

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 344**

51 Int. Cl.:

C07C 45/51 (2006.01)

C07C 49/543 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/EP2015/056595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144832**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15712621 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3122713**

54 Título: **Proceso para la producción de 1-(5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)etanona y 1-(5,5-dimetilciclohex-6-en-1-il)etanona**

30 Prioridad:

28.03.2014 EP 14162237

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

15.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BONRATH, WERNER;
BEUMER, RAPHAEL y
LETINOIS, ULLA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 727 344 T3

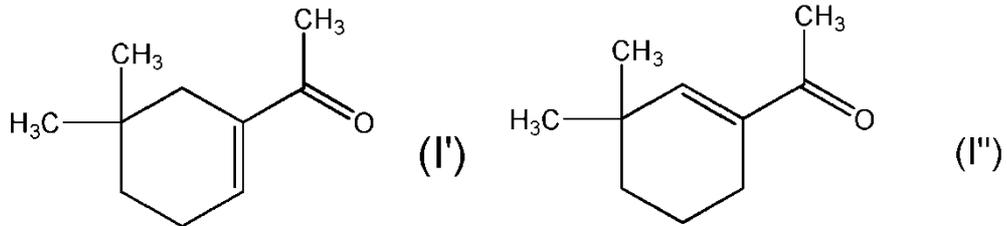
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Proceso para la producción de 1-(5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)etanona y 1-(5,5-dimetilciclohex-6-en-1-il)etanona

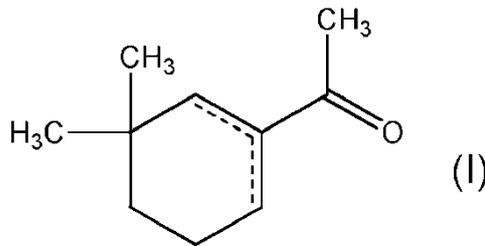
La presente invención se refiere a un método mejorado de producción de 1-(5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)etanona y 1-(5,5-dimetilciclohex-6-en-1-il)etanona.

- 5 La 1-(5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)etanona (compuesto de la fórmula (I')) y 1-(5,5-dimetilciclohex-6-en-1-il)etanona (compuesto de la fórmula (I''))

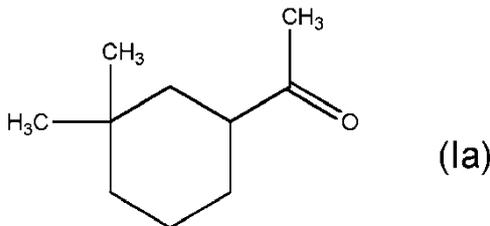


son productos intermedios versátiles e importantes para la síntesis de diversos compuestos de fragancia conocidos.

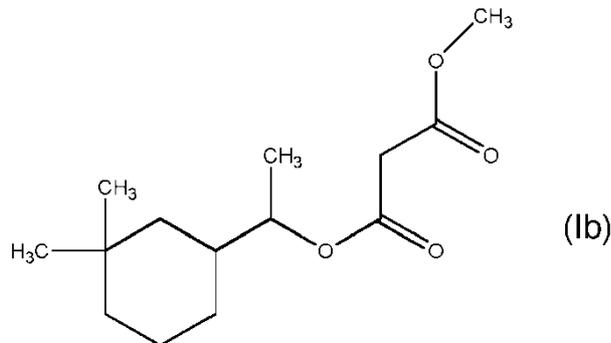
- 10 En el contexto de la presente solicitud de patente, los compuestos de la fórmula (I') y de la fórmula (I'') se resumen por la siguiente fórmula (I)

