

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 528**

51 Int. Cl.:

C07C 29/17 (2006.01)

C07C 31/125 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2013 PCT/EP2013/075003**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO2014083121**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2013 E 13798647 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2925711**

54 Título: **Síntesis de tetrahidromircenol**

30 Prioridad:

28.11.2012 EP 12194596

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

26.06.2017

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)

Het Overloon, 1

6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:

BEUMER, RAPHAEL;

BONRATH, WERNER y

MEDLOCK, JONATHAN ALAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 619 528 T3

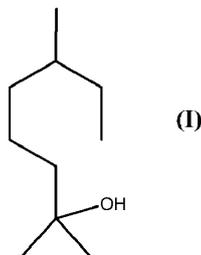
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Síntesis de tetrahidromircenol

La presente invención se refiere a una síntesis nueva y mejorada de tetrahidromircenol (nombre IUPAC: 2,6-dimetil-2-octanol).

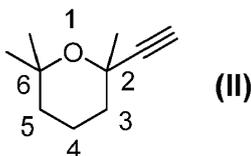
5 El tetrahidromircenol (número CAS: 18479-57-7), que es el siguiente compuesto de fórmula (I)



es un compuesto bien conocido en la industria de los aromatizantes y fragancias. Se usa ampliamente para muchas aplicaciones. Olfativamente se describe como “olor general fresco, cítrico-floral y dulce, con matices terpénicos”.

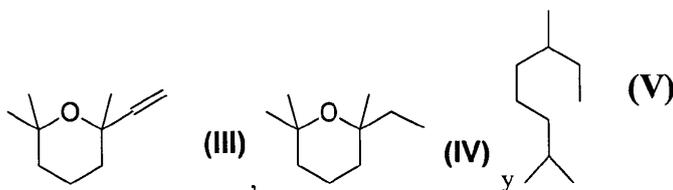
10 En el documento DE 11 18 190 se describe un procedimiento para preparar tetrahidromircenol mediante hidrogenación de los isómeros I y II de aloocimenol. Debido a la importancia de tetrahidromircenol, siempre existe la necesidad de un procedimiento mejorado para su producción.

Encontramos que la apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II)

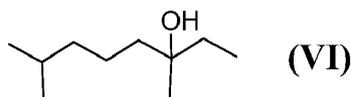


da como resultado una selectividad y rendimiento excelentes de tetrahidromircenol.

15 Es sorprendente que la apertura reductora del anillo no da lugar (o solamente en cantidades mínimas) a productos secundarios indeseados tales como, por ejemplo,

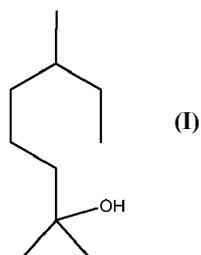


20 Además, es sorprendente que el anillo se abre selectivamente en la posición “correcta” (posición 2; que conduce a tetrahidromircenol) y no en la posición 6. Dicha apertura del anillo conduciría (por ejemplo) a un compuesto de fórmula (VI)

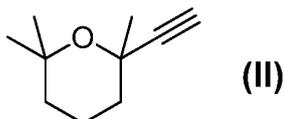


El compuesto de fórmula (VI) no se encuentra en la mezcla de reacción al final de la síntesis, así como tampoco se encuentran otros posibles productos de reacción de tal apertura del anillo.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (I)



mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II)



5 El compuesto de fórmula (II) se puede preparar, por ejemplo, a partir de deshidrolinalool por cierre del anillo catalizado por volframio, molibdeno o ácido polifosfórico (Strickler et al., *Helv. Chem. Acta* 1966, 49, 2055; Erman et al., *Tetrahedron* 1976, 34, 2981, y patente belga nº 852918).

El agente de reducción usado en el procedimiento según la presente invención es preferiblemente H₂ gaseoso.

Por lo tanto, el procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a presión.

Habitualmente, la presión es al menos 1 bar, preferiblemente al menos 3 bares.

10 Un intervalo preferido para la presión a la que se lleva a cabo el procedimiento según la presente invención es 1-20 bares, más preferiblemente 3-15 bares.

Todas las presiones dadas en el contexto de la presente solicitud de patente son siempre presiones absolutas.

15 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo con H₂ gaseoso a una presión de 1-20 bares, preferiblemente a 3-15 bares.

El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo habitualmente a temperaturas de 15-100°C, preferiblemente de 20-80°C.

20 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 15-100°C, preferiblemente de 20-80°C.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo con H₂ gaseoso a una presión de 1-20 bares, preferiblemente a 3-15 bares, y a temperaturas de 15-100°C, preferiblemente de 20-80°C.

25 El procedimiento según la presente invención se puede llevar a cabo con o sin disolvente.

Preferiblemente, el procedimiento según la presente invención se lleva a cabo en un disolvente inerte (o una mezcla de disolventes). Disolvente inerte significa que el disolvente no participará en el procedimiento de reacción.

El disolvente debe ser líquido en la condición de reacción usada en un procedimiento según la presente invención.

30 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes (tales como metanol, etanol), hidrocarburos (tales como n-hexano, n-heptano), ésteres, éteres (tal como THF), hidrocarburos clorados (tal como CH₂Cl₂).

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en un disolvente o en una mezcla de disolventes (preferiblemente alcoholes, hidrocarburos, ésteres, éteres e hidrocarburos clorados).

35 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo

con H₂ gaseoso a una presión de 1-20 bares, preferiblemente a 3-15 bares, y a temperaturas de 15-100°C, preferiblemente de 20-80°C

y en un disolvente o en una mezcla de disolventes (preferiblemente alcoholes, hidrocarburos, ésteres, éteres e hidrocarburos clorados).

