

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 217**

51 Int. Cl.:

C07C 29/56 (2006.01)

C07C 33/20 (2006.01)

C07C 45/29 (2006.01)

C07C 47/228 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2010 E 10768923 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2490993**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de fenilalcanoles m-sustituídos mediante isomerización**

30 Prioridad:

23.10.2009 EP 09173907

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

20.08.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LANVER, ANDREAS;
EBEL, KLAUS;
BECK, KARL;
PELZER, RALF;
BOTZEM, JÖRG y
GRIESBACH, ULRICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 487 217 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 preparación de fenilalcanoles m-sustituídos mediante isomerización

Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de fenilalcanoles m-sustituídos mediante isomerización de fenilalcanoles p-sustituídos. Los fenilalcanoles m-sustituídos así como los fenilalcanoles m-sustituídos producidos a partir de los mismos, por ejemplo derivados de la sustancia aromática 3-fenil-1-propanol, son de interés como productos químicos aromáticos.

Para la preparación de fenilalcanoles m-sustituídos se conocen distintas síntesis. En el documento WO 2008/053148 se describe una síntesis de 3 etapas para la preparación de 3-(3-terc-butil-fenil)propanal a partir de 1-terc-butil-3-etilbenceno. A este respecto se broma en primer lugar el compuesto de partida para dar 1-terc-butil-3-(1-bromoetil)benceno y a continuación se elimina para dar el estireno sustituido de manera correspondiente. Mediante hidroformilación se obtiene a continuación el 3-(3-terc-butilfenil)propanal. Para un proceso a escala industrial esta síntesis debido a sus bajos rendimientos resulta poco adecuada.

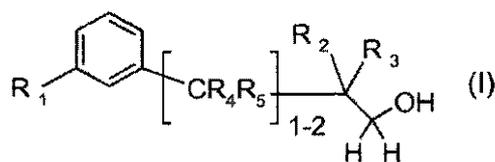
La preparación de 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanal y 2-metil-3-(3-isobutilfenil)propanal la logró Ishii y col. (J. Org. Chem. 2005, 70, 5471-5474) mediante acoplamiento oxidativo catalizado por paladio de terc-butilbenceno o isopropilbenceno con metacroleína seguido de una hidrogenación catalizada por paladio. En la etapa de acoplamiento se utiliza un sistema de catalizador que se compone de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40} \times 26 \text{H}_2\text{O}$. Se necesita una elevada cantidad de catalizador de aproximadamente el 7 % en moles. En el caso de un rendimiento de aproximadamente el 65 % la relación m/p asciende a 56/44 (para 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanal) o a 51/40 (para 2-metil-3-(3-isobutilfenil)propanal). También este procedimiento resulta poco adecuado para un proceso a escala industrial dado que la cantidad del catalizador utilizado caro es elevada y la selectividad para dar los isómeros m es baja.

En el documento EP 0 045 571 se describe la alquilación de Friedel-Crafts de 2-metil-3-fenilpropanol para dar 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol y 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol. Como reactivos de alquilación se utilizan isobutileno, diisobutileno y cloruro de terc-butilo. Como catalizadores se utilizan cloruro de hierro y ácido fosfórico o como disolvente cloruro de metileno o ácido fosfórico. En función de las condiciones de reacción y del catalizador se obtienen relaciones m/p de 1/13 a 1/5. Los rendimientos totales (isómero m e isómero p) ascienden hasta el 52 %.

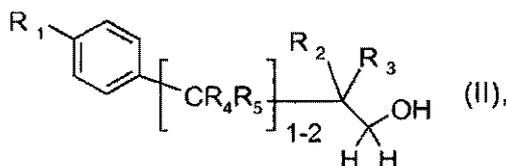
En el documento DE 29 52 719 se describe así mismo la alquilación de Friedel-Crafts catalizada por cloruro de hierro de 2-metil-3-fenilpropanol. En el caso de ciclohexano o dicloroetano como disolvente se obtuvo un rendimiento del 84-86 % de 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol. La formación del compuesto m-isomérico, (2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol), no se detectó. Una desventaja de las alquilaciones de Friedel-Crafts descritas es la pequeña cantidad del compuesto m-isomérico formado (la relación m : p es como máximo 1 : 5).

