

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 203**

51 Int. Cl.:

C07C 45/27

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2016** **PCT/EP2016/062434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016** **WO16193330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2016** **E 16726323 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3303278**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 3-metilclopentadecan-1,5-diona**

30 Prioridad:

03.06.2015 EP 15170490

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

16.02.2021

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Str. 38
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**BRU ROIG, MIRIAM y
RUEDENAUER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

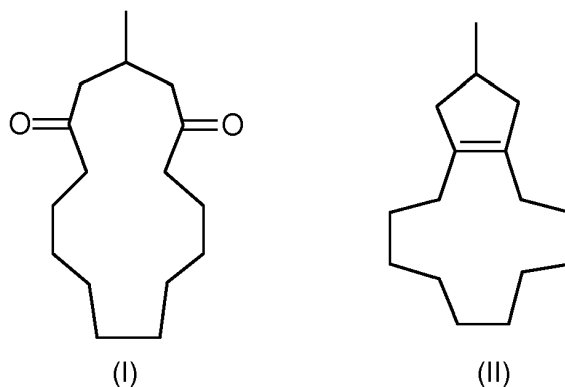
ES 2 806 203 T3

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 preparación de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (I) mediante oxidación de 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] de fórmula (II) con un agente oxidante.



3-metilciclopentadecan-1,5-diona es una dicetona macrocíclica de fórmula (I) que tiene interesantes propiedades olfativas. Puede servir también como precursor de otros odorantes de almizcle macrocíclicos, tales como muscona.

El documento CH 519454 describe la preparación de ciclopentadecan-1,5-diona mediante ozonólisis de bicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] o fotooxidación de bicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] con oxígeno singlete, seguido de reordenamiento ácido de los hidroperóxidos resultantes. El documento CH 519454 describe también la reacción de bicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] con permanganato de potasio. La ozonólisis y la fotooxidación son difíciles de gestionar a gran escala, mientras que el tratamiento de la mezcla de reacción obtenida mediante oxidación con permanganato de potasio es difícil y produce residuos.

El documento CH 513791 describe la preparación de ciclopentadecan-1,5-diona, que comprende la oxidación de bicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] con una cantidad sub-estequiométrica de H_2O_2 acuoso al 55% en ácido fórmico concentrado seguido de una reacción del intermedio con hidróxido de potasio para producir bicyclo[10.3.0]pentadecan-1,12-diol, que a continuación se escinde mediante tratamiento con Pb_3O_4 en ácido acético glacial. El procedimiento es tedioso e incluye el uso de productos químicos tóxicos.

El documento GB-A-1.211.697 y Helv. Chim. Acta Vol. 92 (9), págs 1782-1799 (2009-09-01) divulgan un procedimiento de producción de 3-metil-ciclopentadecan-1,5-diona mediante la oxidación de 14-metil-bicyclo[10.3.0]pentadec-1(12)-eno usando ozono. El documento CN-A-102.786.398 describe esta misma reacción usando $\text{NaIO}_4/\text{Bu}_4\text{NBr}$ como oxidante.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir de manera eficiente 3-metilciclopentadecan-1,5-diona de fórmula (I). El procedimiento debería ser fácil de manipular para proporcionar buenos rendimientos del compuesto de fórmula (I). Además, debería evitarse el uso de reactivos tóxicos o caros.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] de fórmula (II) puede convertirse de manera eficiente en 3-metilciclopentadecan-1,5-diona de fórmula (I), si la oxidación de 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] se realiza usando una mezcla de ácido fórmico con H_2O_2 como único agente oxidante en presencia de agua y en el que la cantidad de H_2O_2 es al menos 1,1 mol de H_2O_2 por mol de 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)]. Sorprendentemente, solo se forman trazas de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (I), cuando se hace reaccionar 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] (II) con cantidades sub-estequiométricas de H_2O_2 en ácido fórmico bajo las condiciones descritas en el documento CH513791. Además, no pudo encontrarse el 3-metilbicyclo[10.3.0]pentadecan-1,12-diol supuestamente formado.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona de fórmula (I), que comprende la oxidación de 14-metil-bicyclo[10.3.0]pentadecen[1(12)] de fórmula (II) con un agente oxidante, en el que la oxidación se realiza usando una mezcla de ácido fórmico con H_2O_2 como único agente oxidante en presencia de agua y en el que la cantidad de H_2O_2 es al menos de 1,1 mol de H_2O_2 por cada mol del compuesto de fórmula (II).

