

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 685**

51 Int. Cl.:

C07D 307/93 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2010 E 10705657 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2396310**

54 Título: **Procedimiento de producción de (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos**

30 Prioridad:

16.02.2009 JP 2009033159

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.05.2013

73 Titular/es:

**KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, Nihonbashi-Kayabacho, 1-chome Chuo-Ku
Tokyo 103-8210, JP**

72 Inventor/es:

**TANINO, KENJI y
AOKI, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 403 685 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).

DESCRIPCION

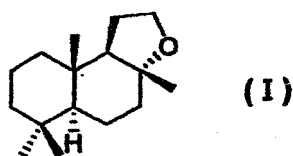
Procedimiento de producción de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidro-nafto[2,1-b]furanos.

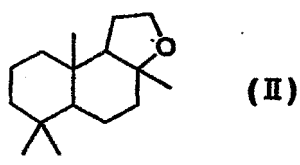
Antecedentes de la invención

Es sabido que el (-)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furano representado por la fórmula general siguiente (I) y los isómeros ópticos de la misma (referidos de manera colectiva en adelante en la presente invención simplemente como "(±)-ambroxano"):



10 son materiales importantes para perfumes tipo ámbar que tienen una excelente propiedad aromatizante y una excelente propiedad de retención del aroma.

15 El (+)-ambroxano contiene una pluralidad de carbonos asimétricos. En consecuencia, existen presentes diastereómeros del (±)-ambroxano. De manera convencional se conoce un procedimiento de producción de una mezcla de diastereómeros del (±)-ambroxano (referidos en adelante en la presente invención simplemente como "(±)-ambroxanos") representados por la fórmula general siguiente (II):



20 en la cual una amida del ácido homofarnesílico o una amida del ácido monociclohofarnesílico se cicla en la presencia de un agente ácido y, a continuación, se hidroliza, y posteriormente el producto hidrolizado obtenido se somete a reacción de reducción y reacción de ciclación (referencia Documento de Patente 1).

Documento de Patente 1: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública (Kokai) No. 2008-56663

Sumario de la invención

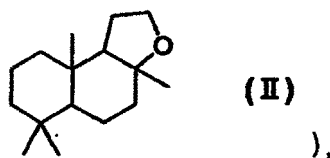
25 El Documento de Patente 1 divulga un procedimiento industrialmente ventajoso de producción de (±)-ambroxanos con bajos costes durante un corto período de tiempo. Sin embargo, el procedimiento tiene el problema de que los (±)-ambroxanos (referidos ocasionalmente en adelante en la presente invención como "(±)-ambroxanos brutos") tienen un olor tipo amina inmediatamente después de la producción de los mismos.

30 En el transcurso del estudio de un procedimiento de eliminación del olor tipo amina, los autores de la presente invención han probado a someter los (±)-ambroxanos brutos a destilación, tratamiento de lavado con un ácido, etc. Como un resultado de ello se ha encontrado que aunque los (±)-ambroxanos inmediatamente después de haber sido así tratados están casi libres del olor, se produce generación del olor tipo amina con el tiempo durante el almacenamiento, y los (±)-ambroxanos experimentan un deterioro continuo en la calidad de su aroma. Por ello, la invención del Documento de Patente 1 tiene aún el problema de deterioro en la calidad del aroma el cual no se soluciona realmente por procedimientos ordinarios. Además, los (±)-ambroxanos resultantes tienden a estar limitados con respecto a sus aplicaciones o cantidades usadas de los mismos., etc.

35 En consecuencia, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de (±)-ambroxanos que tienen menos olor y apenas experimentan deterioro de su aroma incluso durante un almacenamiento a largo plazo, mediante el uso de (±)-ambroxanos brutos obtenidos mediante una amida de ácido homofarnesílico o una amida de ácido monociclohofarnesílico tal como se describe en el Documento de Patente 1.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos a partir de (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos brutos (incluyendo (\pm)-ambroxanos representados por la fórmula general siguiente (II):



5
10
obteniéndose los (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos brutos sometiendo las (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidro-nafto[2,1-b]furan-2(1H)-onas (referidos ocasionalmente en adelante en la presente invención como “(\pm)-esclareoudos”) que se han producido mediante la ciclación de una amida del ácido homofarnesílico o una amida del ácido monociclohomofarnesílico en la presencia de un agente ácido y después la hidrólisis del producto ciclado, a reacción de reducción y después a reacción de ciclación, incluyendo el procedimiento:

(i) una etapa de tratamiento alcalino en la cual los (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos brutos se calientan en la presencia de un alcohol y un hidróxido de metal; y

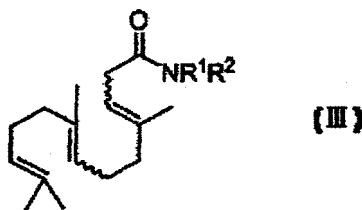
(ii) una etapa de tratamiento de lavado en la cual los (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos brutos se lavan con una solución ácida acuosa.

15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de producción de (\pm)-ambroxanos (II) que tienen menos olor y apenas experimentan deterioro de su aroma incluso durante un almacenamiento a largo plazo.

En el procedimiento de producción de los (\pm)-ambroxanos (II) de acuerdo con la presente invención, se usan los (\pm)-ambroxanos brutos (II) producidos de acuerdo con el procedimiento descrito en el Documento de Patente 1. El procedimiento de producción de los (\pm)-ambroxanos brutos (II) se explica a continuación.