Por el contrario el procedimiento de acuerdo con la invención permite que se preparen de la manera más sencilla los fenilalcanoles m-sustituídos que sirven como etapa previa para los fenilalcanoles sustituidos de manera correspondiente muy interesantes, de manera económica y con un buen rendimiento.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de fenilalcanoles sustituidos en posición m, que pueden obtenerse mediante isomerización de fenilalcanoles sustituidos en posición p. La isomerización se realiza sobre catalizadores de Friedel-Crafts determinados. Es objeto de la invención por lo tanto un procedimiento para la preparación de fenilalcanoles m-sustituídos de fórmula (I)



en la que R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo, que se caracteriza porque se isomeriza un fenilalcohol p-sustituído de fórmula (II)

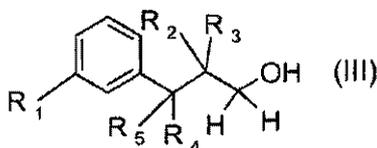


en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indicados en la fórmula (I), en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar un fenilalcohol m-sustituído de fórmula (I).

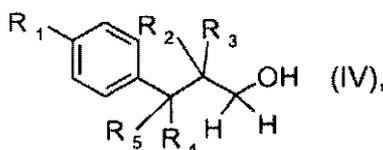
Se descubrió sorprendentemente que con la reacción de isomerización de fenilalcoholes p-sustituídos para dar fenilalcoholes m-sustituídos en determinadas condiciones pueden obtenerse relaciones de isómeros m/p de > 1/1.

Como restos alquilo R₁ se tienen en cuenta por ejemplo: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo. Restos alquilo preferidos R₁ son: etilo, isopropilo, isobutilo y terc-butilo.

- 5 Se prefiere un procedimiento para la preparación de fenilpropanoles m-sustituídos de fórmula (III)

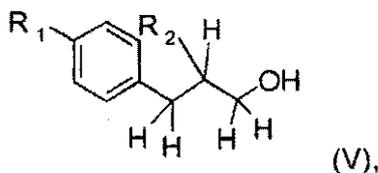


en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la fórmula (I), que se caracteriza porque se isomeriza un fenilpropanol p-sustituído de fórmula (IV)



- 10 en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la fórmula (I), en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar un fenilalcohol m-sustituído de fórmula (II). Preferiblemente R₁ significa etilo, isopropilo, isobutilo o terc-butilo.

Se prefiere especialmente un procedimiento que se caracteriza porque se parte de un fenilpropanol p-sustituído de fórmula (V)



- 15 en la que R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la fórmula (I). Preferiblemente R₁ significa etilo, isopropilo, isobutilo o terc-butilo.

- 20 Un procedimiento muy especialmente preferido se caracteriza porque como compuesto de partida se isomeriza 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, en particular en presencia de tricloruro de aluminio (AlCl₃), para dar 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol.

- 25 Así mismo un procedimiento especialmente preferido se caracteriza porque como compuesto de partida se utiliza 2-metil-3-(4-iso-butilfenil)propanol, 3-(4-terc-butil-fenil)propanol, 2-metil-3-(4-isopropilfenil)propanol, 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanol o 3-(4-isopropilfenil)butanol y la isomerización se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar los compuestos 2-metil-3-(3-isobutilfenil)propanol, 3-(3-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(3-isopropil-fenil)propanol, 3-(3-etilfenil)-2,2-dimetilpropanol o 3-(3-isopropilfenil)butanol.

