

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 907**

51 Int. Cl.:

C07C 45/51	(2006.01)
C07C 47/21	(2006.01)
C07C 29/17	(2006.01)
C07C 31/125	(2006.01)
C11B 9/00	(2006.01)
A23L 27/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2014 PCT/EP2014/054732**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2014 E 14708918 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2970066**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 3,7-dimetilnonan-1-ol**

30 Prioridad:

13.03.2013 EP 13158908

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

30.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BONRATH, WERNER y
MEDLOCK, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 665 907 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 3,7-dimetilnonan-1-ol

La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación de 3,7-dimetilnonan-1-ol.

5 3,7-Dimetilnonan-1-ol (compuesto de fórmula (I)), también conocido como etiltetrahydrogeraniol (E-THGOL), se puede usar en el campo de aplicaciones de sabores y fragancias.

3,7-Dimetilnonan-1-ol es un compuesto conocido (CAS 86414-50-8). Es decir, se describe en Biosci. Biotechnol. Biochem., 66(2), 2002, P.582 - 587.

La meta de la presente invención fue encontrar una síntesis que es más fácil (es decir, menos etapas) y que conduce a rendimientos excelentes y a una conversión elevada.

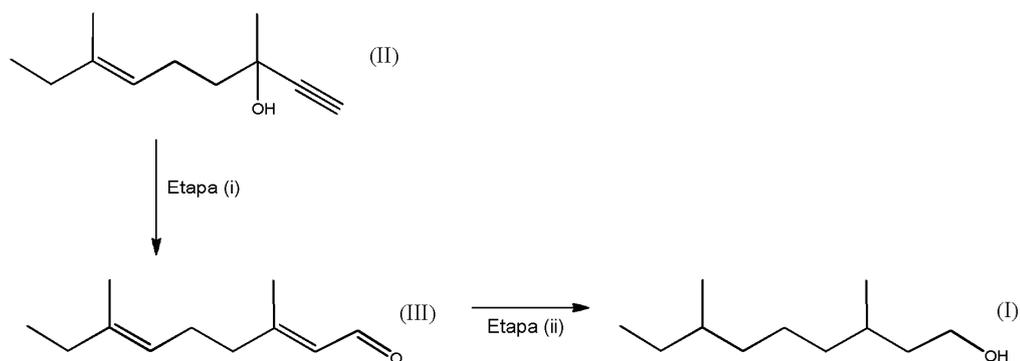
10 El procedimiento recientemente encontrado para la preparación de E-THGOL es un procedimiento de dos etapas que parte de 3,7-dimetilnon-6-en-1-in-3-ol (compuesto de fórmula (II)) vía 3,7-dimetilnona-2,6-dienal (compuesto de fórmula (III)).

15 3,7-Dimetilnon-6-en-1-in-3-ol (compuesto de fórmula (II)), que es el material de partida, es un compuesto conocido y está comercialmente disponible. También se podría producir según métodos descritos en la técnica anterior (es decir, documento WO2004/018400).

3,7-Dimetilnona-2,6-dienal, también conocido como E-citral, también se puede usar en el campo de aplicaciones de sabor y de fragancia.

20 Los rendimientos y la conversión de los productos de ambas etapas son excelentes. La isomería E/Z (isomería geométrica) del compuesto de fórmula (II), así como del compuesto (III), no es crucial para las reacciones. El compuesto de fórmula (II), así como el compuesto de fórmula (III), puede ser una única forma isomérica, así como mezclas de formas isoméricas.

El nuevo procedimiento según la presente invención es el siguiente:



Etapa (i):

25 Esta reacción es una reacción de transposición usando un catalizador. Tal transposición es conocida de la técnica anterior (es decir, Helvetica Chimica Acta, Vol. 59, Fasc. 4, P.1233 - 1243 (1976).

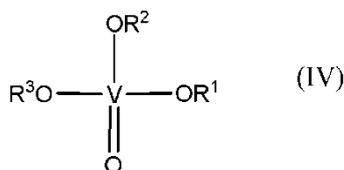
Esta reacción se lleva a cabo en hidrocarburos alifáticos y/o aromáticos como disolventes. Se puede usar un único disolvente, así como una mezcla de disolventes. Preferiblemente, se usan hidrocarburos de alto punto de ebullición.