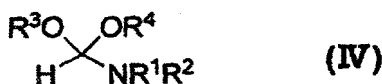
20 (Producción de amida del ácido homofarnesílico (III))

La amida del ácido homofarnesílico usada en la presente invenciones es un compuesto representado por la fórmula general siguiente (III).



25 En la fórmula general (III), R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y las líneas onduladas representan cada una un enlace sencillo carbono-carbono que tiene una estructura cis o trans.

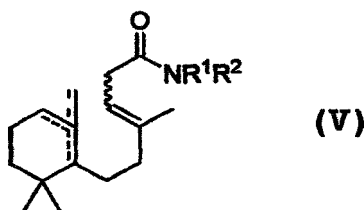
La amida del ácido homofarnesílico (III) puede producirse, por ejemplo, mediante la reacción de (\pm)-nerodilol comercialmente disponible y N,N-dialquilformamida diacetal representado por la fórmula general siguiente (IV).



30 En la fórmula general (IV), R^1 y R^2 son los mismos tal como se han definido en la fórmula general anterior (III), y R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

(Producción de amida del ácido monociclohomofarnesílico (V))

La amida del ácido monociclohomofarnesílico usada en la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general siguiente (V).

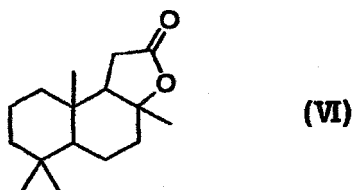


5 En la fórmula general (V), R^1 y R^2 y la línea ondulada son los mismos tal como se han definido en la fórmula general anterior (III); y las líneas de puntos representan que está presente un doble enlace carbono-carbono en cualquiera de las posiciones representadas por las líneas de puntos.

10 La amida del ácido monociclohomofarnesílico (V) puede producirse, por ejemplo, mediante la reacción de dihidroionona con bromuro de vinil magnesio, o mediante la adición de acetileno a la dihidro-ionona y, a continuación, sometiendo el producto de adición resultante a hidrogenación selectiva en la presencia de un catalizador de Lindnar, etc., para obtener (\pm)-monoclonerodilol, seguido de reacción del (\pm)-monoclonerodilol obtenido con N,N-dialquilformamida diacetal representada por la fórmula general anterior (V), de manera similar a la producción anterior de la amida del ácido homofarnesílico.

(Producción de (\pm)-esclareolidos)

15 Los (\pm)-esclareolidos usados en la presente invención son compuestos representados por la fórmula general siguiente (VI).

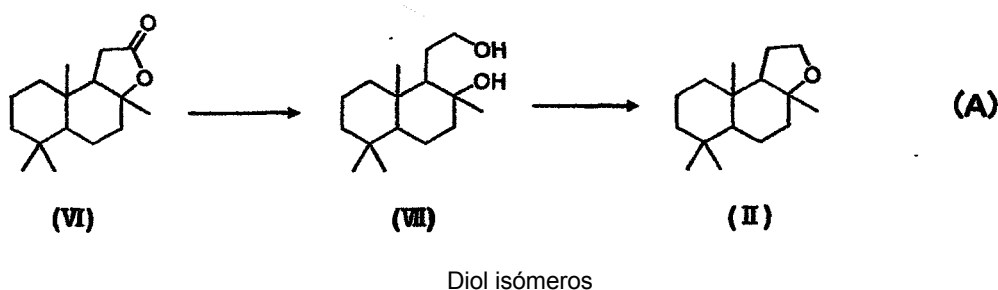


Los (\pm)-esclareolidos (VI) pueden obtenerse mediante la ciclación de la amida del ácido homofarnesílico(III) o la amida del ácido monociclohomofarnesílico (V) en la presencia de un agente ácido y, a continuación, adición de agua a la mezcla de reacción obtenida para someter el producto ciclado a hidrólisis,

20 Los ejemplos del agente ácido usado en la reacción de ciclación incluyen ácido sulfúrico, ácidos de Brønstead que tienen una acidez similar o superior a la del ácido sulfúrico, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fluorosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido tricloroacético, cloruros de metales tales como tetracloruro de estaño y tetracloruros de titanio, y ácido de Lewis tales como complejos de trifluoruro de éter.

25 (Producción de (\pm)-ambroxanos brutos (II))

30 Los (\pm)-ambroxanos (II) pueden producirse mediante la reducción de los (\pm)-esclareolidos anteriores (VI) por procedimientos conocidos tal como se describe en la Patente Alemana DE 3.240.054, Tetrahedron, vol. 43, pág. 1871, (1987), etc., y, a continuación, ciclación del producto reducido. Más específicamente, tal como se muestra en la fórmula de reacción química siguiente (A), los (\pm)-esclareolidos (VI) son reducidos en la coexistencia de un agente de reducción tal como hidruro de aluminio y litio y convertidos en los (\pm)-diol isómeros representados por la fórmula general (VII), y, a continuación, los (\pm)-diol isómeros (VII) son ciclados, por ejemplo, en la coexistencia de un agente de deshidratación tal como oxiclورو de fósforo, obteniéndose, de esta forma, los (\pm)-ambroxanos brutos (II).



Los (\pm)-ambroxanos brutos (II) así obtenidos pueden someterse a procedimientos de separación y purificación ordinarios para compuestos orgánicos tal como destilación y re-cristalización. Sin embargo, tal como se ha descrito anteriormente, incluso cuando se tratan los (\pm)-ambroxanos brutos (II) mediante los procedimientos de separación y purificación ordinarios, el producto purificado resultante tiende aún a generar olor tipo amina y causar deterioro en la calidad del aroma durante un almacenamiento a largo plazo.

