

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 866**

51 Int. Cl.:

C07D 309/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2014 PCT/EP2014/060003**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184311**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2014 E 14724733 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2997018**

54 Título: **Procedimiento de producción de óxido de rosa deshidro**

30 Prioridad:

16.05.2013 EP 13168094

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

09.10.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**SCHREMS, MARCUS GEORG;
EGGERT, JAN;
MÜLLER, JAN UWE;
ARNDT, JAN-DIRK;
GOTTWALD, GÜNTER y
HÜTT, VOLKER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 866 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 de producción de óxido de rosa deshidro

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir óxido de rosa deshidro.

5 El óxido de rosa deshidro (4-metilen-2-(2-metilprop-1-enil)-tetrahidropirano) es un intermedio importante en la producción de óxido de rosa. El óxido de rosa (2-(2-metilprop-1-enil)-4-metiltetrahidropirano), a su vez, especialmente el isómero cis, es un producto aromático valioso utilizado en la industria del perfume, principalmente en productos cosméticos y detergentes.

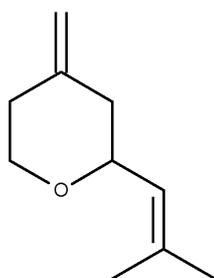
El óxido de rosa deshidro se sintetiza generalmente haciendo reaccionar 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) y 3-metilbut-2-enal (prenal) en condiciones ácidas.

10 J.H.P. Tyman y col. describen en Tetrahedron Lett. 1970, 51, 4507-4508, la reacción de 3-metil-2-buten-1-al y 2-metil-1-buten-4-ol al correspondiente 4-metilentetrahidropirano. Se dice que la reacción se lleva a cabo de manera similar a la reacción de 3-metilbutanal con 2-metil-1-buten-4-ol, que a su vez se dice que se lleva a cabo en condiciones ácidas. No se desvelan más detalles. Los documentos WO 2009/077550, WO 79/00509 y EP-A-0082401 se refieren a la preparación de óxido de cis-rosa por hidrogenación de óxido de rosa deshidro. A su vez, se dice que este último se prepara como se describe en el artículo anterior por Tyman y col. El documento WO 15 2009/077550 muestra la reacción de 3-metil-2-buten-1-al y 3-metilbut-3-en-1-ol en presencia de un ácido y un disolvente que forma un azeótropo acuoso. En este contexto, se menciona el ácido p-toluenosulfónico pero no se utiliza específicamente. Existe una necesidad constante de mejorar los procedimientos comunes para preparar el 20 óxido de rosa deshidro, ya que los rendimientos aún no son satisfactorios y, además, se forma el subproducto óxido de nerol, un isómero de doble enlace del óxido de rosa deshidro, en cantidades bastante elevadas, lo cual es problemático ya que su separación es laboriosa.

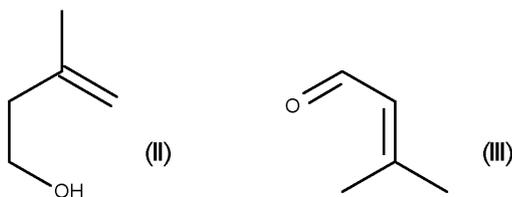
El objeto de la presente invención, por lo tanto, era proporcionar un procedimiento para la producción de óxido de rosa deshidro que diese como resultado rendimientos más altos del producto deseado y una formación reducida de 25 óxido de nerol. Además, preferentemente, el catalizador utilizado en este procedimiento no debe interferir negativamente en el procedimiento, es decir, debe ser fácil de manejar, especialmente fácil de introducir y retirar, y no debe interferir negativamente con los reactores en los que la reacción se lleva a cabo generalmente a escala técnica.

Sorprendentemente, se encontró que se logra este objetivo si se usan ácidos sulfónicos como catalizadores.

30 Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento para producir 4-metilen-2-(2-metilprop-1-enil)-tetrahidropirano (óxido de rosa deshidro) de fórmula I



procedimiento que comprende hacer reaccionar 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) de fórmula II y 3-metilbut-2-enal (prenal) de fórmula III



35 en presencia de al menos un ácido sulfónico de fórmula R^1-SO_3H como catalizador, en el que R^1 se selecciona entre fenilo que lleva 2 o 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 , fenilo que lleva un sustituyente alquilo C_8-C_{20} y opcionalmente también 1 o 2 sustituyentes alquilo C_1-C_4 , y naftilo que opcionalmente lleva 1 o 2 sustituyentes alquilo C_1-C_4 .