Los ejemplos de tales disolventes son aceite de parafina, hexano, xileno.

30 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo habitualmente a una temperatura elevada. Habitualmente a una temperatura de al menos 50°C. Preferiblemente, la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura de 50 a 200°C.

La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo habitualmente a presión normal. También se podría llevar a cabo a una presión menor o mayor.

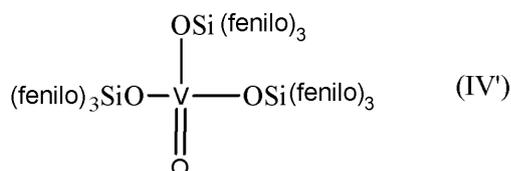
35 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo habitualmente en presencia de un catalizador. Se prefiere un catalizador que es un compuesto de fórmula (IV)



en la que R¹, R² y R³ son, independientemente entre sí, un resto de alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado o Si(R⁴)₃, en el que cada R⁴ es, independientemente entre sí, un resto de alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado o fenilo sustituido o no sustituido. Se prefiere un catalizador de fórmula (IV) en la que R¹, R² y R³ tienen todos el mismo significado.

- 5 Es más preferido un catalizador de fórmula (IV), en la que R¹, R² y R³ tienen todos el mismo significado, y en la que R¹, R² y R³ son un resto de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado o Si(R⁴)₃, en el que cada R⁴ es un resto de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado o fenilo sustituido o no sustituido.

Es muy preferido como catalizador un catalizador de fórmula (IV')



- 10 Al final de la reacción, el producto se elimina de la mezcla de reacción mediante destilación. Habitualmente se usa una destilación a vacío.

Etapa (ii):

Esta etapa es una reacción de hidrogenación.

Habitualmente, la hidrogenación se lleva a cabo usando H₂ gaseoso.

- 15 Es posible (y preferido) usar H₂ gaseoso puro, pero también sería posible usar una mezcla gaseosa que comprenda H₂. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento como se describe anteriormente en el que la hidrogenación se lleva a cabo usando H₂ gaseoso (puro).

La hidrogenación se lleva a cabo habitualmente a presión. La presión es preferiblemente al menos 1,5 bares. Habitualmente no se usa más de 50 bares. Un intervalo preferido para la presión es 1,5-40 bares, más preferiblemente 2-30 bares.

- 20

La hidrogenación se lleva a cabo habitualmente en una vasija, que es adecuada para aguantar la presión.

La hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico, preferiblemente en presencia de un catalizador de níquel.

El catalizador de níquel usado en el procedimiento según la presente invención es un catalizador heterogéneo.

- 25 Los catalizadores preferidos son catalizadores de aleaciones de níquel. Tales catalizadores son también conocidos como "catalizadores esqueléticos" o "catalizadores de metal esponjoso".

Tales catalizadores están comercialmente disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial Actimet® de BASF (es decir, Actimet M), o con el nombre de producto B 111W, B 112, B 113 W, B 113 Z de Evonik, o JM A4000, JM A40A9, JM A2000 de Johnson Matthey Catalysts, o Acticat® de CatAlloy (es decir, Acticat 1000, Acticat 1100, Acticat 1200, Acticat 1600).

- 30

El catalizador se puede reutilizar para reacciones de hidrogenación posteriores, y el catalizador también se puede reciclar fácilmente.

Habitualmente, el catalizador se puede usar sin tratamiento posterior. De manera que es posible realizar la hidrogenación por lotes, o de forma continua.

- 35 La relación (referida al peso) de E-citral al catalizador en la mezcla de reacción de hidrogenación es habitualmente al menos 5:1.

La hidrogenación de E-citral se lleva a cabo en un disolvente (o mezcla de disolventes), o sin usar ningún disolvente.

En otras palabras, una realización de la presente solicitud es una hidrogenación libre de disolventes en la etapa (ii).

Libre de disolventes significa sin las cantidades habituales de tales compuestos. Se quiere decir que no se añade disolvente a los materiales de partida.