De acuerdo con la presente invención, los (\pm)-ambroxanos brutos (II) obtenidos mediante el procedimiento anterior son sometidos a al menos la etapa de tratamiento alcalino (i) y la etapa de tratamiento de lavado (ii) mencionadas más adelante con una solución ácida acuosa (denominada en la presente invención más adelante como la "etapa de tratamiento de lavado ácido (ii)"), produciéndose, de esta forma, los (\pm)-ambroxanos (II) que tienen menos olor y apenas experimentan deterioro de su aroma incluso durante un almacenamiento a largo plazo.

[Etapa de tratamiento alcalino (i)]

En la etapa de tratamiento alcalino (ii), los (\pm)-ambroxanos brutos se calientan en la presencia de un alcohol y un hidróxido de metal.

(Alcohol)

El alcohol usado en la presente invención significa un compuesto orgánico que tiene al menos un grupo hidroxilo en una molécula del mismo y, por tanto, implica aquellos compuestos orgánicos que tienen, además de al menos un grupo hidroxilo, uno o más enlaces éter o enlaces insaturados en una molécula del mismo. Preferiblemente, el alcohol es al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes alifáticos saturados o insaturados, alquilenos glicol monoalquil éteres, polialquilenos glicol monoalquil éteres, glicerina, alquilenos glicoles y polialquilenos glicoles.

Los alcoholes alifáticos saturados o insaturados pueden estar en la forma de o bien un alcohol de cadena recta o un alcohol de cadena ramificada. Si los alcoholes tienen un punto de ebullición inferior a la temperatura a la cual se lleva a cabo la etapa de tratamiento anterior, es posible reducir una cantidad en instalaciones tales como instalaciones a presión. Por ello, los alcoholes alifáticos saturados o insaturados tienen preferiblemente 4 o más átomos de carbono, más preferiblemente 6 o más átomos de carbono, incluso más preferiblemente 10 o más átomos de carbono, además incluso más preferiblemente 15 o más átomos de carbono y además incluso más preferiblemente 20 o más átomos de carbono. Además, desde un punto de vista de facilidad de manipulación, los alcoholes alifáticos saturados o insaturados tienen preferiblemente 50 o menos átomos de carbono, más preferiblemente 30 o menos átomos de carbono e incluso más preferiblemente 26 o menos átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los alcoholes alifáticos saturados o insaturados incluyen butanol, butenol, octanol, octenol, decanol, decenol, tetradecanol, tetradecenol, eicosanol, eicosenol, tetracosanol, tetracocenol, hexacosanol y hexacocenol.

Los ejemplos específicos de los alquilenos monoalquil éteres incluyen etileno glicol monometil éter, etileno glicol monoetil éter y propileno glicol monometil éter. Los ejemplos específicos de los polialquilenos glicol monoalquil éteres incluyen dietileno glicol monometil éter y dietileno glicol monoetil éter. Los ejemplos específicos de los alquilenos glicoles incluyen etileno glicol y propileno glicol. Los ejemplos específicos de los polialquilenos glicoles incluyen dietileno glicol.

El grupo alquilenos contenido en los alquilenos glicol monoalquil éteres o polialquilenos glicol monoalquil éteres anteriores tiene preferiblemente 2 ó 3 átomos de carbono y más preferiblemente 2 átomos de carbono desde el punto de vista de una buena disponibilidad. Igualmente, el grupo alquilo contenido en los alquilenos glicol monoalquil éteres o polialquilenos glicol monoalquil éteres anteriores tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono e incluso más preferiblemente 1 átomo de carbono desde el punto de vista de una buena disponibilidad.

El grupo alquilenos contenido en los alquilenos glicoles o polialquilenos glicoles anteriores tiene preferiblemente 2 ó 3 átomos de carbono y más preferiblemente 2 átomos de carbono desde el punto de vista de una buena disponibilidad.

Entre los alcoholes anteriormente mencionados, desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción del olor, los preferidos son polialquileno glicoles y polialquileno glicol monoalquil éteres, más preferidos son polialquileno glicol monoalquil éteres, e incluso más preferidos son dietileno glicol monometil éter y dietileno glicol monoetil éter.

5 La cantidad del alcohol usado en la etapa de tratamiento alcalino (i) es preferiblemente desde 0,1 hasta 0,3 partes en masa por 1 parte en masa de los (\pm)-ambroxanos brutos (II). La cantidad del alcohol usado es más preferiblemente desde 0,15 partes en masa o más e incluso más preferiblemente 0,2 partes en masa o más por 1 parte en masa de los (\pm)-ambroxanos brutos (II) desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción de olor, y más preferiblemente 1,5 partes en masa o menos, incluso más preferiblemente 1 parte en masa en menos y además incluso más preferiblemente 0,6 partes en masa o menos por 1 parte en peso de los (\pm)-ambroxanos brutos (II) desde el punto de vista de bajos costes de producción.

(Hidróxido de metal)

15 Los ejemplos del hidróxido de metal usado en la etapa de tratamiento alcalino (i) incluyen un hidróxido de metal alcalino y/o un hidróxido de metal alcalinotérreo. Los ejemplos específicos del hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido sódico e hidróxido potásico. Los ejemplos específicos de los hidróxidos del metal alcalinotérreo incluyen hidróxido magnésico e hidróxido cálcico.