"Al menos un ácido sulfónico" significa que se puede usar un solo ácido sulfónico o una mezcla de diferentes ácidos sulfónicos. A menudo se emplean ácidos sulfónicos de alto peso molecular, tales como ácidos bencenosulfónicos que llevan sustituyentes alquilo de cadena larga (véase más adelante), como mezclas de calidad técnica con 40

diferentes sustituyentes alquilo y, por lo tanto, hablando con propiedad son mezclas de ácidos sulfónicos. Pero también se pueden usar mezclas de ácidos sulfónicos estructuralmente más diferentes.

Las observaciones realizadas a continuación en relación con realizaciones preferidas de características del procedimiento de la invención se aplican no solo individualmente per se, sino también, más en particular, en cualquier combinación concebible entre sí.

Los ácidos sulfónicos se caracterizan por el grupo funcional $-SO_3H$.

Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son términos colectivos para listas individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

- 10 El término "alquilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 2 ("alquilo C_1-C_2 "), de 1 a 3 ("alquilo C_1-C_3 "), de 1 a 4 ("alquilo C_1-C_4 "), de 1 a 6 ("alquilo C_1-C_6 "), de 1 a 8 ("alquilo C_1-C_8 "), de 1 a 10 ("alquilo C_1-C_{10} ") o de 1 a 20 ("alquilo C_1-C_{20} ") átomos de carbono. Alquilo C_1-C_2 es metilo o etilo. Alquilo C_1-C_3 es además propilo e isopropilo. Alquilo C_1-C_4 es además butilo, 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (iso-butilo) o 1,1-dimetiletilo (terc-butilo). Alquilo C_1-C_6 también es, además, por ejemplo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, o 1-etil-2-metilpropilo. Alquilo C_1-C_8 también es, además, por ejemplo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo y sus isómeros posicionales. Alquilo C_1-C_{10} también es, además, por ejemplo, nonilo, decilo e isómeros posicionales de los mismos. Alquilo C_1-C_{20} también es, además, por ejemplo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo e isómeros posicionales de los mismos. Alquilo C_{12} es dodecilo y sus isómeros posicionales. Alquilo C_8-C_{20} es un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 8 a 20 átomos de carbono, tal como octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo y sus isómeros posicionales. Alquilo $C_{10}-C_{14}$ es un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 10 a 14 átomos de carbono, tales como decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo y los isómeros posicionales de los mismos.

Preferentemente, R^1 se selecciona entre fenilo que lleva 2 o 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 o un sustituyente alquilo C_8-C_{20} , y naftilo.

- 30 En una realización específica, R^1 se selecciona entre fenilo que lleva un sustituyente alquilo C_8-C_{20} , muy específicamente un sustituyente alquilo $C_{10}-C_{14}$.

En una forma de realización específica alternativa, R^1 se selecciona entre fenilo que lleva 2 o 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 , muy específicamente 2 o 3 sustituyentes metilo. Preferentemente, uno o dos de estos sustituyentes alquilo C_1-C_4 están unidos en orto con respecto al grupo SO_3H .

- 35 Preferentemente, se utiliza al menos un catalizador de ácido sulfónico en una cantidad total del 0,01 al 1 % molar, preferentemente del 0,02 al 0,3 % molar, en particular del 0,03 al 0,2 % molar, específicamente del 0,1 al 0,2 % molar, en relación con la cantidad de 3-metilbut-3-en-1-ol utilizado.

El 3-metilbut-3-en-1-ol y el 3-metilbut-2-enal se utilizan preferentemente en una relación en peso de 5:1 a 1:5, preferentemente de 2:1 a 1:2, en particular de 1,5:1 a 1:1,5 y especialmente de aproximadamente 1:1. "Aproximadamente" está previsto que incluya posibles tolerancias, tales como errores de pesaje y similares.

