

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 024**

51 Int. Cl.:

**C07C 29/149** (2006.01)

**C07C 67/317** (2006.01)

**C07C 67/343** (2006.01)

**C07C 69/65** (2006.01)

**C07C 69/738** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09781102 .0**

96 Fecha de presentación: **27.07.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2321241**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Método para producir fenilalcan-1-oles**

30 Prioridad:

**01.08.2008 EP 08161643**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**04.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**04.12.2012**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**WEIS, MARTINE;  
BREUNINGER, DANIEL;  
EBEL, KLAUS y  
WINSEL, HARALD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 392 024 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

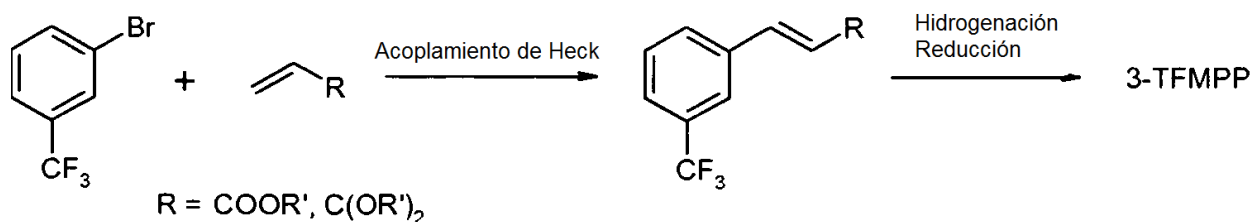
Método para producir fenilalcan-1-oles

La presente invención se refiere a un método para producir fenilalcan-1-oles en tres etapas, en donde se lleva a cabo una condensación de éster en presencia de alcoholatos de metal alcalino o metal alcalino térreo en la primera etapa.

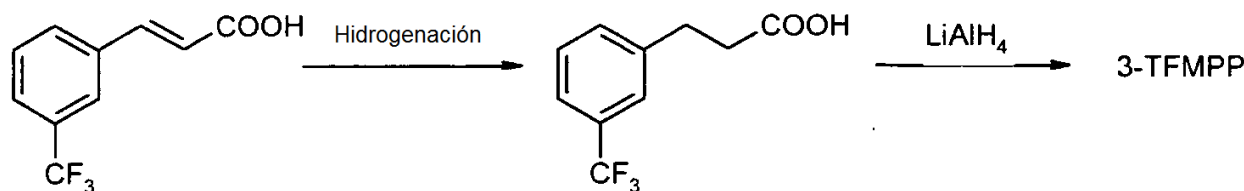
Existe una gran necesidad de fenilalcan-1-oles que se usan como precursor o intermediario para las más variadas aplicaciones tales como, entre otras, fragancias, principios activos farmacéuticos o productos fitosanitarios. De esta manera, por ejemplo, 3-(3'-trifluorometilfenil)propan-1-ol (3-TFMPP) es un precursor posible en la síntesis del medicamento cinacalcet (Mimpara®, Sensipar®) que se emplea en la terapia de hiperparatiroidismo secundario.

- 10 En WO 2006125026 se describen diferentes rutas hacia cinacalcet a partir de 3-(3'-trifluorometilfenil)propilamina, 3-(3'-trifluorometilfenil)propionaldehído, 3-(3'-trifluorometilfenil)propionitrilo y 3-(3'-trifluorometilfenil)propan-1-ol (3-TFMPP). La síntesis de cinacalcet a partir de 3-TFMPP comprende la conversión del grupo OH en un buen grupo de salida y le sigue la reacción con (R)-naftiletilamina en presencia de una base. Esta ruta tiene varias ventajas frente a las otras vías de síntesis. De esta manera, por ejemplo, se impide el empleo de sustancias venenosas, costosas y de difícil manejo como  $Ti(Oi-Pr)_4$ ,  $NaBH_3CN$ , cloruro de oxalilo o sulfóxido de dimetilo.