Entre estos hidróxidos de metal, desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción de olor, los preferidos son los hidróxidos de metal alcalino, más preferidos son el hidróxido sódico e hidróxido potásico, e incluso más preferido es el hidróxido sódico.

20 La cantidad del hidróxido sódico usado en la etapa de tratamiento alcalino (i) es preferiblemente desde 0,05 hasta 1 parta en masa y más preferiblemente desde 0,1 hasta 1 parte en masa por 1 parte en masa de los (\pm)-ambroxanos brutos (II). Desde los puntos de vista de facilidad de manipulación y bajos costes de producción, la cantidad del hidróxido de metal usado es incluso más preferiblemente desde 0,1 hasta 0,8 partes en masa y además incluso más preferiblemente desde 0,1 hasta 0,5 partes en masa por 1 parte en masa de los (\pm)-ambroxanos brutos (II)).

25 No obstante, la configuración del hidróxido de metal usado no está particularmente limitada. Por ejemplo, el hidróxido de metal puede usarse como tal o en la forma de una solución acuosa. Sin embargo, en el caso en el que el hidróxido de metal se agrega en la forma de una solución acuosa, desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción de olor, se prefiere que la etapa de tratamiento alcalino (i) se lleve a cabo mediante el calentamiento del sistema de reacción a la temperatura mencionada más adelante, después o mientras se elimina el agua procedente del sistema de reacción después de completarse la adición de la solución acuosa de hidróxido de metal al mismo.

30 La temperatura usada en la etapa de tratamiento alcalino (i) es preferiblemente de 100°C o superior. Desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción de olor, la temperatura de tratamiento alcalino es más preferiblemente desde 100 hasta 300°C, incluso más preferiblemente desde 150 hasta 300°C y además incluso más preferiblemente desde 150 hasta 200°C.

35 La etapa de tratamiento alcalino (i) se lleva a cabo preferiblemente mientras se separa por destilación el agua producida desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción de olor.

No obstante, después de completarse la etapa de tratamiento alcalino (i), el producto de reacción resultante puede purificarse de manera apropiada mediante procedimientos de separación y purificación ordinarios para compuestos orgánicos tal como destilación.

[Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii)]

40 En la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii), los (\pm)-ambroxanos brutos (II) se lavan con una solución ácida acuosa. El ácido usado en la solución ácida acuosa no está particularmente limitado, y como el ácido, pueden usarse de manera apropiada ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos incluyen el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bórico y ácido fluorhídrico. Los ejemplos de los ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico y ácido acético, y ácidos sulfónicos tal como ácido p-toluenosulfónico. Entre estos ácidos, desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción de olor, los preferidos son los ácidos inorgánicos y ácidos carboxílicos, más preferidos son el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico y ácido acético, incluso más preferidos son el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico, y además incluso más preferido es el ácido fosfórico.

50 La concentración del ácido en la solución ácida acuosa es preferiblemente desde 1 hasta 50% en masa, más preferiblemente desde 1 hasta 20% en masa, incluso más preferiblemente desde 1 hasta 10% en masa y además incluso más preferiblemente desde 3 hasta 7% en masa desde el punto de vista de una buena propiedad de manipulación.

55 La cantidad de la solución ácida acuosa usada en la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii) es preferiblemente desde 0,001 hasta 0,5 partes en masa, más preferiblemente 0,005 partes en masa o más, incluso más preferiblemente 0,01 partes en masa o más y además incluso más preferiblemente 0,02 partes en masa o más en términos del ácido usado en la misma por 1 parte en masa de los (\pm)-ambroxanos brutos (II) desde el punto de vista de una

alta eficacia de reducción de olor. Igualmente, desde el punto de vista de una buena productividad y bajos costes de producción, la cantidad de la solución ácida acuosa usada es más preferiblemente 0,2 partes en masa o menos, incluso más preferiblemente 0,1 partes en masa o menos y además incluso más preferiblemente 0,05 partes en masa o menor en términos del ácido usado en la misma por 1 parte en masa de los (±)-ambroxanos brutos (II).

- 5 La etapa de tratamiento de lavado ácido (ii) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de desde 20 hasta 90°C desde los puntos de vista de facilidad de manipulación y una alta eficacia de de olor. La temperatura de la etapa de tratamiento de lavado ácido (II) es más preferiblemente de 30°C o superior e incluso más preferiblemente de 40°C o superior, y más preferiblemente de 70°C o inferior e incluso más preferiblemente de 60°C o inferior, desde el punto de vista de acortamiento del tiempo requerido para la separación entre capas. La etapa de tratamiento de lavado ácido (ii) puede llevarse a cabo en la presencia o la ausencia de un disolvente capaz de formar una capa separada del agua tal como hidrocarburos. Desde el punto de vista de una alta eficacia de reducción de olor, la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii) se lleva a cabo preferiblemente en ausencia del disolvente.

- 10 No obstante, después completarse la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii), el producto obtenido puede purificarse de manera apropiada mediante procedimientos de separación y purificación ordinarios para compuestos orgánicos tal como destilación.

- 15 En la presente invención, cualquiera de la etapa de tratamiento alcalino (i) y la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii) puede llevarse a cabo primeramente, y cualquier procedimiento de purificación tal como eliminación del disolvente y de destilación puede llevarse a cabo entre las dos etapas. Desde un punto de vista de eficacia de reducción de olor, una purificación mediante destilación se lleva a cabo preferiblemente antes de cualquiera de la etapa de tratamiento alcalino (i) y la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii). En particular, se logra un muy alto efecto de reducción de olor realizando un procedimiento de purificación tal como eliminación del disolvente y destilación entre la etapa de tratamiento alcalino (i) y la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii), y usando ácido fosfórico en la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii).