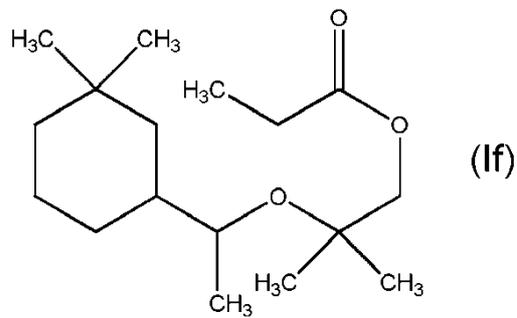
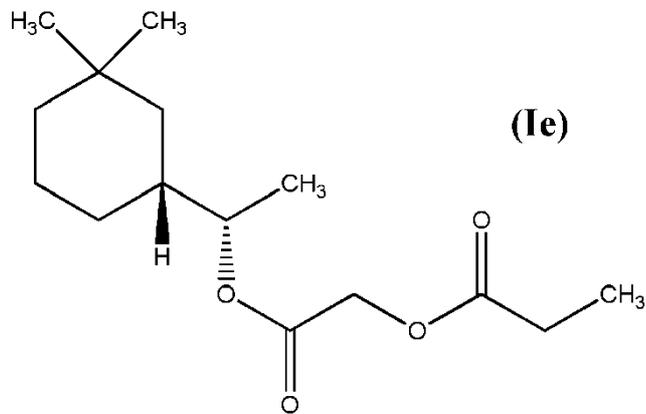
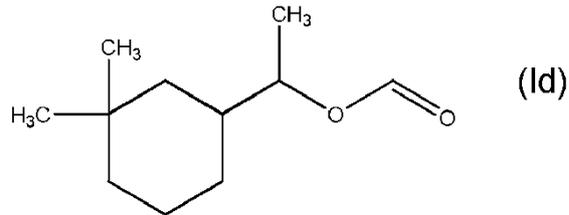
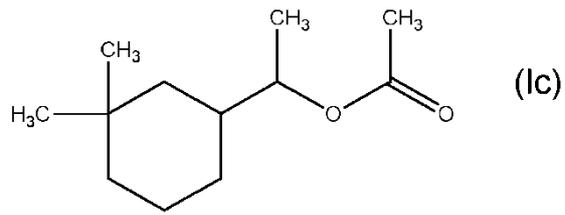


Los compuestos de la fórmula (I) (que significa ya sea el compuesto de la fórmula (I') o el compuesto de la fórmula (I'') como tales, además de cualquier mezcla de estos dos compuestos) se pueden usar para producir, por ejemplo, los siguientes compuestos de las fórmulas (Ia) a (Ig):

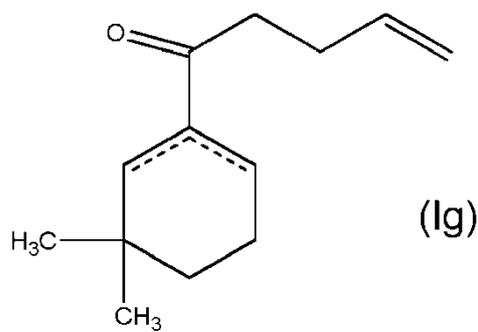


15



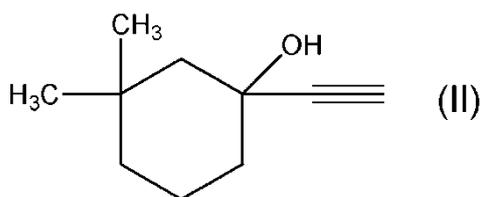


5 y



Se conocen bien del estado de la técnica todas estas reacciones para obtener los compuestos de la fórmula (Ia) a (Ig) a partir del compuesto de la fórmula (I).

10 Los compuestos de la fórmula (I) se producen normalmente usando ácido fórmico (HCOOH) como catalizador en la transposición de compuestos que tienen la fórmula (II)



Esta reacción se describe, por ejemplo, en el documento de patente US4147672.

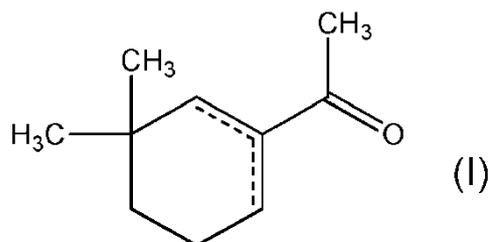
El uso de P_2O_5 como catalizador también se conoce del documento de patente WO2004050602 y P. Kraft et al. en European Journal of Organic Chemistry, 2004, 2, 354-365.

- 5 El método de producción usando ácidos fuertes de Bronsted en condiciones de reacción corrosivas provoca algunos problemas.