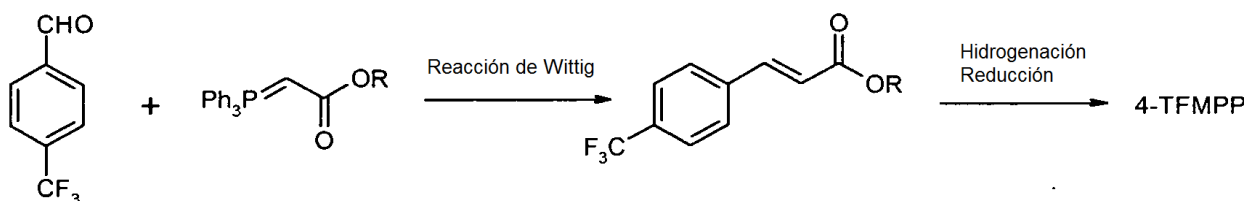
En este contexto, en la WO 2006125026 se describen dos diferentes posibilidades de síntesis para el alcohol que parten, ambas, de 1-bromo-3-(trifluorometil)-benceno. El compuesto aromático se somete a un acoplamiento cruzado de Heck con acroleína dialquilo acetal o éster de ácido acrílico y a continuación se reduce al alcohol. En tal caso pueden reducirse el doble enlace y el grupo carbonilo en cualquier secuencia. En los ejemplos se indican como preferidos hidruros de metal para la reducción del grupo carbonilo y una hidrogenación del doble enlace con hidrógeno en presencia de Pd/C como catalizador. Las desventajas de este procedimiento en comparación con el método aquí divulgado son el empleo de costosos catalizadores de Pd para el acoplamiento de Heck así como el uso de hidruros de metal, problemáticos desde el punto de vista de la seguridad industrial, para la reducción del grupo carbonilo.



X. Wang et al. describen en una breve nota a pie de página, en Tetrahedron Letters 2004, 45, 8355-8358, otro acceso posible a 3-TFMPP hidrogenando el correspondiente ácido cinámico con sustitución de  $CF_3$  y reduciendo a continuación el ácido hasta alcohol con  $LiAlH_4$ .



- 30 Además, Y.-Q. Wu, describen en J. Med. Chem. 2002, 45 (16), 3549-3557 la síntesis de 3-(4-trifluorometilfenil)propan-1-ol (4-TFMPP) mediante la reacción de Wittig de 4-trifluorometilbenzaldehído con  $PPh_3CHCOOCH_3$ , hidrogenando el doble enlace a continuación ( $H_2$ , Pd/C) y reducción de éster con  $LiAlH_4$ .



N. J. Green et al., Bioorg. Med. Chem 2003, 11 (13), 2991-3014 describe la condensación de éster de 3-trifluorometilbenzoato de metilo con acetato de metilo en presencia de hidruro de sodio. Sin embargo, esta condensación de éster proporciona solo un rendimiento de 78 %.

5 La hidrogenación selectiva de  $\beta$ -ceto éster hacia los ésteres saturados correspondientes se describe por parte de K. Hattori et al. en Tetrahedron 2001, 57, 4817-4824 o por parte de E.J. McWhorter en J. Org. Chem. 1972, 37(23), 3687-3691 mediante catalizadores de Pd/C.

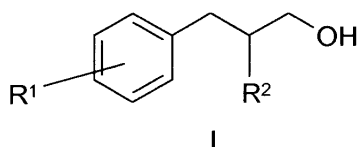
K. Kindler, Arch. Pharm. 1933, 271, 431-439 describen que en la hidrogenación de de un  $\beta$ -ceto éster hacia los ésteres correspondientes, puede disminuirse la cantidad del paladio empleado si se opera en presencia de material de soporte ácido para el catalizador o en presencia de ácidos o de intercambiadores iónicos ácidos.

10 La reducción de un éster hacia el correspondiente alcohol en presencia de  $\text{LiAlH}_4$  se describe por parte de Y.-Q. Wu, J. Med. Chem 2002, 45(16), 3549-3557. La misma ecuación se describe por parte de L.A. Saudan et al. Angew. Chem. 2007, 119(39), 7617-74620 hidrogenando un éster en el correspondiente alcohol en presencia de catalizadores de Ru homogéneos.

15 La desventaja en los métodos aquí descritos, o en los pasos parciales del método de la invención, es el empleo costoso del catalizador durante el acoplamiento de Heck, así como el difícil empleo de hidruros de metal a escala industrial, el cual conduce a una producción excesiva de sal y, asociados con esto, a problemas de seguridad industrial y costes adicionales. Además, el empleo de los correspondientes haluros de arilo disminuye el empleo del respectivo reactor debido a su propiedad corrosiva.