Ejemplos

- 25 En los Ejemplos de Producción, Ejemplos y Ejemplos Comparativos siguientes, el término “%” representa “% en masa” salvo que se especifique lo contrario.

(Procedimiento de medición de rendimiento y proporción de recuperación)

- 30 En los Ejemplos, etc. respectivos, el rendimiento se determinó mediante un procedimiento de determinación cuantitativa con patrón interno usando una cromatografía de gas (referida en adelante en la presente invención simplemente como “GC”). Sin embargo, la determinación cuantitativa de (±)-esclarolido (±)-diol isómeros y diastereómeros de (±)-ambroxano se realizó usando las curvas de calibración respectivas de (±)-esclarolido, (±)-diol isómeros y (±)-ambroxano.

- 35 En los Ejemplos, etc., respectivos, la proporción de recuperación indica una proporción de recuperación de (±)-ambroxanos calculada a partir de las masas de los (±)-ambroxanos medidas mediante el procedimiento con patrón interno de GC y después de someterlas a los tratamientos respectivos.

(Condiciones del análisis de GC)

Dispositivo de análisis de GC: Agilent Technology 6850A

Columna: DB-WAX (30 m x 250 µm x 0,25 µm)

Condiciones de calentamiento: Estufa 80°C → 6°C/min → 220°C (retenida durante 32 min) (total 55 min)

- 40 Gas portador: Helio

Caudal: 2,0 ml/min

Temperatura de la entrada de inyección: 200°C

Cantidad inyectada: 1 µm (relación de corte: 100:1)

Detector: Detector de ionización de llama (FID)

- 45 Temperatura del detector: 280°C

Patrón interno: n-tetradecano

(Procedimiento de evaluación de la intensidad de olor)

Los valores de intensidad de olor de los (±)-ambroxanos (II) obtenidos en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos siguientes se determinaron a partir de los resultados de evaluación sensorial efectuados por tres panelistas expertos

(A, B y C). La evaluación sensorial para la intensidad de olor se realizó inmediatamente después de la producción de los (\pm)-ambroxanos (II) y después de conservarlos a 25°C durante 3 semanas, de acuerdo con las valoraciones siguientes.

5: Muy fuertemente sentido

5 4: Fuertemente sentido

3: Sentido

2: Ligeramente sentido

1: No sentido

Ejemplo de Producción 1: Producción de (\pm)-ambroxanos brutos (II)

10 (Síntesis de amida del ácido homofarnesílico (III))

A 663,5 g de xileno se agregaron 736,5 g de (\pm)-nerolidol (3,3 mol; relación de isómero geométrico E/Z: 60/40) y 447,9 g de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (3,6 mol), y la mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 24 horas mientras se separaba por destilación el metanol sub-producido a partir de la misma. Después de la separación por destilación del disolvente, la solución de reacción resultante se sometió a destilación bajo presión reducida para obtener 700 g de una mezcla (amida del ácido homofarnesílico (III)) de cuatro isómeros geométricos de dimetil amida del ácido homofarnesílico (pureza: 97%; rendimiento: 74%). Como un resultado del análisis de la mezcla así obtenida mediante cromatografía líquida, se confirmó que las relaciones de los isómeros geométricos respectivos fueron de 32% para el (3E,7E)-isómero, 27% para el (3Z,7E)-isómero, 22% para el (3E,7Z)-isómero y 19% para el (3Z,7Z)-isómero.

20 (Síntesis de (\pm)-esclareolidos (VI))

Una solución mezclada conteniendo 733,3 g (7,0 kmol) de ácido sulfúrico concentrado y 6,7 kg de diclorometano se enfrió a 0°C, y a la solución mezclada se agregaron gota a gota durante 2 horas una solución de diclorometano al 10% conteniendo 666,7 g de dimetil amida del ácido homofarnesílico (pureza: 97%; 2,3 kmol). La mezcla resultante se mezcló con 3,3 kg de agua y, a continuación, se agitó a 25°C durante 50 horas. Después de la neutralización de una capa acuosa de la solución de la reacción resultante con una solución acuosa de hidróxido sódico, se separó una capa orgánica de la solución de reacción, y la capa acuosa así separada de la capa orgánica se extrajo con 3,3 kg de diclorometano dos veces. Las capas orgánicas así obtenidas se mezclaron conjuntamente, se lavaron con salmuera saturada y, a continuación, se secaron, y posteriormente el disolvente se separó por destilación de las mismas, obteniéndose, de esta forma 600,2 g un sólido de color naranja. Como un resultado del análisis del sólido así obtenido, se confirmó que el sólido de color naranja contenía una mezcla de diastereómeros de (\pm)-esclareolido en una cantidad total de 400,1 g (rendimiento:68%), y la diastereo-selectividad del (\pm)-esclareolido fue del 41%.