El procedimiento tiene diversas ventajas sobre la técnica anterior. La oxidación del compuesto de fórmula (II) mediante el uso de una mezcla de H_2O_2 y ácido fórmico en presencia de agua mediante el procedimiento descrito en el presente documento, resulta directamente en la formación del compuesto de fórmula (I) con rendimientos y selectividad al menos moderados. En contraste con el procedimiento descrito en el documento CH 513791, no se requieren etapas de reacción

subsiguientes. En contraste con los procedimientos descritos en el documento CH 519454 el procedimiento puede realizarse fácilmente a gran escala, ya que el H_2O_2 es mucho más fácil de manipular que el ozono o que el oxígeno singlete. Además, el H_2O_2 y el ácido fórmico son baratos y, de esta manera, no se requieren oxidantes caros o tóxicos, tales como el permanganato de potasio o Pb_3O_4 .

- 5 Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que el ácido peroxofórmico, que se forma en la mezcla de H_2O_2 y el ácido fórmico reacciona con el compuesto de fórmula (II) para formar principalmente un epóxido, el cual, bajo las condiciones de reacción, es atacado adicionalmente por peróxido de hidrógeno o ácido peroxofórmico para formar un aducto que se escinde para formar el compuesto de fórmula (I).
- 10 Se encontró que se requiere una cantidad mínima de al menos 1,1 mol, frecuentemente 1,2 mol, en particular al menos 1,4 mol, especialmente al menos 1,5 mol de H_2O_2 por mol del compuesto de fórmula (II) para conseguir una buena conversión del compuesto de fórmula (II). La cantidad superior de H_2O_2 es menos crítica, sin embargo, la cantidad de H_2O_2 no excederá normalmente de 5,0 mol, en particular 4,0 mol y especialmente 3,5 mol, por cada mol del compuesto de fórmula (II). Frecuentemente, la cantidad de H_2O_2 es de 1,2 a 5,0 moles, en particular de 1,4 a 4,0 moles de H_2O_2 , especialmente de 1,5 a 3,3 mol de H_2O_2 por cada mol del compuesto de fórmula (II).
- 15 La reacción puede realizarse principalmente según los procedimientos estándar de la química orgánica.

Se encontró beneficiosa la adición de al menos una parte, por ejemplo, al menos el 30%, en particular al menos el 50% o al menos el 70% del H_2O_2 usado para la reacción o la cantidad total de H_2O_2 usado para la reacción a una mezcla del compuesto de fórmula (II) y ácido fórmico. La mezcla puede contener agua antes de la adición de H_2O_2 . Sin embargo, el agua puede introducirse también mediante la adición de H_2O_2 , por ejemplo, mediante adición de H_2O_2 acuoso.
20 En particular, el compuesto de fórmula (II) y ácido fórmico y opcionalmente agua se cargan en un recipiente de reacción y una parte, por ejemplo, al menos el 30%, en particular al menos el 50% o al menos el 70% de la H_2O_2 usado para la reacción o la cantidad total de H_2O_2 usado para la reacción se añade a la mezcla obtenida de esta manera del compuesto de fórmula (II) y ácido fórmico, que opcionalmente contiene agua.

Se encontró beneficiosa una presencia de menos del 70%, en particular como máximo del 50%, especialmente como máximo del 30% de la cantidad total de H_2O_2 usado como agente oxidante al inicio de la oxidación. Por consiguiente, al menos el 30%, en particular al menos el 50% o al menos el 70% del H_2O_2 usado para la reacción o la cantidad total de H_2O_2 usado para la reacción se añade a la mezcla del compuesto de fórmula (II) y ácido fórmico bajo condiciones de reacción.
25

La porción H_2O_2 , que se añade a la mezcla del compuesto de fórmula (II) y ácido fórmico, puede añadirse en una o más porciones o de manera continua con velocidades de adición constantes o cambiantes. Se encontró beneficiosa la adición de H_2O_2 durante un período de al menos 2 h, en particular al menos 3 h, por ejemplo, de 2 a 24 h especialmente de 3 a 18 h.
30

Preferiblemente, H_2O_2 se usa como una solución acuosa, donde la concentración de H_2O_2 en el H_2O_2 acuoso es en particular del 20 al 50% en peso y más particularmente del 25 al 40% en peso.

Según la invención, la oxidación del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I) se realiza en presencia de ácido fórmico. En particular, la relación ponderal del compuesto de fórmula (II) y el ácido fórmico es como máximo 1:1, en particular como máximo 1:1,5 o como máximo 1:2, y especialmente en el intervalo de 1:20 a 1:2.
35

Según la invención, la oxidación del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I) se realiza en presencia de agua. La cantidad de agua puede añadirse a la mezcla de reacción bien usando H_2O_2 acuoso o bien usando ácido fórmico acuoso o ambos. Por supuesto, el agua puede añadirse también por separado. Preferiblemente, la concentración de agua en la mezcla de reacción es del 3 al 25% en peso.
40

La temperatura que se requiere para conseguir la oxidación del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I) puede variar. Frecuentemente, la oxidación del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I) se realiza a una temperatura de -20 a 100°C, en particular de 0 a 80°C y especialmente de 10 a 60°C.

