

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 583**

51 Int. Cl.:

C07C 403/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2014** **PCT/IL2014/050911**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015** **WO15059696**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2014** **E 14856292 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 3060546**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de ésteres insaturados**

30 Prioridad:

21.10.2013 IL 22899013

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

12.09.2019

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES
INC. (100.0%)**

**521 West 57th Street
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**BECKER, YIGAL y
CHESKIS, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 724 583 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

Procedimientos para la preparación de ésteres insaturados

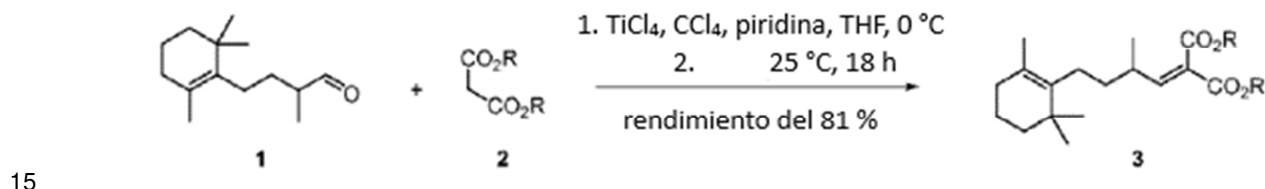
Campo de la técnica

- 5 La invención proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de alquilo C₁₋₄, que son precursores útiles para la síntesis de los productos de la familia del ámbar como 3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2;1-b]furano.

Técnica anterior y antecedentes de la invención

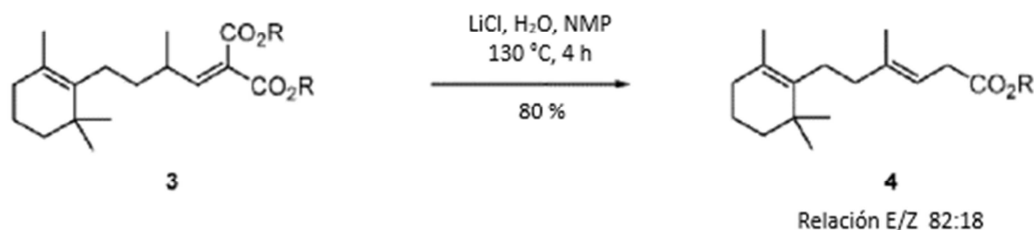
Las referencias consideradas como pertinentes como antecedentes de la materia objeto de la presente divulgación se enumeran a continuación:

- 10 El documento WO2012085056 enseña que el 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de alquilo (**4**) con alto contenido de isómero E se sintetiza en dos etapas. En la primera etapa citada de WO2011073387, la condensación de Knoevenagel de 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) con malonato de dialquilo (**2**) en presencia de tetracloruro de titanio, piridina y una mezcla de tetracloruro de carbono-THF da el intermedio malonato conjugado **3**.



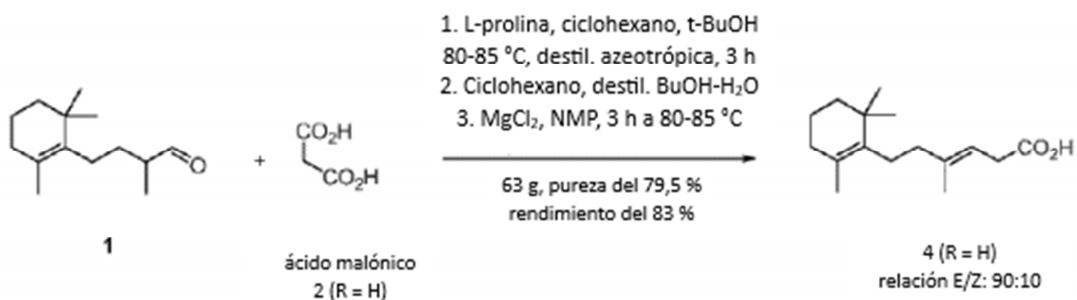
La desventaja de este procedimiento se debe a la naturaleza corrosiva y fumante del tetracloruro de titanio y el uso de tetracloruro de carbono, disolvente poco respetuoso con el medioambiente. Además, piridina y THF son solubles en agua y no se reciclan fácilmente.