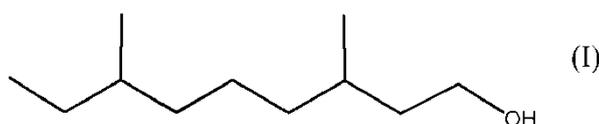
5 Pero es posible que algunos de los materiales usados en la hidrogenación puedan comprender trazas de un disolvente, que se pueden originar a partir de su producción. Pero la cantidad de tales impurezas es pequeña, menos de 10%, y generalmente menos de 2%.

También se puede usar un disolvente o una mezcla de disolventes para la hidrogenación en la etapa (ii). Los disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos que tienen 5-10 átomos de carbono; hidrocarburos aromáticos que tienen 5-10 átomos de carbono; ésteres; éteres y alcoholes.

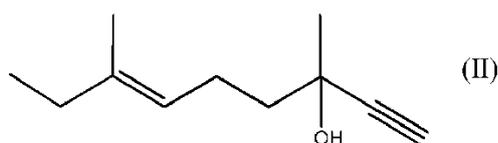
10 Se prefiere que se usen disolventes que son líquidos en condiciones normales, lo que permite una manipulación fácil.

Los disolventes preferidos son THF, n-hexano, n-heptano, 2-propanol, tolueno y acetato de etilo.

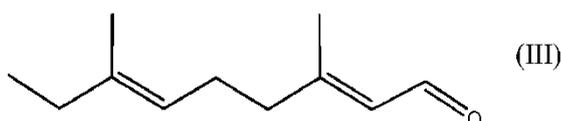
Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento (A) para la preparación de 3,7-dimetilnonan-1-ol (compuesto de fórmula I)



15 caracterizado por que, en una primera etapa (i), un compuesto de fórmula (II)



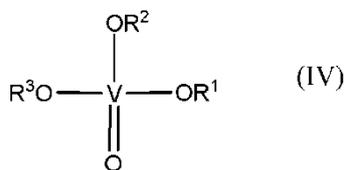
se somete a una reacción de transposición, en la que se obtiene el compuesto de fórmula (III)



20 y, en una segunda etapa (ii),

el compuesto de fórmula (III) se reduce al compuesto de fórmula (I) usando un catalizador metálico.

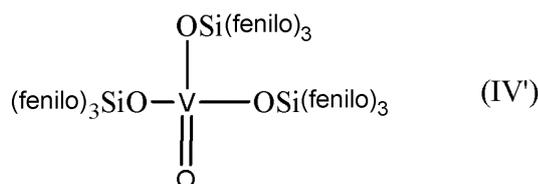
La invención también se refiere a un procedimiento (B), que es un procedimiento (A), en el que en la etapa (i) se usa un catalizador de fórmula (IV)



25 en la que R¹, R² y R³ son, independientemente entre sí, un resto de alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado o Si(R⁴)₃, en el que cada R⁴ es, independientemente entre sí, un resto de alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado o fenilo sustituido o no sustituido.

30 La invención también se refiere a un procedimiento (B'), que es un procedimiento (B), en el que en la etapa (i) se usa un catalizador de fórmula (IV), en la que R¹, R² y R³ tienen todos el mismo significado, y en la que R¹, R² y R³ son un resto de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado o Si(R⁴)₃, en el que cada R⁴ es un resto de alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado o fenilo sustituido o no sustituido.

La invención también se refiere a un procedimiento (B''), que es un procedimiento (B), en el que en la etapa (i) se usa un catalizador de fórmula (IV')



La invención también se refiere a un procedimiento (C), que es un procedimiento (A), (B), (B') o (B''), en el que en la etapa (i) la reacción se lleva a cabo en al menos un hidrocarburo como disolvente.

5 La invención también se refiere a un procedimiento (D), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B'') o (C), en el que en la etapa (i) la reacción se lleva a cabo en al menos un hidrocarburo escogido del grupo que consiste en aceite de parafina, hexano y xileno.

La invención también se refiere a un procedimiento (E), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C) o (D), en el que en la etapa (i) la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 50°C a 200°C.