(Síntesis de (\pm)-diol isómeros (VII))

Dentro de 2,6 kg de éter dietílico anhidro se suspendieron 73,3 g (1,9 mol) de hidruro de aluminio y litio, y la suspensión resultante se enfrió a 0°C. A continuación, se agregó gota a gota durante 15 minutos a la suspensión una solución preparada disolviendo 523,8 g de un sólido conteniendo 238,3 g (0,9 mol) de la mezcla de diastereómeros de (\pm)-esclareolido en 2,6 kg de éter dietílico anhidro. Después de completar la adición por goteo, la mezcla resultante se agitó además bajo reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento de la solución de reacción obtenida a temperatura ambiente, se agregó a la misma 3,9 kg de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, y la capa acuosa separada de la solución se extrajo con 2,6 kg de éter dietílico dos veces. Las capas orgánicas así obtenidas se mezclaron conjuntamente, se lavaron con una solución acuosa de cloruro amónico saturada y, a continuación, se secaron, y posteriormente el disolvente se separó por destilación de las mismas, obteniéndose, de esta forma, 550,5 g de un semi-sólido de color amarillo claro. Como un resultado del análisis del semi-sólido así obtenido, se confirmó que el semi-sólido contenía la mezcla de diastereómeros de (\pm)-diol isómeros en una cantidad total de 233,1 g (rendimiento: 96%).

45 (Síntesis de (\pm)-ambroxanos brutos (II))

Una solución preparada disolviendo 510,0 g del semi-sólido conteniendo 210,0 g (0,8 mol) de la mezcla de diastereómeros de (\pm)-diol isómeros en 6,0 kg de piridina anhidra, se enfrió a 0°C, y a la misma se agregaron gota a gota durante 5 minutos 156,0 g (1,0 mol) de oxocloruro de fósforo, y la mezcla resultante se agitó durante otras 2 horas adicionales. De manera sucesiva, se agregaron gota a gota a la solución resultante a 0°C 3,0 kg de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, y la capa acuosa separada de la solución se extrajo con 3,0 kg de éter dietílico dos veces. Las capas orgánicas así obtenidas se mezclaron conjuntamente, se lavaron con una solución acuosa de cloruro amónico saturada y, a continuación, se secaron, y posteriormente el disolvente se separó por destilación de las mismas, obteniéndose, de esta forma, 450,0 g de (\pm)-ambroxanos brutos (II) en la forma de una sustancia aceitosa. Como un resultado del análisis de la sustancia aceitosa así obtenida, se confirmó que los (\pm)-ambroxanos

brutos así obtenidos contenían los (±)-ambroxanos (II) en una cantidad total de 132,0 g (rendimiento: 68%), y la diastereo-pureza de los (±)-ambroxanos fue del 44%.

Ejemplo 1

(Etapa de tratamiento alcalino (i))

5 A 300,0 g de los (±)-ambroxanos brutos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 (contenido de (±)-ambroxanos (II): 88,0 g) se agregaron 42,2 g de hidróxido sódico sólido y 84,9 g de dietileno glicol monometil éter, y la mezcla resultante se agitó a 170°C durante 10 horas mientras se separaba por destilación el agua producida. La solución de reacción obtenida se mezcló con 147,5 g de agua a 70°C, se agitó y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma, obteniéndose, de esta forma, 256,9 g de una mezcla que contenía 87,6 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,5%).

(Purificación mediante destilación)

15 Después de completarse la etapa de tratamiento alcalino (i), la mezcla resultante se sometió adicionalmente a destilación bajo presión reducida (0,66 kPa) mientras se mantenía en el interior de un recipiente de reacción a una temperatura de 152 a 224°C, obteniéndose 97,0 g de una mezcla que contenía 87,4 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación mediante destilación: 99,8%).

(Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii))

20 De manera sucesiva, se mezclaron 90,0 g de la mezcla así obtenida conteniendo 81,0 g de los (±)-ambroxanos (ii) con 45,0 g de una solución acuosa de ácido fosfórico al 5%, se agitó a 50°C durante 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma. El mismo procedimiento se repitió dos veces, obteniéndose, de esta forma, 89,1 g de una mezcla que contenía 80,3 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,1%).

Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

Ejemplos 2 a 5

25 Se repitieron los mismos ensayos y procedimientos de evaluación que en el Ejemplo 1, excepto por el cambio del alcohol usado en la etapa de tratamiento alcalino (i) y la solución ácida acuosa usada en la etapa de tratamiento de lavado ácido (ii) tal como se muestra en la Tabla 1.

Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la evaluación del aroma de las mezclas obtenidas se muestran en la Tabla 3.

30 Ejemplo 6

(Etapa de tratamiento alcalino (i))

35 A 150,0 g de los (±)-ambroxanos brutos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 (contenido de (±)-ambroxanos (II): 44,0 g) se agregaron 21,1 g de hidróxido sódico sólido y 42,5 g de dietileno glicol monometil éter, y la mezcla resultante se agitó a 170°C durante 10 horas mientras se separaba por destilación el agua producida. La solución de reacción obtenida se mezcló con 73,8 g de agua a 70°C, se agitó y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma, obteniéndose, de esta forma, 128,5 g de una mezcla que contenía 43,8 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,5%).

(Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii))

40 De manera sucesiva, se mezclaron 100,0 g de la mezcla así obtenida conteniendo 34,1 g de los (±)-ambroxanos (ii) con 50,0 g de una solución acuosa de ácido fosfórico al 5%, se agitó a 50°C durante 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma. El mismo procedimiento se repitió dos veces, obteniéndose, de esta forma, 99,0 g de una mezcla que contenía 33,8 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,1%).

