

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **239718**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **429588**

(22) Data zgłoszenia: **11.04.2019**

(51) Int.Cl.  
**C07C 29/56 (2006.01)**  
**C07C 27/00 (2006.01)**  
**B01J 29/06 (2006.01)**

(54)

**Sposób izomeryzacji geraniolu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**19.10.2020 BUP 22/20**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**27.12.2021 WUP 39/21**

(73) Uprawniony z patentu:

**ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET  
TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE,  
Szczecin, PL**

**AKADEMIA IM. JAKUBA Z PARADYŻA  
W GORZOWIE WIELKOPOLSKIM,  
Gorzów Wielkopolski, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**AGNIESZKA WRÓBLEWSKA, Szczecin, PL**  
**PIOTR MIĄDLICKI, Szczecin, PL**  
**ANNA BIEDA, Gorzów Wielkopolski, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Monika Wielecka**

**PL 239718 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób izomeryzacji w obecności katalizatora, w wyniku którego otrzymuje się takie cenne związki jak: izocembrol i tunbergol, linalol, nerol, cytral, ocymen i beta-pinen.

Izocembrol i tunbergol wykazują działanie antynowotworowe, a także antyoksydacyjne i antymikrobiologiczne. Ponadto mogą one być stosowane do syntezy innych związków biologicznie aktywnych.

Linalol (3,7-dimetylooktadi-1,6-en-3-ol) jest to nienasycony alkohol alifatyczny, należący do grupy terpenów, który ma zapach konwalii. Wytwarzany jest przez ponad 200 gatunków roślin, głównie z rodzin Lamiaceae (mięta i aromatyczne zioła), Lauraceae (laur, cynamon i drzewo różane), Rutaceae (owoce cytrusowe), przez brzozę i niektóre gatunki grzybów. W sposób naturalny pozyskuje się go z takich olejków eterycznych jak: linalowy, kolendrowy czy pomarańczowy. Można go też otrzymywać na drodze syntezy organicznej. Linalol znalazł zastosowania w przemyśle kosmetycznym jako środek zapachowy (środki higieniczne, mydła, detergenty czy balsamy), ponadto stosowany jest w przemyśle perfumeryjnym (również w postaci octanu linalolilu). Używany też jest jako insektycyd (działa odstraszająco na pchły, karaluchy czy komary). Linalol może znaleźć zastosowania w medycynie, gdyż wstępne badania pokazały, że związek ten podawany przez wdychanie zmniejszał stres u szczurów.

Nerol jest organicznym związkiem chemicznym, należącym do grupy terpenów. Związek ten ma zapach różany, przyjemniejszy i bardziej delikatny od zapachu geraniolu, którego jest izomerem geometrycznym (o konfiguracji cis). Występuje on w sposób naturalny w olejkach: bergamotowym i nerolowym. Jest to związek dużo droższy od geraniolu, dlatego w przemyśle perfumeryjnym jest stosowany do przygotowywania droższych i bardziej luksusowych kompozycji zapachowych.

Cytral jest aldehydem powstającym w wyniku utlenienia geraniolu lub nerolu. Należy on do grupy terpenów i posiada intensywny zapach cytrynowy. Występuje w postaci 2 izomerów geometrycznych: „cytral a” – garanial (izomer trans) i „cytral b” – neral (izomer cis). W naturze występuje jako mieszanina tych dwóch izomerów. Pod wpływem kwasu siarkowego tworzy się z niego mieszanina cyklicznych alkoholi. Cytral jest składnikiem wielu olejków eterycznych, między innymi występuje on w oleju cytrynowym, w oleju lemongrasowym (z trawy cytrynowej) (80% cytralu), w oleju z liści tropikalnej rośliny *Backhousia citriodora* – cytrynowy mirt (90% cytralu), werbeny cytrynowej (30–35% cytralu), melisy i pomarańczy. Cytral stosowany jest w przemyśle perfumeryjnym i spożywczym jako środek zapachowy. Jest on również stosowany jako wzmacniacz smaku i jako olejek cytrynowy. Cytral posiada również silne właściwości antybakteryjne oraz wykazuje działanie przeciwnowotworowe.

Ocymen, a właściwie ocymeny to związki chemiczne z grupy monoterpenu o wzorze  $C_{10}H_{16}$ , w skład tej grupy wchodzi stereoisomery:  $\alpha$ -ocymenu,  $\beta$ -ocymenu i allo-ocymenu. Izomery te występują naturalnie w olejkach eterycznych, m.in. w oleju lawendowym i oleju nagietkowym. Związki te są wykorzystywane w przemyśle perfumeryjnym, kosmetycznym i w medycynie.

Beta-pinen jest związkiem monoterpenu występującym w wielu roślinach, takich jak: sosna zwyczajna (*Pinus silvestris*), czy sosna nadmorska (*Pinus pinaster*). Związek ten jest też składnikiem terpentyny otrzymywanej z żywicy sosny. Jego izomerem jest alfa-pinen. Zarówno alfa-pinen jak i beta-pinen wykazują właściwości rozgrzewające, antyseptyczne, żółciopędne oraz moczopędne. Ponadto mogą być stosowane w przemyśle perfumeryjnym i kosmetycznym oraz w produktach chemii gospodarczej, np. kostki do WC.