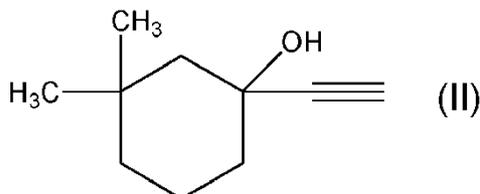
Por ejemplo, es necesario usar equipo caro resistente a los ácidos para la producción. Además, la manipulación de los compuestos corrosivos no es fácil para el equipo de producción.

- 10 Debido a la importancia de los compuestos de la fórmula (I), siempre existe una necesidad de descubrir un método mejorado para la producción de los compuestos de la fórmula (I). Sorprendentemente, se descubrió que es posible producir los compuestos de la fórmula (I) por una transposición de Rupe-Kambli catalizada con oro.

Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso (A) para la producción de los compuestos de la fórmula (I)

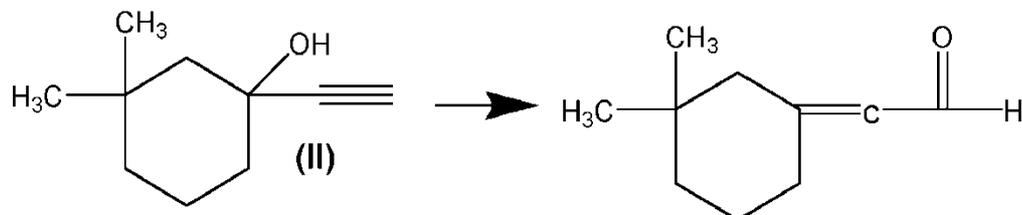


por una reacción de transposición del compuesto de la fórmula (II)



- 15 en la que la reacción de transposición se cataliza en presencia de al menos un complejo de Au (I) como se define más adelante.

Un problema adicional, que ocurre cuando se sintetizan los compuestos de la fórmula (I), es que existen reacciones competitivas que ocurren, tales como la transposición de Meyer Schuster:



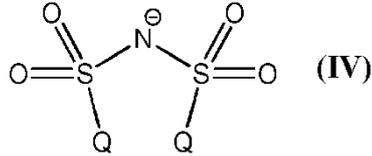
- 20 Usando el catalizador de oro se suprime (más o menos) la reacción secundaria anteriormente mencionada (que no conduce a los compuestos de la fórmula (I)), que significa que son excelentes el rendimiento y la conversión del nuevo proceso según la presente invención.

- 25 Los complejos de Au (I) usados como catalizadores para el proceso según la presente invención son de la siguiente fórmula (III):



en la que

Z es un anión, que se selecciona del grupo que consiste en $[BX_4]$, $[PX_6]$, $[SbF_6]$, $[ClO_4]$, CF_3COO^- , sulfonatos, tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato ($BArF^-$), tetrafenilborato, y el anión de la fórmula (IV);

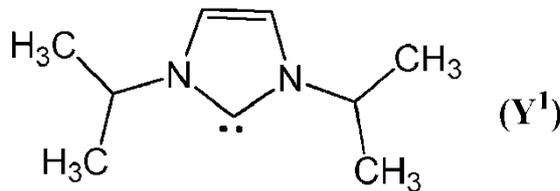


5 en la que Q representa un fenilo o un alquilo C_{1-8} que se sustituye preferentemente por al menos un sustituyente elegido del grupo que consiste en F, Cl, NO_2 y