La presión de reacción es de menor importancia. En particular, la reacción se realiza en un recipiente no presurizado que tiene un equilibrio presurizado con el aire ambiente.
45

El procedimiento de la invención puede diseñarse de manera que se lleve a cabo de manera continua o discontinua. La oxidación por lotes puede llevarse a cabo en un aparato de reacción usado convencionalmente para este propósito, por ejemplo, un reactor agitado, equipado opcionalmente con dispositivos de medición. El procedimiento según la presente invención puede llevarse a cabo también de manera continua, por ejemplo, en un reactor de tubo o en una cascada de al menos dos reactores agitados, que pueden mezclarse repetidamente o no.
50

La mezcla de reacción puede someterse a un tratamiento convencional que incluye, por ejemplo, tratamiento acuoso

extractivo, eliminación de volátiles y similares. Normalmente, cualquier exceso de peróxido se destruirá antes o durante el tratamiento de la mezcla de reacción mediante la adición de agentes reductores adecuados, tales como tiosulfato acuoso, sulfito, bisulfito, ácido ascórbico o trifenilfosfina.

- 5 El producto bruto obtenido puede someterse a medidas de purificación convencionales, que incluyen destilación o cromatografía o medidas combinadas. Los dispositivos de destilación adecuados para la purificación de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, columnas de destilación, tales como columnas de bandeja equipadas opcionalmente con bandejas de burbuja con tapa, placas de tamiz, bandejas de tamiz, paquetes o materiales de relleno, o columnas de banda giratoria, tales como como evaporadores de película delgada, evaporadores de película descendente, evaporadores de circulación forzada, evaporadores Sambay, etc. y combinaciones de los mismos.
- 10 El 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)], que se usa como material de partida se conoce, por ejemplo, a partir del documento DE 2916418 o está disponible comercialmente o puede prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en el documento DE 2916418.

Ejemplos

I) Análisis cromatográfico de gases:

- 15 Sistema GC y procedimiento de separación:

Sistema GC: Agilent 7890 Serie A;

Columna GC: DB-WAX (30 m (Longitud), 0,32 mm (ID), 0,25 µm (Película));

Inyector a 230°C, detector a 280°C y flujo de 1,5 ml.

Programa de temperatura: 80°C a 250°C a 3°C/min, 250°C durante 15 min.

- 20 II) Ejemplos de producción:

Ejemplo comparativo 1 (según CH 513791)

- Se disolvieron 2,5 g (0,01 mol) de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] a 22°C en 30 ml de ácido fórmico concentrado (90%). La mezcla se calentó a 40°C. A esta temperatura, se añadieron gota a gota 0,55 g de H₂O₂ acuoso al 50% (p/p) (8 mmol, 0,8 eq.). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C y se dejó reposar durante la noche. A continuación, se añadieron lentamente 15 ml de una solución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (p/p) y la mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se añadieron 15 ml de etanol al residuo seguido de 40 ml de una solución acuosa de KOH al 10% (p/p). La mezcla se agitó durante 4 h a 22°C y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y el disolvente se evaporó en el rotavapor para obtener 2 g de un producto crudo que contenía un 82% (área GC) de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] y un 3% (% de área GC) de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona.
- 25
- 30

Ejemplo comparativo 2 (según el documento CH 513791 pero con 35% de H₂O₂)

- Se disolvieron 2,5 g (0,01 mol) de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] a 22°C en 30 ml de ácido fórmico concentrado (90%). La mezcla se calentó a 40°C. A esta temperatura, se añadieron gota a gota 0,8 g de H₂O₂ acuoso al 35% (p/p) (0,8 eq.). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C y se dejó reposar durante la noche. A continuación, se añadieron lentamente 15 ml de una solución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (p/p) y la mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se añadieron 15 ml de etanol al residuo seguido de 40 ml de una solución acuosa de KOH al 10% (p/p). La mezcla se agitó durante 4 h a 22°C y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y el disolvente se evaporó en el rotavapor para obtener 2 g de un producto crudo que contenía un 76% (área GC) de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] y un 8% (% de área GC) de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona.
- 35
- 40

Ejemplo 1 (3,2 eq. de H₂O₂)

- Se disolvieron 2,5 g (0,01 mol) de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] a 22°C en 30 ml de ácido fórmico concentrado (90%). La mezcla se calentó a 40°C. A esta temperatura, se añadieron gota a gota 3,1 g de H₂O₂ acuoso al 35% (p/p) (32 mmol, 3,2 eq.). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C y se añadieron lentamente 30 ml de una solución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (p/p). A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se recogió y, después de un ensayo negativo de peróxido, los disolventes orgánicos se evaporaron en un rotavapor. El aceite obtenido se volvió a
- 45

disolver en acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa de KOH al 10% (p/p) y con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,1 g de un producto bruto que contenía un 43% (% de área GC) de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona, que representaba un rendimiento del 36%, en base al 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)].

