RMN de ^{13}C : δ 204,5 (d), 146,8 (s), 121,0 (d), 61,5 (d), 48,9 (s), 29,3 (t), 25,6 (c), 21,6 (c), y 11,7 (c), EM: 138(M^+ , 26), 123(58), 109(22), 95(100), 79(20), 67(48), 55(28), 41(23).

5

Cuando se parte de aldehído (R)-camfolénico (~80% e.e.), la rotación óptica es:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +9,8^\circ \text{ (5,09 en EtOH)}$$

10

Cuando se parte de aldehído (S)-camfolénico (~80% e.e.), la rotación óptica es:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -3,8^\circ \text{ (5,01 en EtOH)}$$

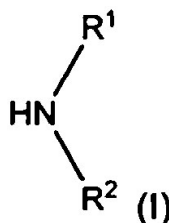
Disolvente	Catalizador	Oxígeno	Producto	Notas
Acetonitrilo	CuCl	100%	22,5 g	reacción limpia
Acetonitrilo	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	100%	20,2 g	reacción limpia
Acetonitrilo	CuCl	20% (aire)	no aislado	reacción muy lenta
Dimetilformamida	CuCl	100%	22,4 g	reacción limpia
N-Metilpirrolidona	CuCl	100%	21,6 g	reacción limpia
Metil tert-butil éter	CuCl	100%	6,5 g	reacción lenta*
Cloroformo	CuCl	100%	-	sin reacción
Cloruro de metileno	CuCl	100%	-	sin reacción
Sin disolvente	CuCl	100%	-	sin reacción
*se aisló como subproducto 1,2 g de 2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-ona				

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de aldehído canfolítico que comprende:

5 a) hacer reaccionar aldehído camfolénico con una amina de fórmula (I)



10 en la que

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₁ - C₆ o bencilo; o

15 R₁ y R₂ forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo cíclico que contiene de 4 a 7 átomos de carbono y ningún o un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

20 b) tratar el producto resultado de la etapa 1 con oxígeno para preparar el aldehído canfolítico en presencia de un catalizador de cobre y un disolvente, con la condición de que este disolvente no es un disolvente clorado.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la amina de fórmula (I) es morfolina.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que el disolvente es un disolvente polar aprótico.

25 4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente se selecciona de acetonitrilo, dimetil formamida y N-metil-pirrolidona.

30 5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador de cobre se selecciona del grupo que comprende cloruro de cobre (I) y cloruro de cobre (II).