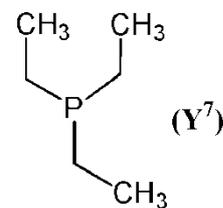
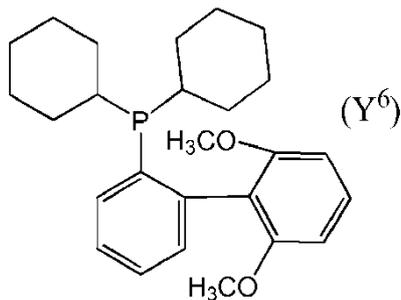
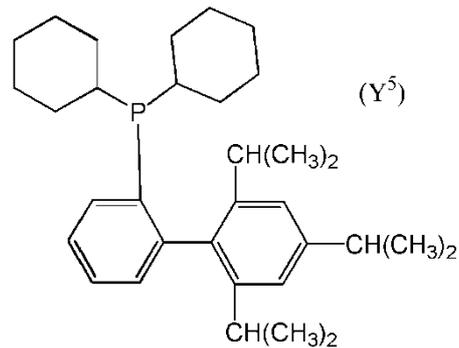
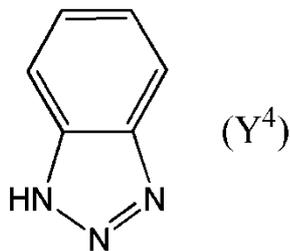
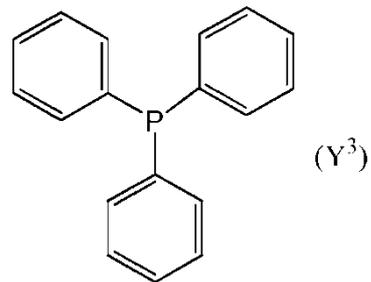
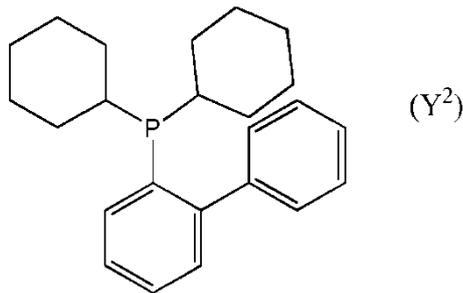
X es un átomo de halógeno, especialmente F y Cl, y

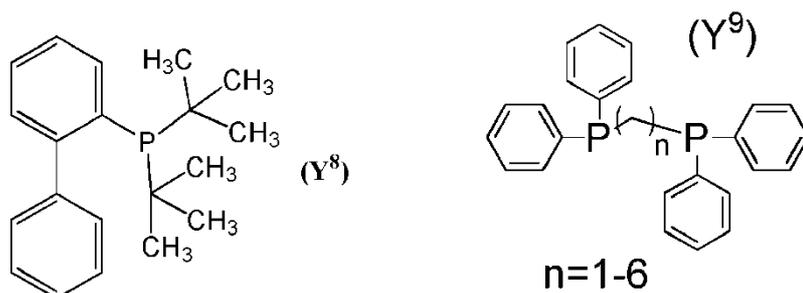
Y es un ligando orgánico,

en la que Y es un ligando orgánico seleccionado del grupo que consiste en los siguientes ligandos (Y^1) a (Y^{10}):

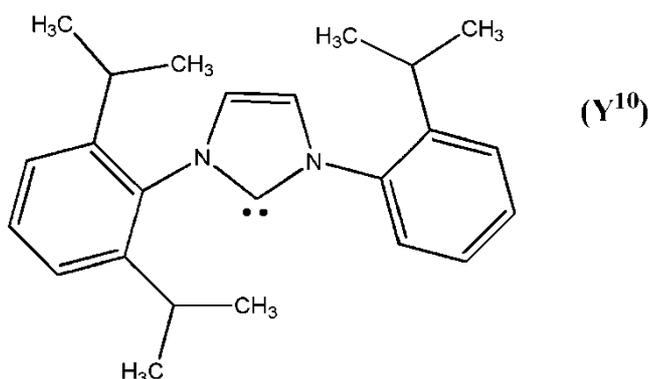


10

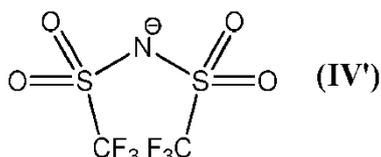




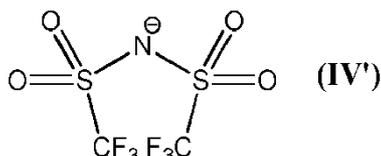
y



- 5 Preferentemente, Z es un anión seleccionado del grupo que consiste en los siguientes aniones [BF₄]⁻, [PF₆]⁻, [SbF₆]⁻, [ClO₄]⁻, CF₃COO⁻, sulfonatos (tales como triflato CF₃SO₃⁻), tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (BAR_F⁻), tetrafenilborato, y el anión de la fórmula (IV')