20 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la producción de fenilalcan-1-oles, el cual disminuya el empleo de catalizadores costosos y de esta manera sea más económico, evite el empleo de hidruro de metal así como el de haluro de arilo y, a pesar de esto, conduzca al producto deseado en solo unas pocas etapas.

Este objetivo se logra mediante un método para la producción de fenilalcan-1-oles de la fórmula I



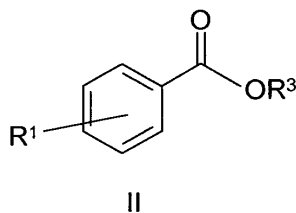
25 donde

$R^1$  se selecciona del grupo de hidrógeno, residuos de alquilo ramificados, lineales o cíclicos, con 1 a 6 átomos de C, residuos de alquilo lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos con heteroátomos, con 1 a 6 átomos de C, residuos de arilo sustituidos o no sustituidos, residuos arilo sustituidos con heteroátomos, residuos alcoxi no sustituidos y residuos alcoxi sustituidos con heteroátomos y residuos de halógeno.

30  $R^2$  se selecciona del grupo de hidrógeno, residuos de alquilo ramificados, lineales o cíclicos con 1 a 6 átomos de C, residuos de arilo sustituidos o no sustituidos,

en cuyo caso

a) primero se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

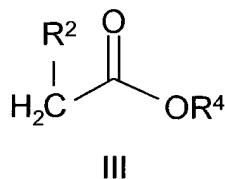


35 donde

$R^3$  es un residuo de alquilo ramificado, lineal o cíclico, con 1 a 6 átomos de C y

$R^1$  tiene el significado dado arriba

Con un compuesto de la fórmula III

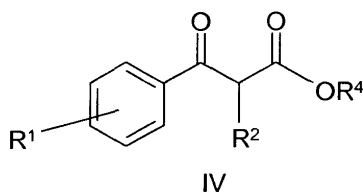


Donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo de residuos de alquilo ramificados, lineales o cíclicos, con 1 a 6 átomos de C  
y

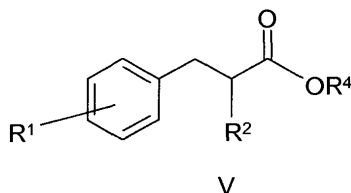
5 R<sup>2</sup> tiene el significado dado arriba

en presencia de alcoholatos de metal alcalino y/o alcalino-térreo y un solvente no polar,

b) y el β-ceto éster de la fórmula IV que se obtiene a continuación



10 se hidrogena mediante hidrogenación selectiva con paladio como catalizador y en presencia de hidrógeno para producir el correspondiente éster de la fórmula V



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado de arriba

c) y a continuación, en el último paso el éster de la fórmula V se hidrogena mediante adición de hidrógeno y catalizador al fenilalcan-1-ol de la fórmula I.

15 El método de la invención es ventajoso si el residuo R<sup>1</sup> en el fenilalcan-1-ol de la fórmula I se ubica en posición 3 del anillo de fenilo.

El método de la invención es ventajoso si R<sup>1</sup> se selecciona del grupo de grupos de alquilo ramificado o lineales con 1 a 3 átomos de C y grupos alquilo lineales o ramificados, sustituidos con heteroátomos, con 1 a 3 átomos de C.

El método de la invención es ventajoso si R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> corresponde al grupo trifluorometilo.

20 El método de la invención es ventajoso si el solvente no polar en la etapa a) es tolueno o xileno o ciclohexano.

El método de la invención es ventajoso si en la etapa b) se hidrogena a una temperatura en el rango de 20 a 150°C y una presión de 1 a 200 bar.

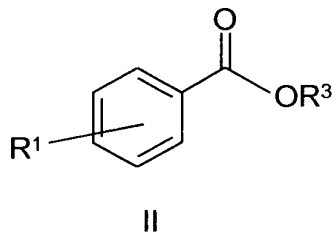
El método de la invención es ventajoso, si en la etapa b) se emplea Pd/C como catalizador sobre un material de soporte ácido o en presencia de ácidos o intercambiadores iónicos ácidos.

25 El método de la invención es ventajoso, si en la etapa c) se emplea un catalizador de cobre heterogéneo.

El método de la invención es ventajoso, si en la etapa c) se opera a una presión en el rango de 50 a 350 bar y a una temperatura en el rango de 100 a 250 °C.