Preferiblemente, el procedimiento según la presente invención se lleva a cabo en presencia de un catalizador.

5 El catalizador es un metal de transición sobre un material soporte. Habitualmente, el material soporte es carbono o un ácido sólido. Los metales de transición preferidos son Pt, Rh y Pd.

Es más preferido el paladio sobre carbono (Pd/C). Tal catalizador (número CAS de 7440-05-3) está comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma Aldrich.

10 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador (preferiblemente un metal de transición sobre un material soporte, más preferiblemente Pd/C). Preferiblemente, el catalizador está presente en el procedimiento en una cantidad de hasta 10% en peso (basado en el peso del compuesto de fórmula (II)), más preferiblemente hasta 5% en peso.

15 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo

con H₂ gaseoso a una presión de 1-20 bares, preferiblemente a 3-15 bares, y a temperaturas de 15-100°C, preferiblemente de 20-80°C, y en un disolvente o en una mezcla de disolventes (preferiblemente alcoholes, hidrocarburos, ésteres, éteres e hidrocarburos clorados), y

20 en presencia de hasta 10% en peso (basado en el peso total de compuesto de fórmula (II)) de al menos un catalizador (preferiblemente un metal de transición sobre un material soporte, más preferiblemente Pd/C), preferiblemente hasta 5% en peso.

El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo habitualmente en presencia de un ácido. El ácido puede ser orgánico así como también inorgánico (así como también mezclas). Los ácidos adecuados son, por ejemplo, HCl, H₂SO₄, ácido p-toluenosulfónico. También es posible usar ácidos sólidos.

25 Preferiblemente, el ácido está presente en una cantidad de 1-20% en peso (basado en el peso total de compuesto de fórmula (II)). Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido orgánico y/o inorgánico, así como mezclas de los mismos (preferiblemente HCl, H₂SO₄, ácido p-toluenosulfónico).

30 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) mediante una apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por que la reacción se lleva a cabo

con H₂ gaseoso a una presión de 3-20 bares, preferiblemente a 3-15 bares, y a temperaturas de 15-100°C, preferiblemente de 20-80°C, y

35 en un disolvente o en una mezcla de disolventes (preferiblemente alcoholes, hidrocarburos, ésteres, éteres e hidrocarburos clorados), y

en presencia de un catalizador (preferiblemente un metal de transición sobre un material soporte, más preferiblemente Pd/C), y

40 en presencia de un ácido orgánico y/o inorgánico, así como mezclas de los mismos (preferiblemente HCl, H₂SO₄, ácido p-toluenosulfónico).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Todas las partes y porcentajes en los Ejemplos se refieren al peso (cuando no se señale de otro modo), y la temperatura se da en °C (cuando no se señale de otro modo).

Ejemplos

45 Ejemplo 1:

Se añadieron 8 mg del catalizador (Pd/C) a un reactor de vidrio de 8 ml, y se añadió 2-etinil-2,6,6-trimetil-tetrahidropirano (210 mg, 95%). Se añadieron heptano (1,5 g) y ácido clorhídrico concentrado (10 µl), y el reactor se cerró herméticamente. El reactor se purgó con argón 3 veces (sometiendo a presión hasta 5 bares, seguido de la liberación de la presión) y 3 veces con hidrógeno (sometiendo a presión hasta 5 bares, y liberando después). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C, se sometió a presión hasta 10 bares de hidrógeno, y se agitó hasta que

50

no se observó ningún consumo adicional de hidrógeno, y después durante otros 30-60 minutos. La agitación se detuvo, y la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente.

La presión se liberó, y el reactor se purgó 2 veces con argón. Tras filtrar para eliminar el catalizador, la mezcla de reacción se analizó mediante GC para determinar la conversión y selectividad.

- 5 La selectividad y el rendimiento fueron mayores que 90%.

Los ejemplos en la siguiente tabla se han sintetizado análogamente al ejemplo 1. La cantidad de catalizador, el ácido, la cantidad de ácido, la presión y la temperatura de reacción se han variado.

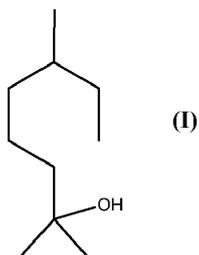
Tabla 1:

Exp.	Disolvente	Cantidad de cat. [mg]	Ácido	Cantidad de ácido	p [bares]	T [°C]	Rendimiento [%]
2	THF	14	HCl	10 µl	10	50	68
3	n-heptano	17	HCl	10 µl	10	50	78
4	n-heptano	23	HCl	10 µl	10	30	78
5	n-heptano	26	HCl	10 µl	3	50	74
6	n-heptano	9	HCl	10 µl	3	70	87
7	n-heptano	10	ácido p-toluenosulfónico	11 mg	10	50	50

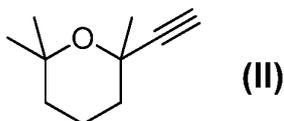
- 10 El rendimiento y la selectividad son idénticos debido al hecho de que la conversión es 100%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I)



mediante apertura reductora del anillo de un compuesto de fórmula (II)



- 5
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente reductor es H₂ gaseoso.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el procedimiento se lleva a cabo a presión de al menos 1 bar, preferiblemente al menos 3 bares.
- 10 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento se lleva a cabo a temperaturas de 15-100°C, preferiblemente de 20-80°C.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento se lleva a cabo con o sin un disolvente.
- 15 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador (preferiblemente un metal de transición sobre un material soporte, más preferiblemente Pd/C).
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un ácido (preferiblemente HCl, H₂SO₄, ácido p-toluenosulfónico).