

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 758**

51 Int. Cl.:

C07C 67/283 (2006.01)

C07C 69/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2012 PCT/EP2012/050544**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO2012098067**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2012 E 12700397 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2665698**

54 Título: **Preparación de 4-acetoxi-2-metil-butanal mediante hidrogenación catalítica de dobles enlaces de carbono con carbono**

30 Prioridad:

19.01.2011 CH 97112011

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

14.06.2017

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon, 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**BONRATH, WERNER y
SCHÜTZ, JAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 616 758 T3

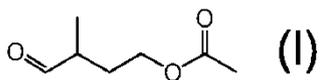
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Preparación de 4-acetoxi-2-metil-butanal mediante hidrogenación catalítica de dobles enlaces de carbono con carbono

El presente invento se refiere a una nueva manera de preparar el 4-acetoxi-2-metil-butanal.

- 5 El 4-acetoxi-2-metil-butanal, que es el siguiente compuesto de fórmula (I)



es un importante compuesto bloque de construcción para la síntesis de compuestos orgánicos tales como vitamina A, vitamina E, carotenoides y terpenoides.

- 10 Él ha sido preparado en el documento de patente de los EE.UU. US3.649.672 y Journal of Catalysis A: Chemical, 111, 17-23, (1996) mediante una reacción de hidroformilación.

Debido a la complejidad de las síntesis de compuestos orgánicos tales como vitamina A, vitamina E, carotenoides y terpenoides, es deseable que los compuestos bloques de construcción (intermedios) sean sintetizados de una manera eficiente. Siempre hay necesidad de encontrar unas maneras mejoradas de realizar una síntesis.

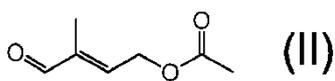
- 15 Hasta hoy en día, no se ha conocido ninguna eficiente hidrogenación selectiva heterocatalítica de compuestos que contienen los grupos funcionales de un aldehído insaturado en α,β y de una función de éster. Dichos compuestos, tales como los de la fórmula (I), son muy propensos a saponificarse en las usuales condiciones de reacción.

Sorprendentemente, se encontró que mediante la elección del sistema catalítico un sistema catalítico de carácter no ácido evita el problema de la saponificación.

- 20 El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-acetoxi-2-metil-butanal, que da como resultado muy buenos rendimientos y una selectividad. Este procedimiento se puede llevar a cabo también a una baja temperatura (la temperatura ambiente).

Sorprendentemente, esta hidrogenación no se realiza bien para compuestos similares, tales como el citral.

El material de partida para este procedimiento es 4-acetoxi-2-metil-2-butenal, que está representado por la siguiente fórmula (II)



- 25 que es hidrogenado selectivamente. Esto significa que el doble enlace de carbono con carbono es hidrogenado.

Por lo tanto, el presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-acetoxi-2-metil-butanal, que comprende la hidrogenación de 4-acetoxi-2-metil-2-butenal, en donde la hidrogenación se lleva a cabo usando un sistema catalítico de carácter no ácido.

- 30 En el contexto del presente invento, el término del sistema catalítico no ácido es definido de la siguiente manera: Un extracto acuoso de los sistemas catalíticos usados en el procedimiento de acuerdo con el presente invento tiene un valor del $\text{pH} \geq 7$. Preferiblemente, el extracto acuoso tiene un pH de > 7 (= sistema catalítico de carácter básico), de manera más preferida el pH es > 7 y < 9 .

- 35 El sistema catalítico puede ser un único compuesto o una mezcla de compuestos. Cuando se usa una mezcla, entonces no todos los compuestos tienen un pH (en la forma de un extracto acuoso) de ≥ 7 , pero la mezcla ha de cumplir este requisito.

- 40 El sistema catalítico de carácter no ácido comprende un catalizador heterogéneo basado en Pd. El catalizador comprende un material de soporte sobre el que se coloca el Pd. Dichos materiales de soporte son p.ej. carbono (preferiblemente en forma básica), CaCO_3 y Al_2O_3 (preferiblemente en forma básica). Se prefiere el uso de un soporte de carácter básico.

Es también apropiado añadir por lo menos un agente modificador, que es de carácter básico. Esto es esencial en aquellos casos en los que el material de soporte es de carácter no básico. Dicho agente modificador se escoge entre el conjunto de bases inorgánicas u orgánicas. Unos agentes modificadores preferidos son Na_2CO_3 , $\text{Na}(\text{acetato})$, $\text{K}(\text{acetato})$, K_2CO_3 y $\text{Co}(\text{acetato})_2$.