45 Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo 7

(Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii))

50 A 250,0 g de los (±)-ambroxanos brutos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 (contenido de (±)-ambroxanos (II): 73,3 g) se agregaron 125,0 g de una solución acuosa de ácido fosfórico al 5%. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma. El mismo

procedimiento se repitió dos veces, obteniéndose, de esta forma, 247,8 g de una mezcla que contenía 72,7 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,1%).

(Purificación mediante destilación)

5 La mezcla resultante se sometió adicionalmente a destilación bajo presión reducida (0,66 kPa) mientras se mantenía en el interior de un recipiente de reacción a una temperatura de 152 a 224°C, obteniéndose 102,9 g de una mezcla que contenía 72,5 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación mediante destilación: 99,8%).

(Etapa de tratamiento alcalino (i))

10 De manera sucesiva, se mezclaron 50,0 g de la mezcla así obtenida conteniendo 35,3 g de los (±)-ambroxanos (ii) con 7,1 g de hidróxido sódico sólido y 14,2 g de dietileno glicol monometil éter, y la mezcla resultante se agitó a 170°C durante 10 horas mientras se separaba por destilación el agua producida. La solución de reacción obtenida se mezcló con 90,0 g de agua a 70°C, se agitó y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma, obteniéndose, de esta forma, 38,9 g de una mezcla que contenía 35,1 g de los (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,5%).

15 Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo 8

(Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii))

20 A 250,0 g de los (±)-ambroxanos brutos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 (contenido de (±)-ambroxanos (II): 73,3 g) se agregaron 125,0 g de una solución acuosa de ácido fosfórico al 5%. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma. El mismo procedimiento se repitió dos veces, obteniéndose, de esta forma, 247,8 g de una mezcla que contenía 72,7 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,1%).

(Etapa de tratamiento alcalino (i))

25 De manera sucesiva, se mezclaron 200,0 g de la mezcla así obtenida conteniendo 58,7 g de los (±)-ambroxanos (ii) con 28,1 g de hidróxido sódico sólido y 56,6 g de dietileno glicol monometil éter, y la mezcla resultante se agitó a 170°C durante 10 horas mientras se separaba por destilación el agua producida. La solución de reacción obtenida se mezcló con 98,3 g de agua a 70°C, se agitó y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma, obteniéndose, de esta forma, 171,1 g de una mezcla que contenía 58,4 g de los (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,5%).

30 Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

TABLA 1-1

Ej.	Etapas			
	Orden de las etapas	Etapa de tratamiento alcalino (i)		
		Hidróxido de metal	Alcohol	Proporción de recuperación (%)
1	(i) → purificación mediante destilación → (ii)	NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5
2		NaOH	2-Decil tetradecanol	99,5
3		NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5
4		NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5
5		NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5
6	(i) → (ii)	NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5

TABLA 1-1 (Cont.)

Ej.	Etapas			
	Orden de las etapas	Etapa de tratamiento alcalino (i)		
		Hidróxido de metal	Alcohol	Proporción de recuperación (%)
7	(ii) → purificación mediante destilación → (i)	NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5
8	(ii) → (i)	NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5

TABLA 1-2

Ej.	Etapas		
	Purificación mediante destilación	Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii)	
	Proporción de recuperación (%)	Acido (solución acuosa)	Proporción de recuperación (%)
1	99,8	Acido fosfórico al 5%	99,1
2	99,8	Acido fosfórico al 5%	99,1
3	99,8	Acido clorhídrico al 5%	99,2
4	99,8	Acido sulfúrico al 5%	99,0
5	99,8	Acido acético al 5%	99,1
6	-	Acido fosfórico al 5%	99,1
7	99,8	Acido fosfórico al 5%	99,1
8	-	Acido fosfórico al 5%	99,1

5 Ejemplo Comparativo 1

Los mismos (±)-ambroxanos brutos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 fueron evaluados para determinar el aroma. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo Comparativo 2

(Purificación mediante destilación)

- 10 Cien (100,0) gramos de los (±)-ambroxanos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 (contenido de (±)-ambroxanos brutos (II): 29,3 g), se sometieron a destilación bajo presión reducida (0,66 kPa) mientras se mantenían en el interior de un recipiente de reacción a una temperatura de 152 a 224°C, obteniéndose 41,5 g de una mezcla que contenía 29,3 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación mediante destilación: 99,8%).

- 15 Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 2. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo Comparativo 3

Se repitieron los mismos procedimientos de ensayo y evaluación que en el Ejemplo 1, excepto que se usó tetraetileno glicol dimetil éter (éter) en lugar del dietileno glicol monometil éter (alcohol) usado en la etapa de tratamiento alcalino (i).

- 20 Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 2. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo Comparativo 4

(Etapa de tratamiento alcalino (i))

5 A 150,0 g de los (±)-ambroxanos brutos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 (contenido de (±)-ambroxanos (II): 44,0 g) se agregaron 21,1 g de hidróxido sódico sólido y 42,5 g de dietileno glicol monometil éter, y la mezcla resultante se agitó a 170°C durante 10 horas mientras se separaba por destilación el agua producida. La solución de reacción obtenida se mezcló con 73,8 g de agua a 70°C, se agitó y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma, obteniéndose, de esta forma, 128,5 g de una mezcla que contenía 43,8 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,5%).

10 Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 2. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo Comparativo 5

(Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii))

15 A 50,0 g de los (±)-ambroxanos brutos (II) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 (contenido de (±)-ambroxanos (II): 14,7 g) se agregaron 25,0 g de una solución acuosa de ácido fosfórico al 5%. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar para separar una capa acuosa de la misma. El mismo procedimiento se repitió de manera continua dos veces, obteniéndose, de esta forma, 49,0 g de una mezcla que contenía 14,5 g de (±)-ambroxanos (II) (proporción de recuperación: 99,1%).