- 30 Como catalizadores pueden utilizarse catalizadores de Friedel-Crafts típicos. Como ejemplos se mencionan AlCl₃, AlBr₃, TiCl₄, ZrCl₄, VCl₃, ZnCl₂, FeBr₃ y FeCl₃. Preferiblemente se usan los catalizadores de Friedel-Crafts AlCl₃ o AlBr₃. En general se utilizan cantidades de catalizador del 1 al 200 % en moles con respecto a la cantidad de moles del compuesto de fenilalcohol p-sustituído utilizado. Se prefieren cantidades de catalizador del 33 % al 110 % en moles con respecto a la cantidad de moles del compuesto de fenilalcohol p-sustituído utilizado.

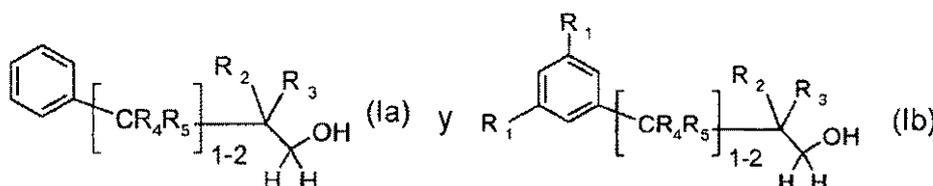
La isomerización se realiza a temperaturas entre 0 °C y 100 °C. Se prefieren especialmente temperaturas entre 10 °C y 50 °C. Los tiempos de reacción ascienden a de 30 minutos a 24 horas. Se prefieren especialmente tiempos de reacción entre 1 hora y 6 horas.

- 35 La reacción puede llevarse a cabo sin disolvente o en un disolvente. Disolventes adecuados son: ciclohexano, tolueno, p-terc-butiltolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno. Se prefieren especialmente diclorometano y clorobenceno.

Sustancias de partida preferidas para la isomerización son los siguientes sustratos: 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(4-iso-butilfenil)propanol, 3-(4-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(4-isopropilfenil)propanol, 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanol, 3-(4-isopropilfenil)butanol. A partir de estos resultan los siguientes isómeros m como productos principales (con un rendimiento de > 25 %, con una relación de isómeros m/p > 1/1) de la reacción: 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(3-iso-butilfenil)propanol, 3-(3-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(3-isopropilfenil)propanol y 3-(3-etilfenil)-2,2-dimetilpropanol, 3-(3-isopropilfenil)butanol. Se prefiere especialmente el sustrato 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol.

La reacción se lleva a cabo por regla general incorporando el catalizador en el fenilalcanol disuelto en el disolvente. El procesamiento se realiza mediante tratamiento con agua preferiblemente en presencia de álcali, de modo que se ajuste un valor de pH alcalino, de manera muy especialmente preferida en presencia de hidróxidos alcalinos tal como por ejemplo hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio así como mediante destilación del disolvente. La purificación del producto bruto y el aislamiento de los fenilalcanoles m-sustituídos se realizan por regla general mediante destilación.

Los fenilalcanoles mono- y tri-sustituídos en compuestos aromáticos que se generan en la reacción, de fórmulas



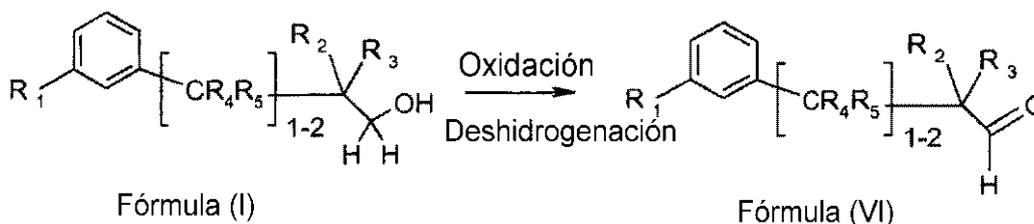
en las que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la fórmula (I), son productos secundarios que pueden añadirse de nuevo a la reacción de isomerización. Mediante la recirculación de estos productos a la masa de reacción se ajusta de nuevo una vez más el equilibrio entre el componente p-sustituído y el componente m-sustituído y los fenilalcanoles mono y tri-sustituídos, mediante lo cual se obtiene un mayor porcentaje de producto m-sustituído deseado, dado que este se retira de la masa de reacción antes de cada recirculación (después del procesamiento y la destilación).