10 La invención también se refiere a un procedimiento (F), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D) o (E), en el que en la etapa (i) la reacción se lleva a cabo a presión normal.

La invención también se refiere a un procedimiento (G), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E) o (F), en el que en la etapa (ii) se usa H₂ gaseoso puro o una mezcla gaseosa que comprende H₂.

15 La invención también se refiere a un procedimiento (H), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E), (F) o (G), en el que en la etapa (ii) la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de 1,5-40 bares, más preferiblemente 2-30 bares.

La invención también se refiere a un procedimiento (I), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E), (F), (G) o (H), en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de níquel.

La invención también se refiere a un procedimiento (J), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E), (F), (G), (H) o (I), en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de níquel heterogéneo.

20 La invención también se refiere a un procedimiento (K), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I) o (J), en el que la etapa (ii) se lleva a cabo sin usar ningún disolvente.

La invención también se refiere a un procedimiento (L), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I) o (J), en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes.

25 La invención también se refiere a un procedimiento (M), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (J) o (L), en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en al menos un disolvente escogido del grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos que tienen 5-10 átomos de carbono; hidrocarburos aromáticos que tienen 5-10 átomos de carbono; ésteres; éteres; alcoholes.

30 La invención también se refiere a un procedimiento (N), que es un procedimiento (A), (B), (B'), (B''), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (J), (L) o (M), en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en al menos un disolvente escogido del grupo que consiste en THF, n-hexano, n-heptano, 2-propanol, tolueno y acetato de etilo.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. Si no se establece de otro modo, todas las partes dadas se refieren al peso, y la temperatura se da en °C.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Preparación de 3,7-dimetilnona-2,6-dienal

35 Se colocaron etil deshidrolinalool (3,7-dimetilnon-6-en-1-in-3-ol, 27,4 g), ácido esteárico (465 mg), trifenilsilanol (5,87 g), óxido de tris-(trifenilsiloxi)-vanadio (2,95 g) y aceite de parafina (163 g) en un matraz de cuatro bocas de 350 ml. Con el baño de aceite (temperatura 145°C), la mezcla se calentó bajo un ligero exceso de argón. Se alcanzó una temperatura interna de ~138°C, y la mezcla de reacción se agitó durante un total de cinco horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta una TI de ~70°C, y se instaló equipo de destilación en el matraz de reacción. El producto, que incluye etil deshidrolinalool sin convertir, se destiló a una temperatura de cabeza de hasta 59°C a 0,05-0,08 mbares. Después de aproximadamente 1 h, se completó la destilación. El producto se analizó mediante GC con patrón interno (hexadecano).

Se aisló un aceite ligeramente amarillo transparente (28,1 g).

45 El análisis de GC mostró 0,96% en peso de etil deshidrolinalool sin convertir, y 88,9% en peso de cuatro isómeros de etil-citral. Conversión: 99,0%, rendimiento 92,2%.

Ejemplo 2a – Preparación de 3,7-dimetilnonan-1-ol

Se añadió el catalizador de níquel (Johnson Matthey A4000, 250 mg) a un reactor de 100 ml equipado con un agitador de arrastre de gas. El catalizador se lavó con etanol anhidro 3x y heptano 2x. Se añadieron 3,7-dimetilnona-2,6-dienal (5,0 g) y el heptano (40 g), y el autoclave se cerró herméticamente. El reactor se purgó 5 veces con nitrógeno, y 5 veces con hidrógeno. El reactor se calentó hasta 80°C, y después se sometió a una presión de 20 bares con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Al final de la reacción, el reactor se enfrió hasta la temperatura ambiente, la presión se liberó, y se purgó una vez con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se analizó mediante GC para determinar la conversión y selectividad. Rendimiento: 5,0 g de un aceite incoloro, conversión >99%, producto 98,5%.