- 45 La reacción de prenal e isoprenol a óxido de rosa deshidro comprende la formación de agua. Se supone que la presencia de agua podría facilitar la formación de isómeros de doble enlace del óxido de rosa deshidro a través de una etapa de hidratación/deshidratación. Por lo tanto, es ventajoso retirar el agua eliminada en el transcurso de la reacción, preferentemente de forma permanente durante toda la reacción. La eliminación del agua se puede llevar a cabo por cualquier medio conocido, por ejemplo por destilación simple. Sin embargo, es más preferido usar un agente de arrastre. Por lo tanto, se prefiere eliminar el agua formada en la reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol y 3-metilbut-2-enal por destilación azeotrópica durante la reacción. Por razones prácticas, se prefiere llevar a cabo la reacción en un disolvente que sea un agente de arrastre para el agua, o es palabras, que pueda formar un azeótropo con agua, ventajosamente un azeótropo mínimo.

- 50 Los disolventes que forman azeótropos mínimos con agua son conocidos por los expertos en la técnica y son, por ejemplo, etanol, ciclohexano, benceno, tolueno, etilbenceno, xilenos, acetato de etilo, etc.

Entre éstos, se prefiere el ciclohexano, benceno, tolueno, etilbenceno, ortoxileno, metaxileno, para-xileno y mezclas de los mismos. Específicamente, se utiliza tolueno.

- 55 La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de 60 a 200 °C, más preferentemente de 80 a 140 °C.

La reacción se lleva a cabo preferentemente a una presión de 100 a 1200 mbar [10-120 kPa] (los valores que son la presión absoluta). En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo a presión ambiente. Puesto que la reacción de prenal e isoprenol con el óxido de rosa deshidro comprende la formación de agua que se elimina preferentemente, en una realización más preferida, la reacción se lleva a cabo a una presión por debajo de la presión ambiente para facilitar la eliminación del agua; por ejemplo a una presión de 100 a 900 mbar [10-90 kPa], en particular de 300 a 900 mbar [30-90 kPa].

La reacción se puede llevar a cabo de diferentes maneras. Por ejemplo, los compuestos de partida isoprenol y prenal, el al menos un catalizador de ácido sulfónico y opcionalmente un disolvente se pueden mezclar, la mezcla se lleva a la temperatura y presión deseadas y el agua se elimina, por ejemplo, por destilación simple o por destilación azeotrópica si se utiliza un agente de arrastre, especialmente un disolvente que forma un azeótropo (mínimo) con agua. Cuando no se puede eliminar más agua, se puede detener la reacción, o preferentemente se puede continuar durante algún tiempo para completar la reacción. La duración óptima de esta reacción posterior depende de varios factores, tales como el tamaño del lote, la temperatura de reacción, el catalizador específico, etc., y se puede determinar por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante experimentos preliminares.

Sin embargo, se prefiere primero llevar una mezcla de disolvente (preferentemente un disolvente que forme un azeótropo mínimo con agua, véanse las observaciones anteriores) y catalizador (es decir, al menos un ácido sulfónico) a la temperatura y presión deseadas y añadir posteriormente los compuestos de partida isoprenol y prenal. Estos se pueden añadir como mezcla o por separado. En caso de adición por separado, se pueden añadir simultánea o sucesivamente, prefiriéndose la adición simultánea. Los compuestos de partida se pueden añadir de una vez, es decir, en una porción, o, preferentemente, de vez en cuando, ya sea en porciones o, preferentemente, de forma continua. La velocidad óptima de adición depende de varios factores, tales como el tamaño del lote, la cantidad de disolvente utilizado, etc. El agua se retira preferentemente desde el comienzo de su formación. Esto se realiza preferentemente por destilación azeotrópica, en especial por destilación azeotrópica con el disolvente utilizado. Cuando no se puede eliminar más agua, se puede detener la reacción, o preferentemente se puede continuar durante algún tiempo para completar la reacción. La duración óptima de esta reacción posterior depende de varios factores, tales como el tamaño del lote, la temperatura de reacción, el catalizador específico, etc., y se puede determinar por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante experimentos preliminares.

