



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 071**

51 Int. Cl.:  
**C07C 45/72** (2006.01)  
**C07C 49/17** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05800293 .2**  
86 Fecha de presentación : **27.10.2005**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1809592**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Proceso para la preparación de 1,4-dialquil-2,3-diol-1,4-butanodiona.**

30 Prioridad: **02.11.2004 WO PCT/IB04/003631**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2008**

73 Titular/es: **FIRMENICH S.A.**  
**1, route des Jeunes, P.O. Box 239**  
**CH-1211 Geneva 8, CH**

72 Inventor/es: **Naef, Ferdinand y**  
**Decorzant, René**

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

**ES 2 301 071 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

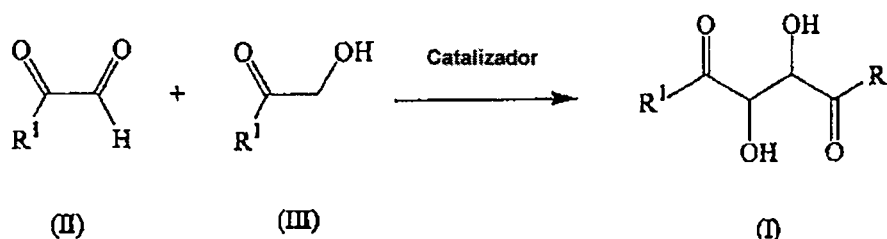
Proceso para la preparación de 1,4-dialquil-2,3-diol-1,4-butanodiona.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica y más en particular a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) mediante la condensación aldólica entre un alquil glioxal (II) y un derivado de acetol (III), siendo dicha condensación favorecida con un catalizador, de acuerdo con el Esquema de Reacción (1):

Esquema 1

Condensación aldólica de glioxales y acetoles según la invención



donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> lineal o ramificado.

**Antecedentes de la invención**

Los compuestos de fórmula (I), como se define posteriormente, pueden ser útiles como materia prima para la construcción de los compuestos que tienen un esqueleto más complejo, tal como 4-hidroxi-2,5-dimetil-3(2H)-furanona (conocido como Furaneol<sup>®</sup>, Marca Registrada de Firmenich SA).

Se han reportado diferentes procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, Briggs *et al.*, J. Chem Soc. Perkin. Trans. I, 1985, 795 describe una síntesis de pasos múltiples de la 3,4-dihidroxihexano-2,5-diona iniciando con ácido tartárico, o Bassignani *et al.*, J Org. Chem. 1978, 43, 4245 describe la síntesis de la 3,4-dihidroxihexano-2,5-diona al oxidar el 2,5-dimetilfuranone caro con el sistema tóxico y caro KClO<sub>3</sub>/OsO<sub>4</sub>. Otro método descrito para sintetizar los compuestos (I) es la dimerización reductora de los glioxales favorecida por diferentes métodos (por ejemplo véase el documento EP 368211 o Büchi *et al.*, J. Org. Chem., 1973, 38, 123).

Los métodos de preparación mencionados anteriormente son en general muy largos y costosos o implican el uso de un gran exceso de metal pesado que implica problemas de purificación del producto final y del tratamiento de residuos.

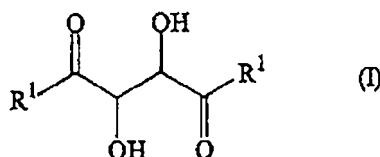
Para nuestro mejor conocimiento, en la técnica anterior no existe descripción de una condensación aldólica dando un acceso directo a los compuestos de fórmula (I).

**Descripción de la invención**

Para superar los problemas mencionados anteriormente, y proporcionar también un proceso alternativo para la preparación de los compuestos (I), la presente invención se refiere a un proceso catalítico enfocado a la síntesis de los compuestos (I) en un solo paso y con buenos rendimientos.

El proceso de la invención concierne más específicamente a la condensación aldólica entre un alquil glioxal (II) y un derivado de acetol (III). En efecto, ahora hemos descubierto sorprendentemente que un tipo específico de catalizador es capaz de promover la reacción de invención.

