

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 686**

51 Int. Cl.:

**C07C 45/67** (2006.01)

**C07C 49/553** (2006.01)

**C07D 493/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2006** **E 06705342 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015** **EP 1853542**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de cis 2 acetil 1,2,3,4,5,6,7,8 octahidro 1,2,8,8 tetrametilnaftaleno**

30 Prioridad:

**21.02.2005 GB 0503528**

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

**30.10.2015**

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)  
CHEMIN DE LA PARFUMERIE 5  
1214 VERNIER, CH**

72 Inventor/es:

**SCHRÖDER, FRIDTJOF**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**ES 2 549 686 T3**

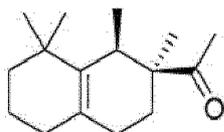
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 *cis*-2-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftaleno

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de ciclación promovido por ácidos de Lewis, especialmente haluros de organoaluminio.

El compuesto *cis*-2-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftaleno (Fórmula I)

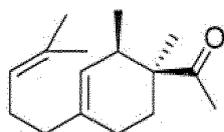


I

10 (a continuación,  $\beta$ -GW), es el isómero olfativamente más potente de la mezcla de fragancia comercialmente conocida como Georgywood (véase Fráter, Müller y Schröder, "Tetrahedron" Asymmetry. 15 (2004), 3967-3972). ("Georgywood" es una marca comercial de Givaudan S.A.).

15 Los técnicos en la materia observarán que existen dos enantiómeros de  $\beta$ -GW. El que se ha mostrado anteriormente como Fórmula I es el enantiómero preferente (es el que tiene la fragancia más fuerte), pero la mezcla de ambos enantiómeros también tiene propiedades valiosas. Para evitar dudas, se considera que todas las moléculas descritas por fórmulas estructurales, a los propósitos de la presente invención, cubren tanto el enantiómero descrito como la

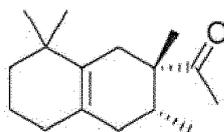
20 mezcla de ambos enantiómeros. Es conocido que  $\beta$ -GW se puede preparar mediante la ciclación de *cis*-1-[1,2-dimetil-4(4-metil-pent-3-enil)-ciclohex-3-enil]-etanona (Fórmula II)



II

25 (a continuación,  $\Psi$ -GW) utilizando un ácido de Bronsted, tal como  $H_3PO_4$ . Un procedimiento de este tipo se da a conocer en la patente de EE.UU. No. 5.707.961. El problema con este procedimiento es que el producto es una mezcla de  $\beta$ -GW e *iso*-Georgywood no deseable (a continuación, IGW - véase la Fórmula III), que no se puede

30 convertir a  $\beta$ -GW.



III

35 Por lo tanto, es deseable aumentar la proporción de  $\beta$ -GW evitando la formación de IGW.

Ahora, se ha descubierto que es posible llevar a cabo una reacción de ciclación de este tipo con el resultado de una proporción aumentada de  $\beta$ -GW en la mezcla final. Por lo tanto, la presente invención da a conocer un procedimiento de preparación de  $\beta$ -GW a partir de  $\Psi$ -GW, que comprende la reacción de  $\Psi$ -GW con más de un equivalente molar de un ácido de Lewis, en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente no complejante de  $\Psi$ -GW con una combinación de trihaluro de aluminio y una cantidad catalítica de dihaluro de organoaluminio, estando presente de forma máxima un equivalente molar de trihaluro de aluminio, siendo el total de trihaluro de aluminio y haluro de organoaluminio mayor que un equivalente molar.

45 El producto de esta reacción es una mezcla de  $\beta$ -GW, Georgywood-enoléter (GWEE) (Fórmula IV) y  $\gamma$ -Georgywood ( $\gamma$ -GW - Fórmula V).



En una realización adicional de la presente invención, los dihaluros de organoaluminio se pueden preparar además in situ a partir de compuestos de trialkilaluminio  $AlR_3$  o haluros de dialquilaluminio  $R_2AlX$  en presencia de  $AlX_3$  (con  $R = C_1-C_3$ ) y  $X = Br, Cl$ ).

Por "cantidad catalítica" se entiende 0,05-0,95 equivalentes molares del dihaluro de organoaluminio. Preferentemente se utilizan 0,9-0,95 equivalentes molares de  $AlCl_3$  en combinación con 0,15 a 0,25 equivalentes molares de MADC. La reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente a  $50^\circ C$ , en disolventes no complejantes (tal como los que se han descrito anteriormente), preferentemente tolueno o clorobenceno.

La realización de la reacción con cloruro de aluminio y cantidades catalíticas de MADC tiene la ventaja de que se necesita mucho menor cantidad del MADC, relativamente caro y peligroso, en comparación con la reacción estequiométrica con sólo MADC, que necesita como mínimo 2 equivalentes molares de este reactivo. Además, se produce menos gas metano de efecto invernadero durante el post-procedimiento y se generan menos desechos de aluminio.

La presente invención hace posible preparar mezclas de Georgywood que son mucho más ricas en  $\beta$ -GW deseable que las obtenidas anteriormente.

La presente invención se describe además con referencia a los ejemplos siguientes no limitantes, que describen realizaciones preferentes.