Los alcoholes preparados de acuerdo con la invención de fórmula (I), pueden convertirse, basándose en métodos de deshidrogenación o métodos de oxidación en sí conocidos, en los aldehídos correspondientes (véase, por ejemplo: Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", volumen 7/1, pág. 160 y siguientes, pág. 171 y siguiente). Compuestos especialmente interesantes de esta clase de sustancias son 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(3-iso-butilfenil)propanol, 3-(3-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(3-isopropilfenil)propanol, 3-(3-etilfenil)-2,2-dimetilpropanol y 3-(3-isopropilfenil)butanol.

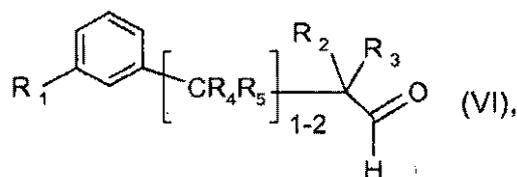
Tal como se describe en el documento EP-A-0 045 571 pueden convertirse fenilpropanoles mediante oxidación o deshidrogenación en los fenilpropanales correspondientes. Esta transformación se logra por ejemplo mediante deshidrogenación en fase líquida catalizada por cromito de cobre.

Productos de partida preferidos de esta reacción para dar el aldehído son 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(3-iso-butilfenil)propanol, 3-(3-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(3-isopropilfenil)propanol, 3-(3-etilfenil)-2,2-dimetilpropanol, 3-(3-isopropilfenil)butanol. A partir de estos resultan los siguientes aldehídos: 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanal, 2-metil-3-(3-iso-butilfenil)propanal, 3-(3-terc-butilfenil)propanal, 2-metil-3-(3-isopropilfenil)propanal, 3-(3-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal, 3-(3-isopropilfenil)butanal.

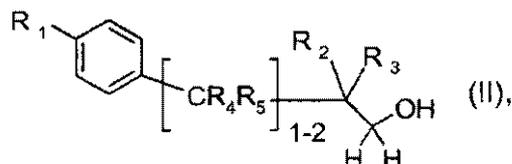
Un objeto adicional de la invención es por lo tanto la preparación de los productos de valor de fórmula (VI), que pueden obtenerse a partir de los fenilalcanoles m-sustituídos de fórmula (I) mediante oxidación o deshidrogenación, que se conocen como sustancias aromáticas y compuestos químicos aromáticos,



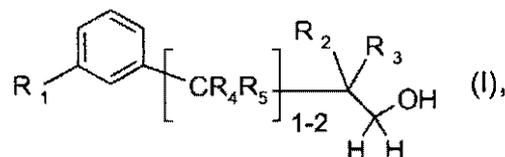
en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la fórmula (I). El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de sustancias aromáticas de fórmula (VI)



en la que R_1 es alquilo C_1 - C_5 y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo, se caracteriza porque se isomeriza un fenilalcanol p-sustituido de fórmula (II)

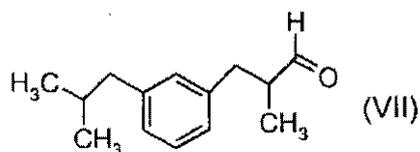


- 5 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indicados en la fórmula (I), en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar un fenilalcanol m-sustituido de fórmula (I)



- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indicados en la fórmula (I), y a continuación se convierte el fenilalcanol m-sustituido obtenido de fórmula (I) mediante oxidación o deshidrogenación en el fenilalcanol m-sustituido de fórmula (VI).