El catalizador de ácido sulfónico se puede añadir a la reacción pura. Especialmente si el ácido sulfónico es un sólido y la reacción se lleva a cabo a escala técnica, por razones prácticas, sin embargo puede ser ventajoso introducir el ácido sulfónico en forma dispersa, por ejemplo como suspensión, emulsión o, preferentemente, como una solución. Los disolventes adecuados son aquellos que dispersan suficientemente, en especial disuelven, el ácido sulfónico y no interfieren negativamente con la reacción. Por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico se puede usar en forma de su solución acuosa. Si el ácido sulfónico es fluido, por ejemplo líquido o viscoso, no es necesario usar el ácido en forma dispersa (disuelta), incluso a escala técnica.

Una vez completada la reacción, el producto obtenido se puede aislar y purificarse por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo por destilación, extracción y/o cromatografía. Por ejemplo, para separar el producto del catalizador, la mezcla de reacción se destila, opcionalmente a presión reducida, para dejar el catalizador como producto de fondo. El producto deseado se puede separar entonces de los compuestos de partida sin reaccionar, si los hubiera, disolventes y subproductos mediante etapas de destilación o rectificación adicionales. Como alternativa, la mezcla de reacción se neutraliza con una base acuosa, tal como NaOH acuoso, KOH o Na₂CO₃, se separan las fases, y si se desea, la fase orgánica se lava con agua y/o salmuera. El producto deseado, que está en la fase orgánica, se puede separar de los compuestos de partida sin reaccionar, si los hubiera, disolventes y subproductos mediante etapas de destilación o rectificación adicionales.

La purificación adicional se puede realizar, por ejemplo, mediante procedimientos cromatográficos.

El procedimiento de la invención produce óxido de rosa deshidro con altos rendimientos y selectividades. Además, el catalizador de ácido sulfónico no interfiere negativamente con los reactores en los que la reacción se lleva a cabo generalmente a escala técnica, ya que no es abrasivo y mucho menos corrosivo que los catalizadores del estado de la técnica.

La invención se ilustra ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1 y ejemplos 2 a 7

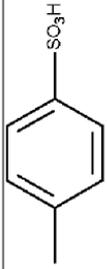
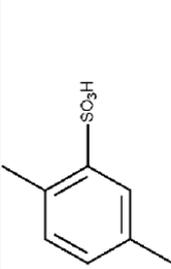
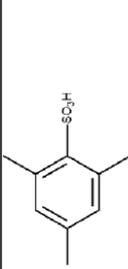
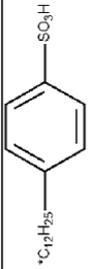
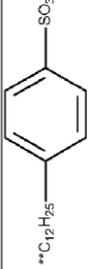
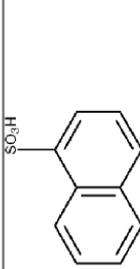
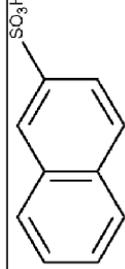
Se cargó un reactor de 0,75 l equipado con una trampa Dean-Stark y una bomba de vacío con 239 g de tolueno y ácido p-toluenosulfónico (560 mg de una solución al 65 % en agua, 2,11 mmol) y la solución se llevó a 110 °C (presión ambiente). A esta solución se le añadió una mezcla de 95,7 g (1,14 mol) de prenal y 97,7 g (1,13 mol) de isoprenol por medio de una bomba de jeringa (0,7 ml/min). Durante la adición, comenzó a formarse agua y se retiró en la trampa Dean-Stark. La temperatura de calentamiento se mantuvo a 120 °C. Al final de la adición (es decir, después de aproximadamente 6 h), la temperatura de la mezcla de reacción era de 98 °C. La reacción se calentó durante 4 h después de completarse la adición. Después de enfriar a temperatura ambiente, se destilaron 350 g de

ES 2 636 866 T3

la mezcla de reacción (masa total de la mezcla: 390 g) (bulbo a bulbo). El destilado (319 g) se analizó por GC. El rendimiento de óxido de rosa deshidro (DHRO) fue del 48,5 %, y la relación de DHRO/NO fue de 3,11 (es decir: 3,11:1).

La reacción se llevó a cabo análogamente a los catalizadores enumerados en la tabla siguiente.