20 Las condiciones de producción, proporciones de recuperación, etc., se muestran en la Tabla 2. Los resultados de la evaluación del aroma de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla 3.

TABLA 2-1

Ej. Comp.	Etapas			
	Orden de las etapas	Etapa de tratamiento alcalino (i)		
		Hidróxido de metal	Substancia co-existente	Proporción de recuperación (%)
1	-	-	-	-
2	Únicamente purificación mediante destilación	-	-	-
3	(i) → purificación mediante destilación → (ii)	NaOH	Dietileno glicol dimetil éter	99,4
4	Únicamente (i)	NaOH	Dietileno glicol monometil éter	99,5
5	Únicamente (i)	-	-	-

TABLA 2-1

Ej. Comp.	Etapas		
	Purificación mediante destilación	Etapa de tratamiento de lavado ácido (ii)	
	Proporción de recuperación (%)	Acido (solución acuosa)	Proporción de recuperación (%)
1	-	-	-
2	99,8	-	-
3	99,8	Acido fosfórico al 5%	99,1
4	-	-	-
5	-	Acido fosfórico al 5%	99,1

TABLA 3

		Resultados de la evaluación sensorial							
		Resultados sensoriales inmediatamente después producción				Evaluación después de conservación a 25°C durante 3 semanas			
			A	B	C	Promedio	A	B	C
Ej.	1	1	1	1	1,0	1	1	1	1,0
	2	1	1	1	1,0	1	1	1	1,0
	3	1	2	1	1,3	2	2	2	2,0
	4	2	2	1	1,7	2	2	2	2,0
	5	2	2	2	2,0	2	3	2	2,3
	6	1	1	2	1,3	2	2	2	2,0
	7	1	1	1	1,0	1	1	1	1,0
	8	1	1	2	1,3	2	2	2	2,0
Ej. Comp.	1	4	4	4	4,0	5	5	5	5,0
	2	4	4	4	4,0	5	5	5	5,0
	3	2	3	2	2,3	4	4	4	4,0
	4	4	4	4	4,0	4	4	5	4,3
	5	2	3	3	2,7	4	4	4	4,0

5 A partir de la Tabla 3, se confirmó que en cualquiera de los resultados de la evaluación inmediatamente después de la producción de los (\pm)-ambroxanos (II) y después de la conservación de los (\pm)-ambroxanos (II) durante 3 semanas producidos en los Ejemplos 1 a 8 tenían un olor tipo amina considerablemente reducido en comparación con los producidos en los Ejemplos Comparativos 1 a 5, en particular, que los (\pm)-ambroxanos (II) producidos en los Ejemplos 1, 2 y 7 no tenían olor tipo amina tanto inmediatamente después de la producción de los (\pm)-ambroxanos (II) como después de la conservación de los (\pm)-ambroxanos (II) durante 3 semanas.

10 En consecuencia, de acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, cuando los (\pm)-ambroxanos brutos producidos mediante una amida del ácido homofarnesílico o una amida del ácido monociclo-homofarnesílico son sometidos al tratamiento alcalino y al tratamiento de lavado ácido, es posible producir (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos ((\pm)-ambroxanos (II)), los cuales tienen un menor olor tipo amina y apenas experimentan deterioro del aroma durante el almacenamiento.

Aplicabilidad industrial

15 Los (\pm)-3a,6,6,9a-tetrametilo decahidronafto[2,1-b]furanos obtenidos de acuerdo con la presente invención tienen un menor olor tipo amina y apenas experimentan deterioro del aroma durante el almacenamiento y, en consecuencia, son útiles como una materia prima para perfumes tipo ámbar que tiene una excelente propiedad aromatizante y una excelente propiedad de retención del aroma.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un procedimiento de producción de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos a partir de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos brutos obtenidos sometiendo (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furan-2(1H)-onas que se han producido mediante la ciclación de una amida del ácido homofarnesílico o una amida del ácido monociclohomofarnesílico en presencia de un agente ácido y después la hidrólisis del producto ciclado, a reacción de reducción y después a reacción de ciclación, comprendiendo dicho procedimiento:
- (i) una etapa de tratamiento alcalino en la cual los (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos brutos se calientan en la presencia de un alcohol y un hidróxido de metal; y
- 10 (ii) una etapa de tratamiento de lavado en la cual los (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos brutos se lavan con una solución ácida acuosa.
- 2.** El procedimiento de producción de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de tratamiento alcalino (i) se lleva a cabo a una temperatura de 100 a 300°C.
- 3.** El procedimiento de producción de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el alcohol usado en la etapa de tratamiento alcalino (i) es al menos un alcohol seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes alifáticos saturados o insaturados, alquileo glicol monoalquil éteres, polialquileo glicol monoalquil éteres, glicerina, alquileo glicoles y polialquileo glicoles.
- 15 **4.** El procedimiento de producción de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el hidruro de metal usado en la etapa de tratamiento alcalino (i) es un hidróxido de metal alcalino y/o un hidróxido de metal alcalinotérreo.
- 20 **5.** El procedimiento de producción de (±)-3a,6,6,9a-tetrametil dodecahidronafto[2,1-b]furanos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido contenido en la solución ácida acuosa usada en la etapa de tratamiento de lavado (ii) es ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico o ácido acético.