Los aldehídos de fórmula (VI) obtenidos de acuerdo con el procedimiento se conocen en parte y son en parte sustancias aromáticas y de aroma nuevas. Una sustancia aromática y de aroma nueva corresponde a la fórmula (VII).



- 15 Así mismo se descubrió sorprendentemente que mediante la combinación de uno o varios de los aldehídos de fórmula (VI) obtenidos de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención junto con otros productos químicos aromáticos pueden producirse formulaciones toxicológicamente ventajosas.

La invención se ilustra más detalladamente mediante los siguientes ejemplos. En los ejemplos se entienden todos los datos en % como % en moles.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

- 25 Se disponen previamente 327 g (1,50 moles) de 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol en 500 g de diclorometano. En el plazo de 4 horas se añadieron 220 g (1,65 moles) de $AlCl_3$ en porciones a temperatura ambiente. Se agitó durante 60 minutos más a temperatura ambiente. Para el tratamiento se añadió la mezcla de reacción lentamente en 1050 g de agua helada. Se calentó hasta temperatura ambiente y se añadieron 670 g de hidróxido de sodio al 50 %. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml). El disolvente se separó por destilación y el producto bruto se destiló de manera fraccionada a 0,1 kPa (1 mbar). Se obtuvieron 104 g de 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol (33 %), 81 g de 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol (26 %). Como productos secundarios se obtuvieron 2-metil-3-fenilpropanol y 3-(3,5-di-terc-butil-fenil)-2-metil-propanol (juntos aproximadamente el 35 %).

30

Ejemplo 2

5 Se mezclaron 2,1 g de una mezcla que se componía de 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol (30 %), 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol (48 %) y 3-(3,5-di-terc-butilfenil)-2-metil-propanol (18 %) con 2,1 g de 2-metil-3-fenilpropanol y 6,3 g de diclorometano. Se añadieron 2,9 g de AlCl_3 en porciones a temperatura ambiente. Después de haber agitado durante 7 horas a temperatura ambiente, se trató con agua e hidróxido de sodio y se eliminó el disolvente. Se obtuvo una mezcla con la siguiente composición: 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol (34 %); 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol (21 %); 3-(3,5-di-terc-butilfenil)-2-metil-propanol (5 %); 2-metil-3-fenilpropanol (37 %).

Ejemplo 3

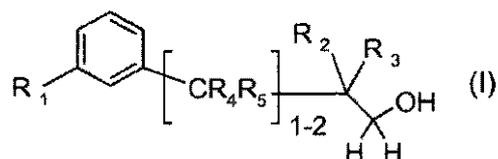
10 Se mezclaron 2,1 g de una mezcla que se componía de 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol (30 %), 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol (48 %) y 3-(3,5-di-terc-butilfenil)-2-metil-propanol (18 %) con 2,1 g de 2-metil-3-fenilpropanol y 6,5 g de 4-terc-butiltolueno. Se añadieron 2,9 g de AlCl_3 en porciones a temperatura ambiente. Después de haber agitado durante 7 horas a temperatura ambiente, se trató con agua e hidróxido de sodio y se eliminó el disolvente. Se obtuvo una mezcla con la siguiente composición: 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol (38 %); 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol (23 %); 3-(3,5-di-terc-butilfenil)-2-metil-propanol (17 %); 2-metil-3-fenilpropanol (12 %).

Ejemplo 4

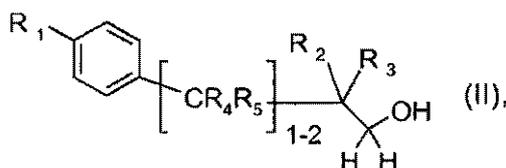
15 Se mezclaron 2,1 g de una mezcla que se componía de 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol (30 %), 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol (48 %) y 3-(3,5-di-terc-butilfenil)-2-metil-propanol (18 %) con 2,1 g de 2-metil-3-fenilpropanol. Se añadieron 2,9 g de AlCl_3 en porciones a temperatura ambiente. Después de haber agitado durante 7 horas a temperatura ambiente, se trató con agua e hidróxido de sodio. Se obtuvo una mezcla con la siguiente composición:
20 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol (31 %); 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol (17 %); 3-(3,5-di-terc-butilfenil)-2-metil-propanol (5 %); 2-metil-3-fenilpropanol (32 %).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de fenilalcoholes m-sustituídos de fórmula (I)