- 10 Por tanto, la presente invención también se refiere al proceso (B), que es el proceso (A), en el que el anión Z se selecciona del grupo que consiste en los siguientes aniones [BF₄]⁻, [PF₆]⁻, [SbF₆]⁻, [ClO₄]⁻, CF₃COO⁻, sulfonatos (tales como triflato CF₃SO₃⁻), tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (BAR_F⁻), tetrafenilborato, y el anión de la fórmula (IV')



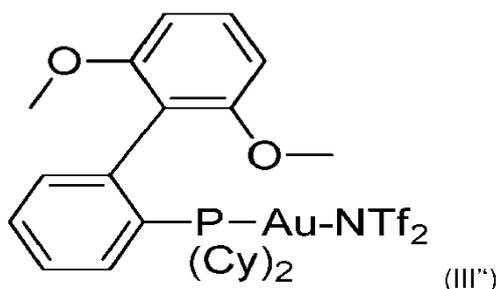
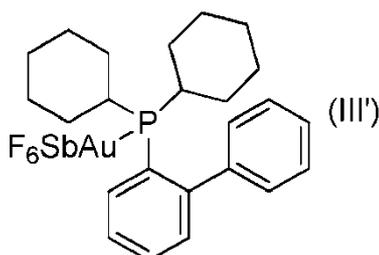
El catalizador (el complejo de Au (I)) se puede añadir a la mezcla de reacción en la forma, que se define por la fórmula (I), pero también es posible que el complejo de Au (I) se forme *in situ* en la mezcla de reacción (antes de añadir el material de partida o después de añadir el material de partida).

- 15 Por ejemplo, es posible añadir el ligando orgánico en forma de una sal (tal como, por ejemplo, un cloruro: Y-Au (I)Cl) y el anión en forma de una sal metálica (tal como, por ejemplo, una sal de plata Ag (I)Z). Entonces se forma *in situ* el complejo de Au (I) y la sal metálica resultante (por ejemplo, AgCl) no interfiere negativamente.

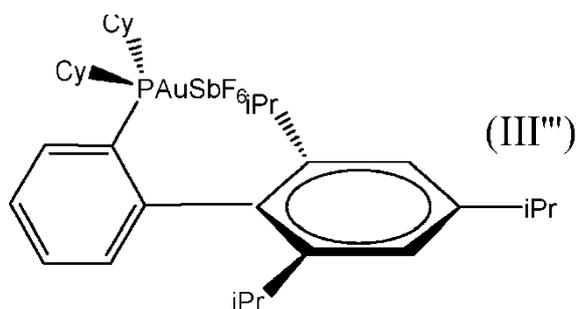
Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso (C), que es el proceso (A) o (B), en el que el complejo de Au (I) se añade a la mezcla de reacción como tal.

- 20 Además, la presente invención se refiere a un proceso (D), que es el proceso (A), (B) o (C), en el que el complejo de Au (I) se forma *in situ* en la mezcla de reacción.

Los complejos de Au (I) preferidos de la fórmula (III) son los siguientes.



y



5 en las que Cy es ciclohexilo, iPr es isopropilo y Tf es triflato.

Por tanto, proceso preferido se refiere a un proceso como se ha descrito anteriormente en el que se usa al menos un complejo de la fórmula (III'), (III'') y/o (III''').

10 El proceso según la presente invención se lleva a cabo normalmente en un disolvente (o una mezcla de disolventes). Los disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos, alcoholes. Los disolventes preferidos son alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-butanol y terc-butanol.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso (E), que es el proceso (A), (B), (C) o (D), en el que el proceso se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes.

Además, la presente invención se refiere a un proceso (E'), que es el proceso (E), en el que el disolvente se elige del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-butanol y terc-butanol.

15 El proceso según la presente invención se lleva a cabo normalmente a temperatura elevada, normalmente 30 °C - 120 °C. Una temperatura de reacción preferida es entre 40 °C y 110 °C, más preferida entre 50 °C y 100 °C.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso (F), que es el proceso (A), (B), (C), (D) o (E), en el que el proceso se lleva a cabo a temperatura elevada.

20 Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso (F'), que es el proceso (F), en el que el proceso se lleva a cabo a una temperatura desde 30 °C hasta 120 °C.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso (F''), que es el proceso (F), en el que el proceso se lleva a cabo a una temperatura desde 40 °C hasta 110 °C.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso (F'''), que es el proceso (F), en el que el proceso se lleva a cabo a una temperatura desde 50 °C hasta 100 °C.