Por lo tanto, el proceso de la invención concierne a la preparación de un compuesto de fórmula



## ES 2 301 071 T3

donde R<sup>1</sup> representa un radical alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> lineal o ramificado,



10 dicho proceso se caracteriza porque comprende la condensación aldólica, en un medio de reacción que contiene agua, entre un glioxal de fórmula

en donde R<sup>1</sup> tiene el mismo significado definido anteriormente,

15 y una  $\alpha$ -hidroxi cetona de fórmula



donde R<sup>1</sup> tiene el mismo significado definido anteriormente,

25 en presencia del catalizador de fórmula FeX<sub>3</sub> o MX<sub>2</sub>, donde M es Zn<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> o Ca<sup>2+</sup> y X es un carboxilato C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un haluro o un derivado de acetato de acetilo de fórmula [R<sup>2</sup>COCHCOR<sup>2</sup>]<sup>-</sup>, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo fenilo.

30 De acuerdo con un ejemplo de realización particular de la invención, R<sup>1</sup> representa un grupo metilo y por lo tanto el glioxal (II) es metil glioxal, el acetol (III) es acetol (es decir, 1-hidroxi-2-propanona) y la dihidroxi-diona (I) es 3,4-dihidroxi-hexano-2,5-diona.

35 Como se mencionó anteriormente, la reacción se realiza en un medio de reacción que contiene agua. "Medio de reacción que contiene agua" significa aquí el medio en el que se realiza la reacción, dicho medio contiene al menos un 10% de agua, el porcentaje es relativo a su propio peso. En general el medio de reacción comprende también un solvente orgánico, que puede ser miscible en agua o no. En general, cualquier solvente que es inerte bajo condiciones experimentales es útil. En un ejemplo de realización particular de la invención, este solvente es un éter o un éster tal como tetrahidrofurano (THF), metil-ter-butil éter (MTBE) o acetato de etilo.

40 Como el proceso de la invención se realiza en un medio de reacción que contiene agua el pH de la solución tiene gran importancia para el transcurso de la reacción. Con respecto a esto, hemos descubierto que, a fin de asegurar rendimientos más altos del compuesto (I), es más ventajoso desarrollar el proceso de la invención en un medio de ácido débil a neutro.

45 De acuerdo con un ejemplo de realización de la invención el presente proceso se realiza preferentemente en un medio de reacción que tiene un pH comprendido entre 3.5 y 7.0, preferentemente entre 4.0 y 6.5.

50 De acuerdo con un ejemplo de realización particular de la invención los catalizadores son unos de fórmula MX<sub>2</sub>, en donde M es Zn<sup>2+</sup> o Mg<sup>2+</sup>, y X es un acetato, propionato, fluoruro o acac ([CH<sub>3</sub>COCHCOCH<sub>3</sub>]<sup>-</sup>). En particular, y como ejemplos no limitantes del catalizador adecuado, uno puede citar en particular Zn(acetato)<sub>2</sub>, Zn(acac)<sub>2</sub>, ZnF<sub>2</sub> o Mg(acac)<sub>2</sub>.

55 De acuerdo con otro ejemplo de realización de la invención uno puede citar como catalizadores ZnX<sub>2</sub>, en donde X representa un carboxilato C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como Zn(acetato)<sub>2</sub>.

La cantidad en la cual puede emplearse el catalizador en el proceso de la invención está comprendido típicamente entre 0.01 y 20% molar, con relación al glioxal. En un ejemplo de realización preferido del proceso de la invención el catalizador se usa con una concentración comprendida entre aproximadamente 0.02 y 15% molar.

60 La cantidad a la cual puede emplearse el derivado de acetol (III) en el proceso de la invención está comprendida típicamente entre 50 y 250% molar, con relación al glioxal.

La temperatura a la cual el proceso de la invención puede realizarse está comprendida entre 0°C y 100°C, más preferentemente entre 20°C y 60°C.

65 La invención ahora se describirá con mayor detalle por medio del siguiente ejemplo, donde la temperatura se indica en grados centígrados y las abreviaturas tienen el significado usual en la técnica.

## ES 2 301 071 T3

### Ejemplo 1

#### *Procedimiento experimental*

5 Una solución de metilglioxal al 40% en peso en agua (9 g, 50 mmoles), acetato de cinc (0.44 g) e hidroxacetona (7.4 g) en acetato de etilo (20 ml) se agitó durante 40 h a 38/40° (pH del medio de reacción estuvo alrededor de 4.5). Al final de la reacción (lo que puede verificarse por cromatografía de gas), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó para neutralizar con salmuera (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando 6 g del 3,4-dihidroxihexano-2,5-diona en bruto que se destiló bulbo a bulbo a 0.1 mbar y  
10 120-150° para obtener 3.8 g de una mezcla de los dos isómeros de 3,4-dihidroxihexano-2,5-diona.