5 Son más preferidos unos sistemas catalíticos de carácter no ácido, que comprenden el uso de un soporte de carácter básico (sobre el que se coloca el Pd metálico) sin adicionales agentes modificadores de carácter básico. Unos ejemplos de dichos sistemas catalíticos no ácidos más preferidos son Pd/C (carbono básico), Pd/CaCO₃, Pd/Al₂O₃ (Al₂O₃ básico) y Pd,Pb/CaCO₃.

10 El sistema catalítico de carácter no ácido se usa en una proporción de 0,25 % en peso (% p) a 10 % p, basado en el peso total del 4-acetoxi-2-metil-2-butenal. Preferiblemente, el sistema catalítico se usa en una proporción de 0,5 % p a 8 % p basado en el peso total de 4-acetoxi-2-metil-2-butenal.

15 El procedimiento se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y 100 °C. Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 10°C y 50 °C. Constituye una ventaja el hecho de que el procedimiento de acuerdo con el presente invento se puede llevar a cabo a una baja temperatura (es decir a la temperatura ambiente, de 20°C a 25 °C).

El procedimiento se lleva a cabo en el seno de un disolvente polar (o en el de una mezcla de disolventes). El disolvente polar puede ser prótico o aprótico. Unos apropiados disolventes polares tienen una polaridad de $1\text{-}25 \times 10^{-30}$ Cm, preferiblemente de $4\text{-}18 \times 10^{-30}$ Cm.

20 La polaridad de los disolventes es determinada de acuerdo con unos métodos corrientemente conocidos. Unos disolventes apropiados son alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, carbonatos y lactamas. Ejemplos de disolventes preferidos son unos alcoholes de C₁-C₆ (tales como metanol y etanol) y carbonato de propileno.

El procedimiento de acuerdo con el presente invento se lleva a cabo usualmente a una presión de 0,2 a 20 bares, más preferiblemente de 0,5 a 10 bares.

25 El aislamiento del producto de reacción del procedimiento de acuerdo con el presente invento se realiza usando unos métodos convencionales. Es también posible que el producto de fórmula (I) no sea aislado, sino usado in situ para ulteriores procesos de reacción.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar el invento. Todos los porcentajes se dan en porcentajes en peso y las temperaturas se dan en °C.

Ejemplos

30 **Ejemplos 1**

En un autoclave de vidrio se añadieron 4-acetoxi-2-metil-2-butenal (20,0 g, 140,7 mmol), metanol (200,0 g), paladio sobre carbón orgánico (1.720 mg, 5 % de paladio) y carbonato de sodio (340,0 mg, 3,21 mmol). El autoclave cerrado se sometió a agitación (1.000 rpm = revoluciones por minuto) a 21°C durante 45 min. La presión de hidrógeno se ajustó a 0,5 bares. El % de área de GC mostró un rendimiento de 4-acetoxi-2-metil-butenal de 95,2 % (conversión 35 100,0 %).

Ejemplo 2

En un autoclave de vidrio se añadieron 4-acetoxi-2-metil-2-butenal (1,0 g, 7,03 mmol), metanol (10,0 g), paladio sobre carbón orgánico (86 mg, 5 % de paladio) y carbonato de sodio (17,0 mg, 0,16 mmol). El autoclave cerrado se sometió a agitación (1.000 rpm) a 23°C durante 37 min. La presión de hidrógeno se ajustó a 0,5 bares. El % de área 40 de GC mostró un rendimiento de 4-acetoxi-2-metil-butenal de 99 % (conversión 100,0 %).

Ejemplos 3 hasta 6

Los siguientes ejemplos se han llevado a cabo de una manera análoga a la del Ejemplo 2 (con la excepción de que no se ha añadido ningún agente modificador). El sistema catalítico siempre comprende un soporte de base.