**Ejemplo 1** Ciclación de  $\Psi$ -GW con  $AlCl_3$  seguida de isomerización de la mezcla de  $\beta$ -,  $\gamma$ -, enoléter- resultante a  $\beta$ -GW: *cis*-2-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftaleno:

Se enfrían bajo nitrógeno 2 g (8,5 mmol) de  $\Psi$ -GW en 10 g de tolueno y se agitan hasta  $-50^\circ C$ , temperatura a la que se añade  $BBr_3$  (3,2 g, 13 mmol) gota a gota mediante jeringa. Después de 7 h a  $-50^\circ C$ , se añade HCl 2 M a esta temperatura. De nuevo a  $25^\circ C$  la mezcla se extrae con *t*-butil metil éter. La fase orgánica se lava con  $NaHCO_3$  y agua hasta  $pH = 7$ , se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra a presión reducida. La destilación bulbo a bulbo a  $90^\circ C-120^\circ C/0,05$  Torr proporciona 1,1 g de una mezcla de  $\beta$ -,  $\gamma$ -, enoléter, que se disuelve en tolueno y se trata con ácido *p*-toluensulfónico (40 mg, 0,2 mmol). Después de 4 h a  $100^\circ C$  la fase orgánica se lava con  $Na_2CO_3$  y agua hasta  $pH = 7$ , se seca y se concentra a presión reducida proporcionando 1,2 g de un aceite marrón, que se destila bulbo a bulbo a  $120^\circ C/0,05$  Torr proporcionando 0,8 g (40%) de  $\beta$ -GW con una pureza de  $\sim 90\%$  según CG y RMN. IR (película): 2930 *m*, 1700 *a* (C=O), 1560 *m*, 1377 *m*, 1357 *m*, 1240 *d*, 1220 *d*, 1090 *m*. CG/EM: 234 (25%,  $[M]^+$ ), 219 (15%,  $[M-CH_3]^+$ ), 191 (100%,  $[M - Ac]^+$ ), 161 (20%), 135 (65%), 121 (40%), 105 (40%), 91 (30%), 69 (30%), 43 (55%). RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 0,85 (d, 3H, J = 6,9 Hz, C1-Me), 0,99 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,4-2,2 (10 H, 5  $CH_2$ ), 2,15 (s, 3 H, Ac-Me), 2,36 (c, 1 H, J = 6,9 Hz, C1-H) ppm. RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 19,1 ( $CH_2$ ), 19,7 ( $CH_3$ ), 21,0 ( $CH_3$ ), 22,5 ( $CH_2$ ), 24,9 ( $CH_3$ ), 27,7 ( $CH_2$ ), 28,9 ( $CH_3$ ), 29,4 ( $CH_3$ ), 30,8 ( $CH_2$ ), 34,0 (C), 35,4 (CH), 40,1 ( $CH_2$ ), 50,7 (C), 125,9 (C=), 136,9 (C=), 214,5 (C=O) ppm.

**Ejemplo 2** Ciclación de  $\Psi$ - a  $\beta$ -GW con MADC comercial:

Se añaden 20 g (85 mmol) de  $\Psi$ -GW disueltos en 100 g de tolueno bajo enfriamiento con hielo a 157 g (0,21 mol) de MADC (1 M en hexano). La mezcla se calienta a  $70^\circ C$  durante 2-3 h, a continuación se detiene la reacción con 40 g de etanol, con enfriamiento con hielo, y a continuación con HCl 2 M. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con *t*-butil metil éter. Las fase orgánicas combinadas se lavan con NaCl concentrado, a continuación con agua hasta  $pH = 7$ . La fase orgánica se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se destila a lo largo de una columna de Vigreux corta ( $124^\circ C/0,1$  Torr) para proporcionar 16 g (80%) de  $\beta$ -GW como un líquido incoloro y una pureza de  $\sim 90\%$  de acuerdo con CG y RMN. Los datos analíticos del producto se corresponden con los descritos en el ejemplo 1.

**Ejemplo 3** Ciclación de  $\Psi$ - a  $\beta$ -GW con  $AlCl_3$  y cantidades catalíticas de MADC:

Se añaden 15 g (64 mmol) de  $\Psi$ -GW disueltos en tolueno (50 g) a una suspensión de 8,1 g de  $AlCl_3$  anhidro (61 mmol) en tolueno (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, nitrógeno y agitación. Después de la adición de MADC (16 ml, 16 mmol) en hexano (1 M) la solución marrón rojiza se calienta a  $55^\circ C$  durante 4 h. El procesamiento tal como el que se ha descrito en el ejemplo 2 y la destilación bulbo a bulbo proporcionan 10,5 g (70%) de  $\beta$ -GW como un aceite incoloro y con una pureza del 88% de acuerdo con CG y RMN. Los datos analíticos del producto se corresponden con los descritos en el ejemplo 1.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento de preparación de *cis*-2-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,2,8,8-tetrametilnaftaleno ("β-GW") a partir de *cis*-1-[1,2-dimetil-4(4-metil-pent-3-enil)-ciclohex-3-enil]-etanona ("Ψ-GW"), que comprende la reacción, en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente no complejante, de ψ-GW con una combinación de trihaluro de aluminio y una cantidad catalítica de dihaluro organoaluminio, estando presente de forma máxima un equivalente molar de trihaluro de aluminio, siendo el total de trihaluro de aluminio y haluro de organoaluminio mayor que un equivalente molar.
- 10 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el dihaluro de organoaluminio se prepara in situ a partir de un compuesto de trialquilaluminio  $AlR_3$  o un haluro de dialquilaluminio  $R_2AlX$ , en el que R es alquilo  $C_1-C_3$  lineal y X es cloro o bromo, en presencia de  $AlX_3$ .