25 Normalmente, el complejo de Au (I) está presente en una cantidad, en la que la relación entre el sustrato (compuesto de la fórmula (II)) y el catalizador relación es 2 : 1 a 10000 : 1, se prefiere 10 : 1 a 3000 : 1.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un proceso (I), que es el proceso (A), (B), (C), (D), (E), (E'), (F'), (F'') o (F'''), en el que la relación entre sustrato (compuesto de la fórmula (II)) y el catalizador es 2 : 1 a 10000 : 1, preferentemente 10 : 1 a 3000 : 1.

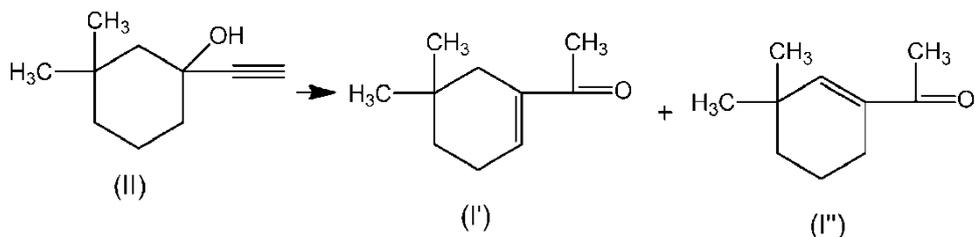
5 El tiempo de reacción del proceso (para obtener el producto deseado en cantidad razonable) según la presente invención es normalmente 60 minutos a 300 minutos.

Como se ha establecido anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como material de partida para la síntesis de otros compuestos orgánicos (especialmente aquellos de las fórmulas (Ia) - (Ig)).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. Si no se establece de otro modo, la temperatura se da en grado Celsius y todas las partes están relacionadas con el peso.

10 **Ejemplos**

Ejemplo 1: Transposición de 1-etinil-3,3-dimetilciclohexanol



15 Se disolvieron 118,8 mg (0,2 mmoles, 0,1 equiv.) de cloruro de dicrohexilfosfina bifenil oro (I) y 56,88 mg (0,2 mmoles, 0,1 equiv.) de triflato de plata bajo argón a 23 °C en 5,0 ml de terc-butanol en una botella con diafragma. Se añadieron 362,6 µl (90 %, 2 mmoles, 1 equiv.) de 1-etinil-3,3-dimetilciclohexanol (90 %, 2 mmoles, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 105 min a 80 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 23 °C. Se tomó una muestra y se analizó por CG y RMN.

La conversión de esta reacción fue 98,9 %. Se obtuvieron los productos de las fórmulas (I' y I'') con un rendimiento de 89,6 % en peso.

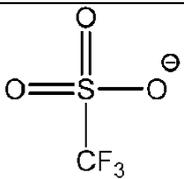
20 Es posible separar los dos isómeros, si se desea.

Ejemplos 2 - 6

Se llevaron a cabo los siguientes ejemplos en la misma condición de reacción que en el Ejemplo 1.

Los ligandos se definen como antes y los ligandos se añaden en la forma de cloruro y los aniones en forma de la sal de Ag (I).

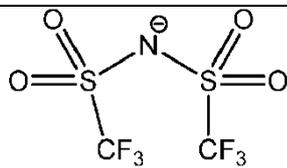
Exp.	ligando	anión	conversión [%]	rendimiento [%]
2	Y ²	SbF ₆ ⁻	98,6	78,3
3	Y ²		95,4	88,9
4	Y ²		98,7	89,1
5	Y ³	BF ₄ ⁻	78,5	40,8

Exp.	ligando	anión	conversión [%]	rendimiento [%]
6	Y ³		75,6	41,9

Ejemplos comparativos (Ejemplos 7 - 11)

Se repitió la misma reacción que se describe en el Ejemplo 1, pero se usaron catalizadores de Au, que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones.