- 20 En la siguiente etapa, el documento WO2012085056 enseña que el éster conjugado **3** es descarbalcoxilado en presencia de cloruro de litio y NMP (N-metil-2-pirrolidona) para dar el monoéster **4** que tiene alto contenido de E:



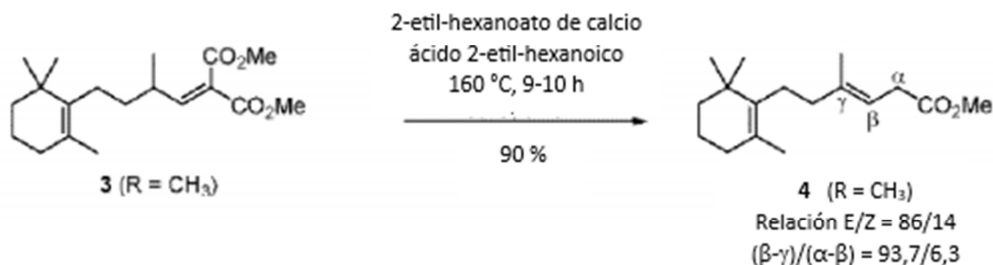
El cloruro de litio puede sustituirse por cloruro de magnesio con resultados similares.

- 25 En una nueva forma de realización del documento WO2012085056, el aldehído **1** es condensado con ácido malónico (**2**, R = H) en presencia de una cantidad catalíticamente efectiva de un acetato de amonio o de un aminoácido como prolina, o un dipéptido como glicil-glicina en una mezcla de ter-butanol-hexano para dar el intermedio malonato conjugado **3** (R = H). El disolvente se reemplaza, después, por NMP, se añade cloruro de litio o cloruro de magnesio, y la mezcla se calienta para efectuar la descarbalcoxilación a **4** (R = H).



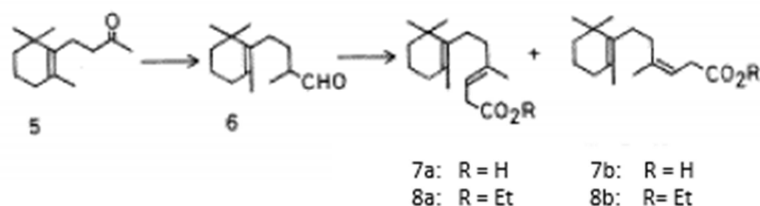
La desventaja de esta etapa es la necesidad de recuperar tres diferentes disolventes orgánicos.

Según el documento US7932418, el éster conjugado **3** puede ser descarbalcoxilado a **4** (R = alquilo) con alto rendimiento, alta selectividad beta-gamma y alta selectividad de E en presencia de cantidad catalítica de 2-etilhexanoato de calcio. La menor selectividad de E se obtuvo utilizando 2-etilhexanoato de magnesio o MgCl_2 como catalizadores de trans-esterificación.



La desventaja de este procedimiento es el uso del relativamente costoso catalizador 2-etilhexanoato de calcio.

Tsuneo Kawanobe et al., New Syntheses of (±)-Ambrox, (+)-Ambra Oxide and Their Stereoisomers, Agricultural and Biological Chemistry (1986), páginas 1475-1480, XP000561979, divulga la síntesis de una mezcla de ácido *trans*-β-monociclohomofernésico (**7a**) y un isómero *cis* (**7b**) con un rendimiento del 87 % (aprox. 1:1). La mezcla ácida de **7a** y **7b** fue esterificada mediante $\text{TiCl}_4/\text{EtOH}$ para dar una mezcla de éster (**8a~b**).



ESQUEMA 1.

Descripción general

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de alquilo (**4**) que comprende una sola etapa en donde 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) se hace reaccionar con malonato de monoalquilo (**5**); en donde R es seleccionado de alquilo C₁-C₄.



Dicho procedimiento de la invención reivindicada es catalizado por al menos un ácido de Lewis metálico anhidro en al menos un disolvente aprótico dipolar; en donde se selecciona al menos un ácido de Lewis metálico anhidro de MgCl_2 y LiCl .

En algunas formas de realización, dicho, al menos uno, disolvente aprótico dipolar se selecciona de dimetilacetamida (DMAC), dimetilsulfóxido (DMSO), NMP (N-metil-2-pirrolidona) y cualquier combinación de los mismos.

En la invención reivindicada, dicho, al menos uno, ácido de Lewis metálico anhidro es seleccionado de MgCl_2 y LiCl .