10 RMN 1H: 3,77-3,61 (2H, m), 1,70-1,48 (2H, m), 1,47-1,00, 11H, m) and 0,94-0,81 (9h, m)

Espectro de masas: 154 (M-H₂O), 139, 125, 97, 83, 70, 55, 41, 29

IR (cm⁻¹): 3324 (br), 2957, 2925, 2872, 1461, 1377

Ejemplo 2b – Preparación de 3,7-dimetilnonan-1-ol

15 De forma similar al ejemplo 2a, se hicieron reaccionar 3,7-dimetilnona-2,6-dienal (5.0 g), acetato de etilo (40 g) y el catalizador de níquel (Johnson Matthey A4000, 250 mg) a 80°C, 20 bares de hidrógeno durante 20 horas. Rendimiento: 5,00 g de un aceite incoloro, conversión >99%, producto 98,9%.

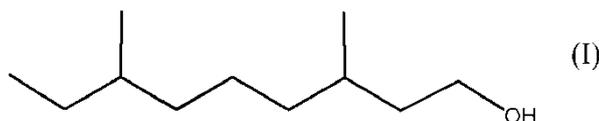
Ejemplo 3 – Preparación de 3,7-dimetilnonan-1-ol, libre de disolventes

20 El catalizador de níquel (1 g) se añadió a un reactor de 100 ml equipado con un agitador de arrastre de gas. El catalizador se lavó con etanol anhidro y acetato de etilo. Se añadió E-citral (3,7-dimetilnona-2,6-dienal, 40 g), y el reactor se cerró herméticamente. El reactor se purgó 5 veces con nitrógeno, y 5 veces con hidrógeno. El reactor se calentó hasta 80°C, y después se sometió a una presión de 20 bares con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 horas. Al final de la reacción, el reactor se enfrió hasta la temperatura ambiente, la presión se liberó, y se purgó una vez con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y se analizó mediante GC para determinar la conversión y selectividad. Rendimiento: 39,29 g de un aceite incoloro, conversión >99%, producto 98,6%.

25

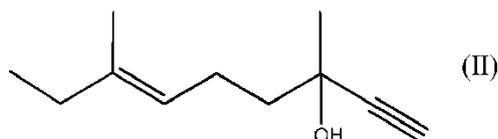
REIVINDICACIONES

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

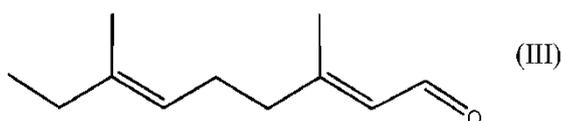


caracterizado por que, en una primera etapa (i)

5 un compuesto de fórmula (II)



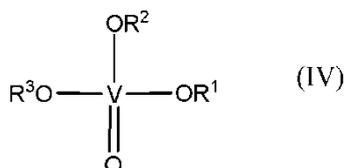
se somete a una reacción de transposición, en la que se obtiene el compuesto de fórmula (III)



y, en una segunda etapa (ii),

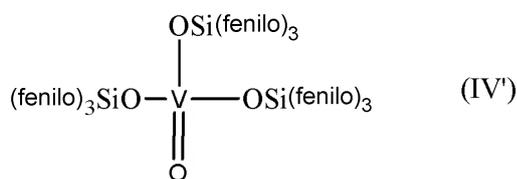
10 el compuesto de fórmula (III) se reduce al compuesto de fórmula (I) usando un catalizador metálico.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (i) se usa un catalizador de fórmula (IV)



15 en la que R¹, R² y R³ son, independientemente entre sí, un resto de alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado o Si(R⁴)₃, en el que cada R⁴ es, independientemente entre sí, un resto de alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado o fenilo sustituido o no sustituido.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (i) se usa un catalizador de fórmula (IV')



4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) la reacción se lleva a cabo en al menos un hidrocarburo como disolvente.

20 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 50°C a 200°C.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) la reacción se lleva a cabo a presión normal.

25 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (ii) se usa H₂ gaseoso puro o una mezcla gaseosa que comprende H₂.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (ii) la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de 1,5-40 bares, más preferiblemente 2-30 bares.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en

presencia de un catalizador de níquel.

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo sin usar ningún disolvente.

5 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente se escoge del grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos que tienen 5-10 átomos de carbono; hidrocarburos aromáticos que tienen 5-10 átomos de carbono; ésteres; éteres; alcoholes.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que el disolvente se escoge del grupo que consiste en THF, n-hexano, n-heptano, 2-propanol, tolueno y acetato de etilo.