El método de la invención es ventajoso, si después del paso c) el fenilalcan-1-ol de la fórmula I se obtiene por destilación.

En el paso a) del método de la invención se emplean compuestos de la fórmula II.

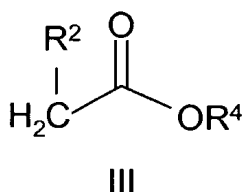


- 5 Los compuestos de la fórmula II son ésteres en los que el residuo  $R^1$  se selecciona del grupo de hidrógeno, grupos alquilo ramificados, lineales o cíclicos con 1 a 6 átomos de C, grupos alquilo lineales o ramificados, sustituidos con heteroátomos, con 1 a 6 átomos de C, residuos arilo sustituidos o no sustituidos, residuos arilo sustituidos con heteroátomos, residuos alcoxi no sustituidos así como residuos alcoxi sustituidos con heteroátomos y residuos halógeno. Particularmente se prefiere el residuo  $R^1$  seleccionado del grupo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propiloxi, i-propiloxi, fenilo, toliilo, anisilo, cloro, bromo, flúor. De manera muy particularmente preferible  $R^1$  es metilo o trifluorometilo. Principalmente, muy particularmente preferible,  $R^1$  es trifluorometilo.
- 10

El residuo  $R^1$  puede ubicarse en principio en cada posición del compuesto aromático.  $R^1$  se ubica preferiblemente en posición 3 o 4 hacia la función éster. Muy particularmente se prefiere en posición 3.

- 15 El residuo  $R^3$  es un residuo alquilo ramificado, lineal o cíclico con 1 a 6 átomos de C.  $R^3$  se selecciona preferiblemente del grupo de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo. Preferiblemente es metilo y etilo. Muy particularmente preferible es metilo.

Los compuestos de la fórmula II reaccionan con compuestos de la fórmula III



- 20 Los compuestos de la fórmula III también son ésteres.  $R^2$  en el compuesto de la fórmula III se selecciona del grupo de hidrógeno, de grupos alquilo ramificados, lineales o cíclicos, con 1 a 6 átomos de C.  $R^2$  se selecciona de manera particularmente preferida del grupo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo.  $R^2$  es de manera muy particularmente preferida hidrógeno. La reacción del compuesto de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III se efectúa en presencia de alcoholatos de metal alcalino o de metal alcalino térreo, preferible NaOMe, NaOEt, KOMe, KOEt, KOtBu, particularmente preferible KOMe con un solvente no polar. El solvente no polar se selecciona en tal caso del grupo de benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, heptano, cicloheptano. De manera particularmente preferida son tolueno, xileno y ciclohexano. De manera muy particularmente preferida son tolueno y ciclohexano.
- 25

- 30 La reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III se efectúa a temperaturas en el rango de 20 a 140 °C, preferible en el rango de 50 a 80 °C.

- De los ésteres de la fórmula II y III se genera a continuación el  $\beta$ -ceto éster de la fórmula IV. Este  $\beta$ -ceto éster de la fórmula IV se hidrogena a continuación en el paso b) de manera selectiva hacia el éster de la fórmula V. La hidrogenación del paso b) se efectúa en tal caso en presencia de hidrógeno y paladio así como de un ácido como catalizador. Preferiblemente, esta hidrogenación se realiza en el paso b) a temperaturas en el rango de 20 a 150 °C, particularmente preferible en el rango de 20 a 100 °C y una presión de hidrógeno en el rango de 1 a 200 bar, preferible en el rango de 1 a 50 bar. Como catalizador se usa paladio (0) sobre un soporte. Como soportes se toman en consideración carbón activado, óxido de aluminio, óxido de silicio, óxido de titanio, óxido de magnesio, óxido de lantano, óxido de cinc, óxido de manganeso, óxido de circonio, óxido de hierro, zeolitas y arcillas. Particularmente se prefiere el uso de carbón activado como soporte. La hidrogenación selectiva transcurre de manera particularmente preferida en presencia de un material de soporte ácido para el catalizador o en presencia de ácidos o intercambiadores iónicos ácidos. Como material de soporte ácido se entienden materiales de soporte que se
- 35
- 40

seleccionan del grupo de carbón activado, óxido de aluminio, óxido de silicio, óxido de lantano, zeolitas y arcillas y tienen de manera correspondiente propiedades ácidas. Los ácidos y los intercambiadores iónicos ácidos en cuya presencia puede tener lugar la hidrogenación se seleccionan del grupo del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosfotúngstico, ácido fosfomolibdico, e intercambiadores de cationes fuertemente ácidos.