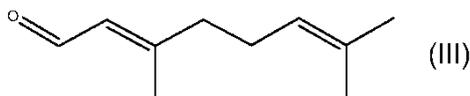
45

Tabla 1: Ejemplos 3 hasta 6

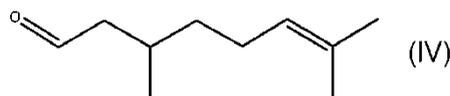
Ej.	Sistema catalítico	Cat. [mg]	Disolvente	P [bar]	t [min]	Rendimiento [%]
3	5 % de Pd/C	159	metanol	0.5	8	97
4	5 % de Pd/C	86	<i>n</i> -butanol	10	120	98
5	5 % de Pd/C	86	carbonato de propileno	10	120	97
6	5 % de Pd/Al ₂ O ₃	86	metanol	10	120	94

Ejemplos 7 hasta 12 (ejemplos de comparación)

5 Para demostrar que el procedimiento de acuerdo con el presente invento es sorprendente, se han hecho los siguientes ensayos de comparación. En lugar de usar 4-acetoxi-2-metil-2-butenal como material de partida se ha usado el compuesto citral estructuralmente similar (compuesto de fórmula (III))



El compuesto hidrogenado, que se obtiene, es el citronelal (compuesto de fórmula (IV))



Se han usado las mismas condiciones de reacción que para el procedimiento de acuerdo con el presente invento.

10 **Tabla 2:** Experimentos de comparación (hidrogenación de citral) usando un sistema catalítico de carácter no ácido que comprende un agente modificador. El sistema catalítico (incluyendo al agente modificador) ha sido añadido en una proporción de 8,6 % p del catalizador de Pd y 1,7 % p del agente modificador de carácter básico, basada en la cantidad total de citral, la temperatura de reacción fue de 23 °C y la presión fue de 10 bares, el período de tiempo de reacción fue de 60 minutos.

15

Ej.	Cat.	Disolvente	Rendimiento [%]	Conversión [%]
7	5 % de Pd/C & Na ₂ CO ₃	etanol	52	100
8	5 % de Pd/C & Na ₂ CO ₃	2-propanol	42	100
9	5 % de Pd/Al ₂ O ₃ & Na ₂ CO ₃	metanol	42	100
10	5 % de Pd/C & Na ₂ CO ₃	metanol	57	73

20 **Tabla 3:** Experimentos de comparación (hidrogenación de citral) usando un sistema catalítico de carácter no ácido (con un soporte de carácter básico y ningún agente modificador). El sistema catalítico ha sido añadido en una proporción de 8,6 % p, basada en la cantidad total de citral, la temperatura de reacción fue de 23 °C y la presión fue de 10 bares, el período de tiempo de reacción fue de 60 minutos.

Ej.	Cat.	Disolvente	Rendimiento [%]	Conversión [%]
11	5 % de Pd/C	carbonato de propileno	33	100
12	5 % de Pd/C	<i>n</i> -hexano	60	100

Las reacciones no conducen a los mismos excelentes rendimientos excelentes que para la hidrogenación de 4-acetoxi-2-metil-2-butenal.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 4-acetoxi-2-metil-butanal, que comprende la hidrogenación de 4-acetoxi-2-metil-2-butenal en el seno de un sistema polar, en el que la hidrogenación se lleva a cabo usando un sistema catalítico de carácter no ácido.
- 5 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento se lleva a cabo en el seno de un disolvente polar (o una mezcla de disolventes).
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente polar es prótico o aprótico.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que el disolvente polar tiene una polaridad de $1-25 \times 10^{-30}$ Cm, preferiblemente de $4-18 \times 10^{-30}$ Cm.
- 10 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 hasta 4, en el que el disolvente se escoge entre el conjunto que se compone de alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, carbonatos y lactamas.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el sistema catalítico comprende un catalizador heterogéneo basado en Pd.
- 15 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que sistema catalítico comprende un agente modificador de carácter básico.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el agente modificador de carácter básico se escoge entre el conjunto que se compone de Na_2CO_3 , Na(acetato), K(acetato), K_2CO_3 y Co(acetato)₂.
- 20 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el sistema catalítico comprende un soporte de carácter básico.
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el sistema catalítico de carácter no ácido se usa en una proporción de 0,25 % p hasta 10 % p, basado en el peso total de 4-acetoxi-2-metil-2-butenal, preferiblemente 0,5 % p a 8 % p.
- 25 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que la temperatura de reacción está situada entre 0°C y 100°C preferiblemente entre 10 y 50°C.
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una presión de 0,2 hasta 20 bares, preferiblemente a 0,5 hasta 10 bares.