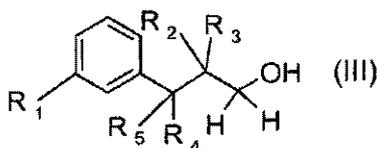


5 en la que R₁ es alquilo C₁-C₅ y R₂, R₃, R₄ y R₅ significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo, **caracterizado porque** se isomeriza un fenilalcohol p-sustituído de fórmula (II)

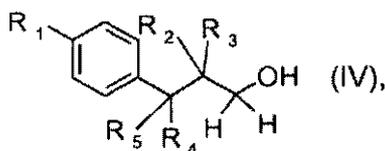


en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la fórmula (I), en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar un fenilalcohol m-sustituído de fórmula (I).

10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de fenilpropanoles m-sustituídos de fórmula (III)

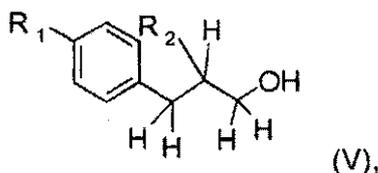


en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, **caracterizado porque** se isomeriza un fenilpropanol p-sustituído de fórmula (IV)



15 en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar un fenilalcohol m-sustituído de fórmula (III).

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** se parte de un fenilpropanol p-sustituído de fórmula (V)



20 en la que R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se parte de un fenilpropanol p-sustituído en el que R₁ es etilo, isopropilo, isobutilo y terc-butilo.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** como catalizador de Friedel-Crafts se usa AlCl₃, AlBr₃, TiCl₄, ZrCl₄, VCl₃, ZnCl₂, FeBr₃, FeCl₃.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** como catalizador de Friedel-Crafts se usa $AlCl_3$ o $AlBr_3$.

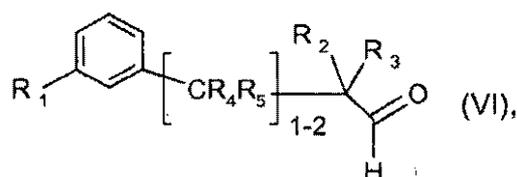
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el catalizador de Friedel-Crafts se utiliza en una cantidad del 1 al 200 % en moles, en particular entre el 33 y el 110 % en moles, con respecto a la cantidad de moles del fenilpropanol p-sustituido utilizado.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la isomerización se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 100 °C.

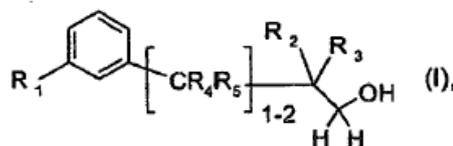
9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** se isomeriza 2-metil-3-(4-terc-butilfenil)propanol para dar 2-metil-3-(3-terc-butilfenil)propanol.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la isomerización se lleva a cabo a partir de 2-metil-3-(4-isobutilfenil)propanol, 3-(4-terc-butilfenil)propanol, 2-metil-3-(4-isopropilfenil)propanol, 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanol o 3-(4-isopropilfenil)butanol.

11. Procedimiento para la preparación de sustancias aromáticas de fórmula (VI)



15 en la que R_1 es alquilo C_1-C_5 y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo, **caracterizado porque** se prepara un fenilalcohol m-sustituido de fórmula (I)



de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 y a continuación se convierte el fenilalcohol m-sustituido obtenido de fórmula (I) mediante oxidación o deshidrogenación en el fenilalcanal m-sustituido de fórmula (VI).