- 5 En el paso c) el éster de la fórmula V, surgido del paso b), se hidrogena a continuación en presencia de hidrógeno y un catalizador hasta un correspondiente fenilalcan-1-ol de la fórmula I. El paso c) se realiza preferiblemente a temperaturas en el rango de 100 a 250 °C, particularmente preferible en el rango de 120 a 200 °C y una presión en el rango de 50 a 350 bar, particularmente preferible en el rango de 100 a 250 bar.

- 10 Como catalizador puede emplearse cada catalizador que puede hidrogenar el éster a alcohol tanto por lotes como también continuamente. Se prefiere el catalizador seleccionado del grupo de los catalizadores de Ru homogéneos y catalizadores heterogéneos que contienen cobre o níquel. Particularmente se prefiere un catalizador que contiene  $\text{CuO/Cu/La}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ .

- 15 El fenilalcan-1-ol de la fórmula 1 obtenido de esta manera puede purificarse a continuación mediante procesos de purificación conocidos para el experto en la materia. Tales procesos de purificación se seleccionan del grupo de cristalización, destilación, sublimación, centrifugación y cromatografía. Particularmente se prefiere la destilación.

El compuesto particularmente preferido de los fenilalcan-1-oles de la fórmula I es 3-(3'-trifluorometilfenil)propan-1-ol (3-TFMPP).

### Ejemplos

Síntesis de éster metílico de ácido 3-oxo-3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico

#### 20 Ejemplo 1:

- Se cargan 920 g (4,20 mol) de una solución de KOMe al 32% y se calientan a 68°C. A presión atmosférica y 85-139°C de temperatura interna se destila metanol dosificando continuamente 1988 g de iso-xileno (intercambio de solución). Si se logra una temperatura de transición de 138°C, la temperatura interna se reduce a 80°C y se adicionan 321,6 g (1,56 mol) de éster metílico de ácido 3-trifluorometilbenzoico. A continuación se dosifican 186,0 g (2,51 mol) de acetato de metilo por 3 h a 78°C. Después de 2 h de revolver a 78°C se dosifican 321,6 g (4,34 mol) más de acetato de metilo durante 2 h. Después de finalizar la adición se sigue revolviendo por otras 4 h a 78°C y luego se enfría a temperatura ambiente. Dosificando 335 g (3,90 mol) de una solución metanólica de ácido acético al 70% se ajusta a un pH de 7-8. La suspensión surgida se disuelve adicionando 1047 g de agua y a continuación se separan las fases. La fase orgánica se lava con 400 g de solución de NaCl saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y el residuo (74 g) se analiza por medio de HPLC.

$U_{\text{benzoato}} = 93 \%$

$A_{\text{ceto éster}} = 88 \%$

$S_{\text{ceto éster}} = 95 \%$

#### Ejemplo 2:

- 35 Se cargan 1380 g (6,30 mol) de solución de KOMe al 32% y se calientan a 80°C. A presión atmosférica y 85-139°C de temperatura interna dosificando continuamente 1931 g de iso-xileno se destila metanol (intercambio de solvente). Si se alcanza una temperatura de transición de 138°C, la temperatura interna se reduce a 80°C y se adicionan 482,4 g (2,36 mol) de éster metílico de ácido 3-trifluorometilbenzoico. A continuación se dosifican 764,2 g (10,31 mol) de acetato de metilo durante 6 h a 80°C. Después de finalizar la adición se sigue revolviendo por 6 h más a 80°C y luego se enfría a temperatura ambiente. Dosificando 356 g (5,92 mol) de ácido acético se ajusta a un valor de pH de 7-8. A continuación se adicionan 1420 g de agua y se separan las fases. La fase orgánica se concentra y se analiza el residuo (562 g) mediante HPLC.