Tabla

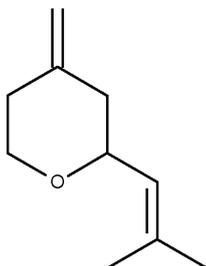
Ejemplo	Catalizador	Rendimiento de DHRO [%]	Rendimiento de NO [%]	Relación DHRO/NO
1		48,5	16,0	3,11
2		49,8	13,9	3,30
3		46,0	12,8	3,68
4		49,6	14,3	3,57
5		48,3	14,8	3,35
6		49,8	15,5	3,66
7		48,8	15,8	3,17

(continuación)

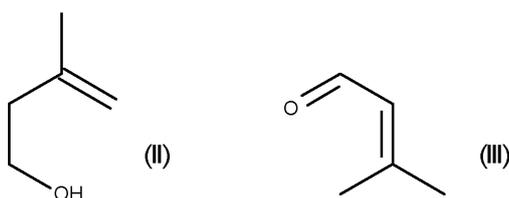
Ejemplo	Catalizador	Rendimiento de DHRO [%]	Rendimiento de NO [%]	Relación DHRO/NO
* . Producto comercial Marlon AS 3 de Sasol	(http://www.sasoltechdata.com/MarketingBrochures/Surfactants.pdf), que es un ácido n-C ₁₀ -C ₁₃ alquilbencensulfónico.			
** Producto comercial tensioactivos aniónicos SBA NANSÁ de Huntsman	(http://www.huntsman.com/portal/page/portal/performance_products/Media%20Library/a_MC348531CFA3EA9A2E040EB06/9A2E040EB06/Agrochemicals_MC348531CFF4A9A2E040EB06/06/archivos/huntsman_agro_brochure_2010_final.pdf), que es un ácido C ₁₂ -H ₂₅ -alquilbencenosulfónico ramificado			

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de 4-metilen-2-(2-metilprop-1-enil)-tetrahidropirano (óxido de rosa deshidro) de fórmula I



5 procedimiento que comprende hacer reaccionar 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) de fórmula II y 3-metilbut-2-enal (prenal) de fórmula III



10 en presencia de al menos un ácido sulfónico de fórmula R^1-SO_3H como catalizador, en el que R^1 se selecciona entre fenilo que lleva 2 o 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 , fenilo que lleva un sustituyente alquilo C_8-C_{20} y opcionalmente también 1 o 2 sustituyentes alquilo C_1-C_4 , y naftilo que opcionalmente lleva 1 o 2 sustituyentes alquilo C_1-C_4 .

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona entre fenilo que lleva 2 o 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 o un sustituyente alquilo C_8-C_{20} y naftilo.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 se selecciona entre fenilo que lleva un sustituyente alquilo C_8-C_{20} .

15 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^1 se selecciona entre fenilo que lleva un sustituyente alquilo $C_{10}-C_{14}$.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 se selecciona entre fenilo que lleva 2 o 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 .

20 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^1 se selecciona entre fenilo que lleva 2 o 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 , en los que 1 o 2 de estos sustituyentes alquilo C_1-C_4 están unidos en orto con respecto al grupo SO_3H .

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador se utiliza en una cantidad del 0,01 al 1 % molar, preferentemente del 0,03 al 0,2 % molar, con respecto a la cantidad de 3-metilbut-3-en-1-ol utilizado.

25 8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se utilizan 3-metilbut-3-en-1-ol y 3-metilbut-2-enal en una relación en peso de 5:1 a 1:5, preferentemente de 2:1 a 1:2 y en particular de 1,5:1 a 1:1,5.

9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 60 a 200 °C, preferentemente de 80 a 140 °C.

30 10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo a una presión de 100 a 1200 mbar, preferentemente de 300 a 900 mbar.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente que puede formar un azeótropo con agua.

35 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el disolvente se selecciona entre ciclohexano, benceno, tolueno, etilbenceno, ortoxileno, metaxileno, paraxileno y mezclas de los mismos y preferentemente es tolueno.

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agua formada en la

reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol y 3-metilbut-2-enal se elimina por destilación azeotrópica durante la reacción.

14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende mezclar 3-metilbut-3-en-1-ol, 3-metilbut-2-enal, el al menos un ácido sulfónico y opcionalmente un disolvente, llevando la mezcla a la temperatura y presión deseadas, y retirando el agua formada, o
- 5 llevando el al menos un ácido sulfónico en un disolvente a la temperatura y presión deseadas, añadiendo 3-metilbut-3-en-1-ol y 3-metilbut-2-enal y retirando el agua formada.