- 5 **El Ejemplo 7 y 8** se llevan a cabo sin ligandos orgánicos. Se usó AuCl en combinación con la sal de plata

Exp.	ligando	anión	conversión [%]	rendimiento [%]
7	-	BF ₄ ⁻	16,8	0
8	-		5,3	3,1

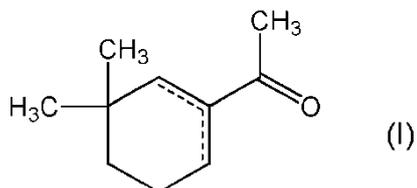
El Ejemplo 9, 10 y 11 y 8 se llevan a cabo con catalizadores donde se adsorbe Au (0) sobre un soporte.

Exp.	Cat	conversión [%]	rendimiento [%]
9	Au/ TiO ₂	2,9	0
10	Au/ Al ₂ O ₃	4,8	0
11	Au/ C	4,6	0

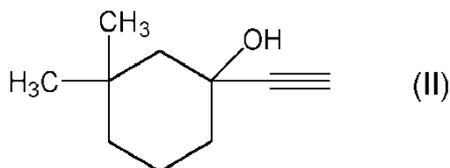
Por tanto, se puede observar que es esencial la elección del catalizador adecuado (reivindicado).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula (I)



por una reacción de transposición del compuesto de la fórmula (II)

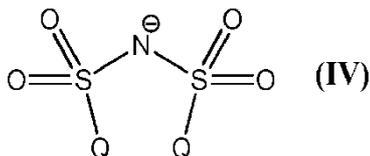


5 en el que la reacción de transposición se cataliza por al menos un complejo de Au (I), en el que se usa al menos un complejo de Au (I) del siguiente compuesto de la fórmula (III)



en la que

10 Z es un anión, que se selecciona del grupo que consiste en [BX₄]⁻, [PX₆]⁻, [SbF₆]⁻, [ClO₄]⁻, CF₃COO⁻, sulfonatos, tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-borato (BAr_F⁻), tetrafenilborato, y el anión de la fórmula (IV)

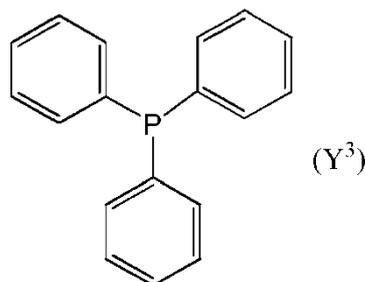
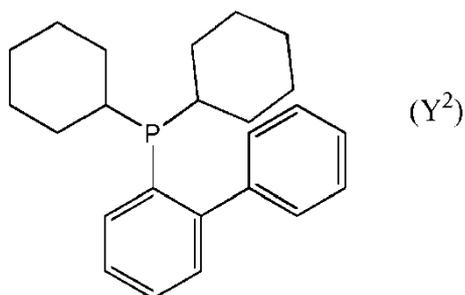
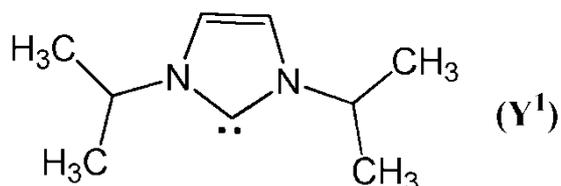