5 Ejemplo 2 (3,2 eq. de H₂O₂, gran escala)

Se disolvieron 70 g (0,317 mol) de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] a 22°C en 300 ml de ácido fórmico concentrado (90%). La mezcla se calentó a 40°C. A esta temperatura, se añadieron gota a gota 115 ml de H₂O₂ acuoso al 30% (p/p) (1,014 mmol, 3,2 eq.). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C y se añadieron lentamente 300 ml de una solución acuosa de Na₂SO₃ al 20% (p/p). A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se recogió y, después de un ensayo negativo para el peróxido, los disolventes orgánicos se evaporaron en un rotavapor. El aceite obtenido se volvió a disolver en acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa de KOH al 10% (p/p) y con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 80,1 g de un producto bruto que contenía un 23% (% en peso GC) de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona, que representaba un rendimiento del 25%, en base a 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)].

Ejemplo 3 (dosificación de H₂O₂)

Se disolvieron 5 g (0,02 moles) de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] a 22°C en 30 ml de ácido fórmico concentrado (90%). La mezcla se calentó a 40°C. A esta temperatura, se añadieron gota a gota 1,8 g de H₂O₂ acuoso al 30% (p/p) (0,016 mmol, 0,8 eq.). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 h. A continuación, se tomó una muestra y, después del tratamiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, la muestra se analizó mediante GC. A continuación, se añadieron 1,8 g adicionales de H₂O₂ acuoso al 30% (p/p) y la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales a 40°C. Este procedimiento se repitió dos veces. Después de cada período de reacción de 3 h, se tomaron muestras y se analizaron mediante GC después del tratamiento. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C y se añadieron lentamente 30 ml de una solución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (p/p). A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. Mediante la detención de la reacción después de la adición de 1,6 eq de H₂O₂ (2 x 0,8 eq) pudo obtenerse una selectividad máxima del 77% para 3-metilciclopentadecan-1,5-diona.

Muestra	Conversión (%)*	Dicetona (%)	Selectividad (%)**
3h (0,8 eq H ₂ O ₂)	14%	9,5%	70%
6h (2x0,8 eq H ₂ O ₂)	65%	50%	77%
9h (3x0,8 eq H ₂ O ₂)	82%	54%	66%
12h (4x0,8 eq H ₂ O ₂)	100%	55%	55%
* En base al % de área GC de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)].			
** En base al % de área GC de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona.			

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona, que comprende oxidar 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] con un agente oxidante, en el que la oxidación se realiza usando una mezcla de ácido fórmico con H_2O_2 como único agente oxidante en presencia de agua y en el que la cantidad de H_2O_2 es al menos 1,1 mol de H_2O_2 por cada mol de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)].
2. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad de H_2O_2 es de 1,4 a 4,0 mol de H_2O_2 , especialmente de 1,5 a 3,5 mol de H_2O_2 por cada mol de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)].
3. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el H_2O_2 se añade a una mezcla de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] y ácido fórmico.
4. Procedimiento de cualquiera de la reivindicación 3, en el que la cantidad total de H_2O_2 añadido se añade durante un período de al menos 2 h, por ejemplo, de 2 a 24 h.
5. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que menos del 70%, en particular como máximo el 50% de la cantidad total de H_2O_2 usado en el procedimiento está presente al inicio de la oxidación.
6. Procedimiento de la reivindicación 5, en el que al menos el 50% de la cantidad total de H_2O_2 se añade a la mezcla de reacción mientras se lleva a cabo la reacción de oxidación.
7. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la oxidación del compuesto de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] se lleva a cabo a una temperatura de -20 a 100°C, en particular de 0 a 80°C y especialmente de 10 a 60°C.
8. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración de agua en la mezcla de reacción es del 3 al 25% en peso.
9. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el H_2O_2 se usa como una solución acuosa.
10. Procedimiento de cualquiera de la reivindicación 9, en el que la concentración de H_2O_2 en el H_2O_2 acuoso es del 25 al 50% en peso.
11. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación ponderal de 14-metilbicio[10.3.0]pentadecen[1(12)] y el ácido fórmico está comprendida en el intervalo de 1:20 a 1:2.