$U_{\text{benzoato}} = 97 \%$

$A_{\text{ceto éster}} = 90 \%$

- 45  $S_{\text{ceto éster}} = 93 \%$

Síntesis de éster metílico de ácido 3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico

**Ejemplo 3: Uso de Pd/C y Amberlyst 15**

5 En un autoclave de 9 litros se disolvieron 955 g de éster metílico de ácido 3-oxo-3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico (pureza 85%) en 4800 ml de metanol y se mezcló con 30,0 g de un catalizador de Pd/C (5% de Pd sobre carbón, fracción de agua de 50%) así como 24,0 g del intercambiador iónico ácido Amberlyst 15. Después de cerrar el autoclave se calentó a 60°C y se presurizó a 10 bar de hidrógeno, en cuyo caso el hidrógeno siguió dosificándose después de consumirse. Después de 48 horas se despresurizó el autoclave después de enfriar y se vació, en cuyo caso se produjo una solución de reacción que contiene 727 g de éster metílico de ácido 3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico, que corresponde a un rendimiento de 95%.

**Ejemplo 4: Uso de Pd/C y Amberlyst 39**

10 En un autoclave de 9 litros se disolvieron 740 g de éster metílico de ácido 3-oxo-3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico (pureza 85%) en 2600 ml de metanol y se mezcló con 18,5 g de un catalizador de Pd/C-C (5% de Pd en carbón, fracción de agua 50%) así como 37,0 g del intercambiador iónico ácido Amberlyst 39. Después de cerrar la autoclave se calentó a 60°C y se presurizó a 10 bar de hidrógeno, en cuyo caso se siguió dosificando después de consumirse. Después de 48 horas el autoclave se despresurizó después de enfriarse y se vació, en cuyo caso se produjo una solución de reacción que contiene 649 g de éster metílico de ácido 3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico, que corresponde a un rendimiento de 93%.

**Ejemplo 5: Uso de Pd/C y HCl**

20 En un autoclave de 300 ml se disolvieron 20 g de éster metílico de ácido 3-oxo-3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico (pureza de 85%) en 100 ml de metanol y se mezcló con 1,0 g de un catalizador de Pd/C-C (5% de Pd sobre carbón, fracción de agua 50%) así como 0,5 ml de ácido clorhídrico (al 32%) 15. Después de cerrar el autoclave se calentó a 60°C y se presurizó a 10 bar de hidrógeno, en cuyo caso el hidrógeno siguió dosificándose después de consumirse. Después de 24 horas se despresurizó el autoclave después de enfriarse y se vació, en cuyo caso se obtuvo una solución de reacción que contenía 14,3 g de éster metílico de ácido 3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico, correspondientes a un rendimiento de 89%.

**Ejemplo 6: Uso de Pd/C**

25 En un autoclave de 300 ml se disolvieron 20 g de éster metílico de ácido 3-oxo-3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico (pureza de 85%) en 100 ml de metanol y se mezclaron con 3,4 g de un catalizador de Pd/C (3% de Pd sobre carbón, fracción de agua 50%). Después de cerrar el autoclave se calentó a 60°C y se presurizó a 10 bar de hidrógeno, en cuyo caso el hidrógeno siguió dosificándose después de consumirse. Después de 24 horas el autoclave se despresurizó después de enfriarse y se vació, en cuyo caso se produjo una solución de reacción que contenía 14,7 g de éster metílico de ácido 3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico, correspondiente a un rendimiento de 92%.

Síntesis de 3-(3'-trifluorometilfenil)-propan-1-ol (3-TFMPP)

**Ejemplo 7:**

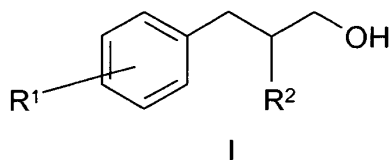
35 En un autoclave de 50 ml se mezclaron 20 ml del producto del ejemplo 3 (que contenía 2,5 g de éster metílico de ácido 3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico) con 2 g de un catalizador de la composición: 56% de CuO, 15% de Cu, 24% de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y 4% de La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se revolvió por 24 horas a 180°C y 200 bar de presión de hidrógeno. Después de enfriar y despresurizar se sacó una solución que contenía 2,0 g de 3-TFMPP, correspondiente a un rendimiento de 91 %.