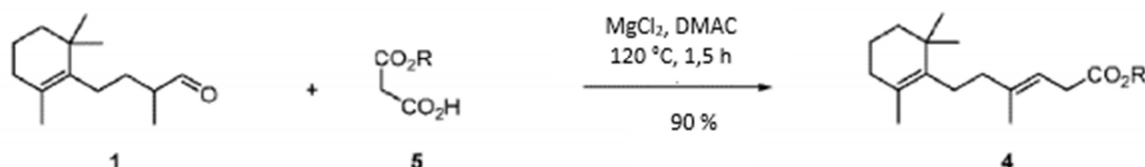
En algunas formas de realización, el procedimiento de la invención es catalizado por MgCl_2 en presencia de dimetilacetamida como único disolvente.

En algunas formas de realización, el producto del procedimiento de la invención, el 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato (**4**), se produce en una relación de E:Z de entre 82:18 y 90:10.

En algunas otras formas de realización, el procedimiento de la invención se realiza a una temperatura de entre 60 °C y 120 °C.

Descripción detallada de las formas de realización

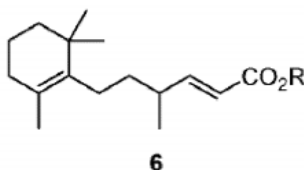
- 5 Actualmente se ha descubierto que 4-metil-6-[2,6,6-trimetilciclohex-1-enil]hex-3-enoato de alquilo (**4**) que tiene una alta relación E/Z y una alta relación (β - γ)/(α - β) puede sintetizarse en una sola etapa mediante la condensación de Knoevenagel modificada entre 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) y malonato de monoalquilo (**5**) en presencia de un solo disolvente.



- 10 La reacción es catalizada por cloruro de magnesio anhidro (MgCl_2) en disolventes apróticos dipolares tales como dimetilacetamida (DMAC), dimetilsulfóxido (DMSO) o NMP (N-metil-2-pirrolidona). Otro ácido de Lewis, LiCl , también fue utilizado para la preparación de **4**.

Se prefiere la dimetilacetamida, que tiene alta polaridad, alta estabilidad, temperatura de ebullición relativamente baja y bajo costo.

- 15 Cuando un catalizador amina, como la beta-alanina o L-prolina, se utilizó para catalizar la condensación, el éster conjugado no deseado **6** se obtuvo con alto rendimiento. Esta reacción está fuera del alcance de la invención reivindicada.



- 20 De acuerdo con las condiciones de reacción (concentración de disolvente, naturaleza del grupo R en **2** y concentración del catalizador) la relación E:Z podría variar de 82:18 a 90:10. En la invención reivindicada, R es un grupo alquilo seleccionado de C_1 a C_4 . Los ésteres de malonato de monoalquilo preferidos son el malonato de monometilo y el malonato de monoetilo.

El cloruro de magnesio anhidro está fácilmente disponible y es respetuoso con el medio ambiente. Por otro lado, inesperadamente se descubrió que el cloruro de magnesio forma un complejo líquido bien con NMP o bien con DMAC que se separa fácilmente del producto orgánico al enfriar la mezcla de reacción por debajo de 60 °C.

- 25 El complejo líquido se puede reciclar, lo que mejora en gran medida la economía global del procedimiento. DMAC es el disolvente preferido debido a su coste relativamente menor y menor temperatura de ebullición. Cuando se utiliza DMSO como disolvente se obtienen rendimientos ligeramente más bajos y no se obtiene ningún complejo líquido.

Ejemplo 1

- 30 En un reactor se cargaron 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) (166 g, 98 % pureza), dimetilacetamida (240 g) y cloruro de magnesio anhidro (55 g). El reactor se sometió a un barrido con nitrógeno y la mezcla se agitó y se calentó a 105 °C.

Luego se añadió malonato de monoetilo (160 g, 99,5 % de pureza) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas.

- 35 La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C, se separó la fase líquida inferior de dimetilacetamida- MgCl_2 , y la fase orgánica se lavó con agua (120 g) para dar 227 g de un aceite de color amarillo pálido. El producto consistía en (porcentajes de área de la CG) de 10,8 % Z-**4** y 79,4 % E-**4** (E:Z = 88:12). La suma del rendimiento de los isómeros según norma interna fue del 91 %.

Ejemplo 2

Preparación de 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-enoato de etilo de alto contenido de E (**4**, R = etilo).

Se calentaron 2-metil-4-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) (10 g, 79 % pureza), dimetilacetamida (12 g), malonato de monoetilo (8 g, Alfa Aesar de 96 % de pureza) y MgCl_2 (2,75 g Sigma, anhidro, >98 %) a 120 °C mientras se sometían a agitación y luego continuaron agitándose a esta temperatura durante 2 horas. El rendimiento, por la pureza, del isómero E-**4** según la CG fue del 81 %, y del isómero Z-**4** fue del 11 % (la relación E/Z = 88:12). El contenido de la suma de isómeros según norma interna fue del 75 %.