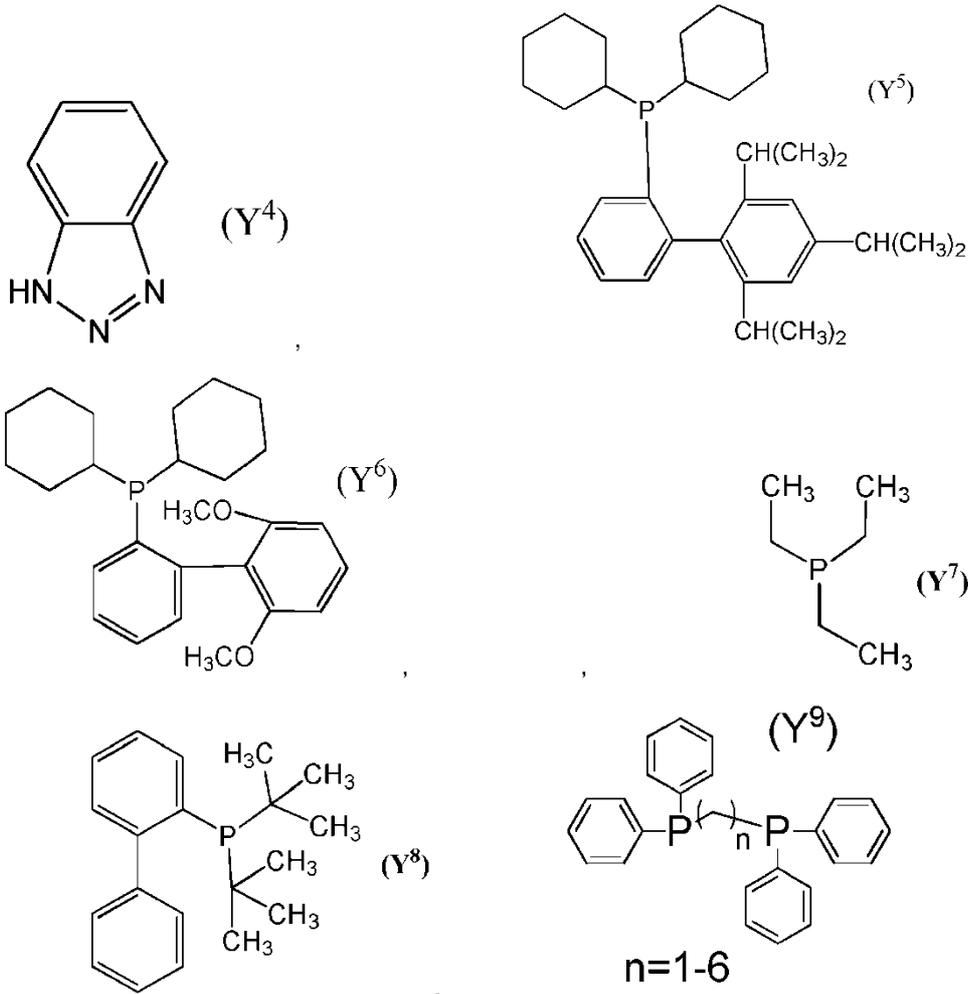
en la que Q representa un fenilo o un alquilo C₁₋₈ que preferentemente se sustituye por al menos un sustituyente elegido del grupo que consiste en F, Cl, NO₂ y

15 X es un átomo de halógeno, especialmente F y Cl, y

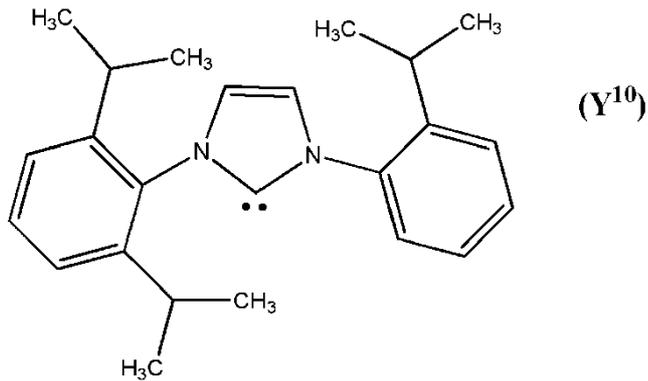
Y es un ligando orgánico,

en el que el ligando orgánico Y del complejo de Au (I) de la fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en



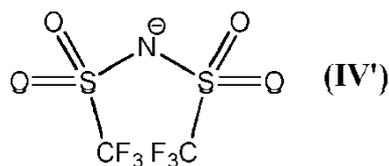


y



5

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el anión Z del complejo de Au (I) de la fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en los siguientes aniones [BF₄]⁻, [PF₆]⁻, [SbF₆]⁻, [ClO₄]⁻, CF₃COO⁻, sulfonatos, tetra(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato (BARF⁻), tetrafenilborato, y el anión de la fórmula (IV')



10 3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el proceso se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes.

4. Proceso según la reivindicación 3, en el que el disolvente se elige del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-butanol y terc-butanol.
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el proceso se lleva a cabo a temperatura elevada.
- 5 6. Proceso según la reivindicación 5, en el que el proceso se lleva a cabo a una temperatura desde 30 °C hasta 120 °C.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación entre el sustrato de la fórmula (II) y el catalizador es 2 : 1 a 10000 : 1, preferentemente 10 : 1 a 3000 : 1.