**Ejemplo 8:**

40 Por un reactor con 100 ml del catalizador de la composición: 56% de CuO, 15% de Cu, 24% de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y 4% de La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> se hizo pasar una solución de éster metílico de ácido 3-(3'-trifluorometilfenil)-propiónico en metanol (contenido de 20 % en peso) con 40 g/h a 200 bar de presión de hidrógeno y 160°C, en cuyo caso se dosificó hidrógeno con 100 NI/h. En el producto se encontraron además 0,1 % en peso del reactante junto a 17,3 % en peso de 3-(3'-trifluorometilfenil)-1-propanol en la solución, correspondiente a una conversión >99% y un rendimiento de alcohol de 98%.

## REIVINDICACIONES

1. Método para producir fenilalcan-1-oles de la fórmula I



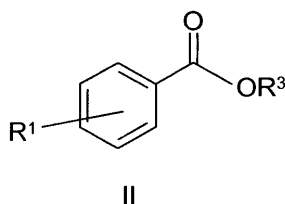
donde

5 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, residuos alquilo ramificados, lineales o cíclicos con 1 a 6 átomos de C, residuos alquilo ramificados, lineales o cíclicos, sustituidos con heteroátomos, con 1 a 6 átomos de C, residuos arilo sustituidos o no sustituidos, residuos arilo sustituidos con heteroátomos, residuos alcoxi no sustituidos así como residuos alcoxi sustituidos con heteroátomos y residuos de halógeno,

10 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, residuos alquilo ramificados, lineales o cíclicos con 1 a 6 átomos de C, residuos arilo sustituidos o no sustituidos,

en cuyo caso

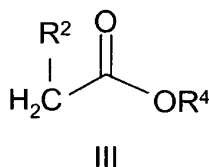
a) primero se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R<sup>3</sup> es un residuo alquilo ramificado, lineal o cíclico con 1 a 6 átomos de C y

15 R<sup>1</sup> tiene el significado dado arriba

Con un compuesto de la fórmula III



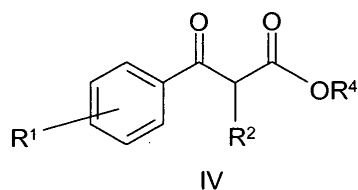
Donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo de residuos alquilo ramificados, lineales o cíclicos con 1 a 6 átomos de C y

R<sup>2</sup> tiene el significado de arriba

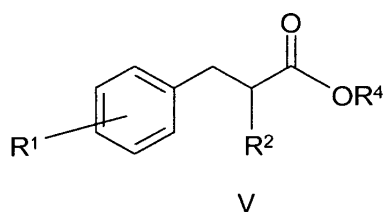
20 en presencia de alcoholatos de metal alcalino o alcalino térreo, y un solvente no polar,

b) y el β-ceto éster de la fórmula IV, obtenido a continuación,





se hidrogena mediante hidrogenación selectiva con paladio como catalizador y en presencia de hidrógeno hacia el éster correspondiente de la fórmula V



- 5 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado de arriba
- c) y a continuación, en el último paso, el éster de la fórmula V se hidrogena mediante adición de hidrógeno y catalizador hacia el fenilalcan-1-ol de la fórmula I.
2. Método según la reivindicación 1, donde el residuo  $R^1$  en el fenilalcan-1-ol de la fórmula I se ubica en la posición 3.
- 10 3. Método según una de las reivindicaciones 1 a 2, donde  $R^1$  se selecciona del grupo de grupos alquilo ramificado o lineales con 1 a 3 átomos de C y grupos alquilo ramificados o lineales, sustituidos con heteroátomos, con 1 a 3 átomos de C.
4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R^2$  corresponde a hidrógeno y  $R^1$  corresponde al grupo trifluorometilo.
- 15 5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde el solvente no polar en la etapa a) es tolueno o xileno o ciclohexano.
6. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde en la etapa b) se hidrogena a una temperatura en el rango de 20 a 150 °C y una presión de 1 a 200 bar.
- 20 7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, donde en la etapa b) se emplea Pd/C como catalizador sobre un material de soporte ácido o en presencia de ácidos o intercambiadores iónicos ácidos.
8. Método según una de las reivindicaciones 1 a 7, donde en la etapa c) se emplea un catalizador de cobre heterogéneo.
9. Método según una de las reivindicaciones 1 a 8, donde en la etapa c) se opera a una presión en el rango de 100 a 350 bar y a una temperatura en el rango de 100 a 350 °C.
- 25 10. Método según una de las reivindicaciones 1 a 9, donde después del paso c) se obtiene el fenilalcan-1-ol de la fórmula I mediante destilación.