La mezcla de reacción se enfrió a 60 °C, la fase inferior de MgCl_2 -DMAC se separó, la fase orgánica se lavó con agua y se destiló a 120-130 °C/0,1 mm.

Después de la destilación, el contenido de isómero E fue del 71 % y el contenido del isómero Z fue del 9,5 %.

Ejemplo 3

Preparación de 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-enoato de etilo de alto contenido de E (**4**, R = etilo).

Se calentaron 2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) (10 g, 79 % de pureza), dimetilacetamida (10 g), malonato de monoetilo (5,5 g) y LiCl (2 g) a 130 °C durante 1 hora. Luego se añadió malonato de monoetilo (9 g) a 130 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó con agua (50 g) y hexano (15 ml). La fase orgánica fue separada y lavada 3 veces con 20 ml de agua, luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 12 g del producto crudo que contenía, según la CG, 52 % del isómero E-**4**, 9,5 % del isómero Z-**4** y 10 % de isómero conjugado **6**. El rendimiento, por la pureza, del isómero E fue del 59 %.

Ejemplo 4 de referencia

Preparación de ácido 4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-enoico de alta E (**4**, R = H)

Se calentaron 2-metil-4-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) (10 g, 79 % de pureza), dimetilacetamida (12 g), ácido malónico (8 g) y MgCl_2 (3 g) a 130 °C durante 2 horas.

Según la CG, la mezcla de reacción contenía un 39,6 % de ácido E-monociclohomo-farnésico (**4**, R = H) y un 14,5 % del isómero Z-**4** correspondiente.

Ejemplo 5 de referencia

Preparación de (E)-4-metil-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-2-enoato de etilo (**6**, R = etilo).

En el matraz de fondo redondo de 100 ml se colocaron 2-metil-4-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) (18 g, pureza del 74 %), dimetilacetamida (48 g) y malonato de monoetilo (12 g), y se añadió beta-alanina (0,75 g). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La dimetilacetamida se evaporó bajo presión reducida y el residuo se destiló a 135-140 °C/0,1 mm para dar 14,7 g de un aceite de color amarillento que contenía 91 % del isómero conjugado E-**6**. El rendimiento, por la pureza, del isómero E-**6** fue del 75 %.

Ejemplo 6 de referencia

Se calentaron 2-metil-4-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) (2 g, 79 % de pureza), dimetilacetamida (3 g), malonato de monoetilo (2 g) y TiCl_4 (0,8 g) a 120 °C durante 0,5 horas.

Según la CG se obtuvo un 32,2 % de éster etílico E-monociclohomo-farnésico (**4**, R = etilo), 8,3 % isómero Z-**4** y 7,5 % de isómero conjugado **6**.

Al enfriar la mezcla de reacción no se formó ningún complejo TiCl_4 -DMAC. Además, se produjo cierta polimerización.

Ejemplo 7 de referencia

Repitiendo el ejemplo 5 con tetracloruro de estaño (SnCl_4) dio un 12 % de isómero E-**4** y un 6 % de isómero Z-**4**.

Ejemplo 8 de referencia

Repitiendo el ejemplo 5 con AlCl_3 dio el isómero conjugado **6** con un rendimiento de ~43 %. El rendimiento del isómero E-**4** fue sólo de 3,7 %.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 4-metil-6-((2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de alquilo (**4**) que comprende una sola etapa en donde 2-metil-4-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal (**1**) se hace reaccionar con malonato de monoalquilo (**5**);

5 en donde R es seleccionado de alquilo C₁-C₄;



en donde el procedimiento es catalizado por al menos un ácido de Lewis metálico anhidro con al menos un disolvente aprótico dipolar; y

en donde se selecciona al menos un ácido de Lewis metálico anhidro de MgCl₂ y LiCl.

10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde se selecciona al menos un disolvente aprótico dipolar de dimetilacetamida (DMAC), dimetilsulfóxido (DMSO), NMP (N-metil-2-pirrolidona) y cualquier combinación de los mismos.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, que es catalizado por MgCl₂ en presencia de dimetilacetamida como único disolvente.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicho producto 4-metil-6-((2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)hex-3-enoato de alquilo (**4**) se produce en una relación de E:Z entre 82:18 y 90:10.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, que se realiza a una temperatura de entre 60 °C y 120 °C.