El producto obtenido tuvo el mismo espectro de <sup>1</sup>H-RMN que el descrito en Büchi *et al.*, J. Org. Chem., 1973, 38, 123.

15 Siguiendo el mismo procedimiento experimental se desarrollaron otros diferentes experimentos anteriores de acuerdo con la invención. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

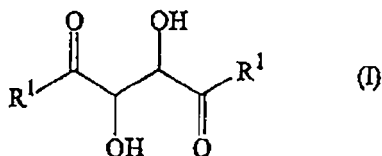
*Condensación aldólica entre el metilglioxal y Acetol para dar 3,4-dihidroxihexano-2,5-diona, treo y meso isómeros (2:1)*

No.	Glioxal (mmol)	Acetol (m.e.) <sup>1)</sup>	Solvente (ml)	pH	T (°C)	Tiempo (h)	Catalizador (m.e.) <sup>1)</sup>	Rendimiento
1	50	5	THF (20)	7.0	20°	60	Zn(acac) <sub>2</sub> (0.08)	20%
2	50	2.5	H <sub>2</sub> O (20)	5.8	20°	72	Zn(acac) <sub>2</sub> (0.08)	20%
3	50	2	EtOAc (20)	4.7	20°	168	Zn(acetato) <sub>2</sub> (0.04)	42%
4	50	2	EtOAc (20)	4.5	40°	40	Zn(acetato) <sub>2</sub> (0.04)	32%
5	50	2	EtOAc (20)	4.5	40°	9	Zn(acetato) <sub>2</sub> (0.10)	30%
6	50	5	EtOAc (20)	2.6	40°	24	Zn(acetato) <sub>2</sub> (0.10)	22%
7	50	2	EtOAc (20)	4.7	20°	168	ZnF <sub>2</sub> (0.04)	25%
8	50	2	EtOAc (20)	5.5	20°	168	Mg(acetato) <sub>2</sub> (0.04)	18%
9	50	2	EtOAc (20)		20°	216	Mg(acac) <sub>2</sub> (0.04)	23%

m.e. = equivalente molar; 1) relativo al metil glioxal

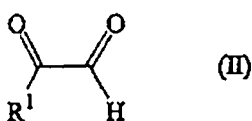
## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



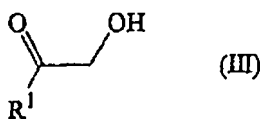
15 donde  $R^1$  representa un radical alquilo  $C_1$  a  $C_5$  lineal o ramificado,

dicho proceso **caracterizado** porque comprende la condensación aldólica, en un medio de reacción que contiene agua, entre un glioxal de fórmula



25 donde  $R^1$  tiene el mismo significado definido anteriormente,

y una  $\alpha$ -hidroxi cetona de fórmula



35 donde  $R^1$  tiene el mismo significado definido anteriormente,

en presencia del catalizador de fórmula  $FeX_3$  o  $MX_2$ , donde M es  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  o  $Ca^{2+}$  y X es un carboxilato  $C_1$ - $C_7$ , un haluro o un derivado de acetilacetato de fórmula  $[R^2COCHCOR^2]^-$ ,  $R^2$  representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  o un grupo fenilo.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque  $R^1$  representa un grupo metilo.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el medio de reacción que contiene agua tiene al menos un 10% de agua, siendo el porcentaje relativo a su propio peso.

4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el medio de reacción tiene un pH comprendido entre 3.5 y 7.0.

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el catalizador es de fórmula  $MX_2$ , en donde M es  $Zn^{2+}$  o  $Mg^{2+}$ , y X es un acetato, propionato, fluoruro o  $[CH_3COCHCOCH_3]^-$  (acac).

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** porque el catalizador es  $Zn(\text{acetato})_2$ ,  $Zn(\text{acac})_2$ ,  $ZnF_2$  o  $Mg(\text{acac})_2$ .

7. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el catalizador es  $ZnX_2$ , en donde X representa un carboxilato  $C_1$ - $C_3$ .