Klinoptylolit jest zeolitowym minerałem krzemianowym. Zwykle występuje w formie skupień ziarnistych, ziemistych, łuskowych lub włóknistych i wykształca drobne kryształy o pokroju tabliczkowym i płytkowym. Jest to materiał kruchy i przezroczysty. Klinoptylolit tworzy się w wyniku działalności utworów hydrotermalnych i na skutek przeobrażenia szkliwa, tufów i pyłów wulkanicznych. Klinoptylolit jest wykorzystywany do oczyszczania wody, jako dodatek do pasz, czy do użyźniania gleby, oczyszczania jej z metali ciężkich, pestycydów i toksyn, poprawia on też drenaż gleby oraz uzupełnia niezbędne minerały w glebie. Ponadto klinoptylolit redukuje obecność owadów i ich larw w glebie. Klinoptylolit jest też wykorzystywany w medycynie, np. do łagodzenia skutków ubocznych chemioterapii. Ponadto pomaga usuwać z organizmu metale ciężkie, toksyny i wolne rodniki. Może być też stosowany w leczeniu stanów bólowych, a także atopowego zapalenia skóry i łuszczycy.

W. Yu ze współpracownikami (*Chinese Chemical Letters* vol. 13, no. 6, 495–496, 2002) opisał izomeryzację geraniolu katalizowaną przez  $FeCl_2 \times 6H_2O$ . Jako produkty w tej reakcji powstawały linalol i alfa-terpineol. Reakcję izomeryzacji prowadzono w acetonitrylu (przez rozpuszczanie geraniolu i katalizatora w tym rozpuszczalniku). Stosowano temperaturę pokojową i czas reakcji 4 h.

W patencie US 7 126 033 z 2006 opisano izomeryzację mieszaniny geraniol/nerol. Reakcję izomeryzacji prowadzono w reaktorze o pojemności 1,6 litra, który był zaopatrzony w mieszkadło. Do tego reaktora wprowadzano 825 g mieszaniny geraniol/nerol o zawartości geraniolu 69,5% i o zawartości nerolu 29,5%. Zawartość reaktora ogrzewano do temperatury 160°C i podłączano próżnię (132–135 mbar). Następnie dodawano mieszaninę 1,29 g kwasu wolframowego w 3,86 g 30% nadtlenu wodoru, która była utrzymywana w temperaturze 40°C przez 6 h w celu otrzymania roztworu kwasu oksodiatlenowolframowego, a także roztwór 2,63 g 8-hydroksychinoliny w 26,3 g metanolu. Powstający linalol był od razu oddestylowywany za pomocą kolumny destylacyjnej. Destylował on w temperaturze 133,8°C, a jego wydajność wynosiła 110 g na godzinę. Czystość tak otrzymanego linalolu wynosiła 98%. W tym samym czasie uzupełniane były surowce, tzn. 112 g/h mieszaniny geraniol/nerol i 1 g/h mieszaniny kwasu wolframowego w 30% nadtlenu wodoru oraz 8-hydroksychinoliny w metanolu były w sposób ciągły podawane do reaktora. Prowadzono również badania z czystym geranielem (uzyskano tutaj takie same wyniki, jak dla mieszaniny geraniol/nerol opisywanej wyżej) i z mieszaniną geraniol/nerol uzyskaną z procesu hydrogenacji cytralu, która miała następujący skład: 72% geraniolu, 21% nerolu, 2% cytronellolu i 2% izonerolu. W przypadku mieszaniny po procesie hydrogenacji cytralu uzyskano po zakończeniu procesu 6570 g linalolu o czystości 98%.

P. Srivastava ze współpracownikami (Radiochemistry, vol. 52, No. 5, str. 561–564, 2010) opisał izomeryzację geraniolu wywołaną promieniami gamma. W tym rozwiązaniu roztwór 500 mg geraniolu rozpuszczonego w 5 ml metanolu naświetlano promieniami gamma, których źródłem był  $^{60}\text{Co}$ . Podczas naświetlania geraniol izomeryzował do nerolu i linalolu.

V. Tsitsishvili ze współpracownikami (Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences vol. 12, no. 3, 62–69, 2018) i T. Ramishvili ze współpracownikami (International Journal of Recent Scientific Research vol. 9, no. 3, 25454–25460, 2018) opisywał izomeryzację geraniolu na mikro- i mezoporowatych zeolitach BEA. Izomeryzację geraniolu prowadzono w fazie ciekłej, w reaktorze szklanym o pojemności 50 ml, który był wyposażony w chłodnicę zwrotną, termometr i wlot do wprowadzania gazu inertnego oraz mieszkadło magnetyczne. Izomeryzacja była prowadzona bez udziału rozpuszczalnika, przy stosunkach wagowych katalizator/geraniol od 0,0075 do 0,053 g/g (od 0,75% wag. od 5,3% wag.), w atmosferze gazu obojętnego (azot, argon) i w temperaturach od 27 do 150°C. Reakcję prowadzono w czasie od 1 do 2 h. Po reakcji katalizator oddzielano przez odwirowanie. Wśród produktów otrzymywano między innymi: linalol, farnesol, beta-mircen, limonen, ocymen, alfa-terpineol, nerol, geranylgeraniol, dimircen i tunbergol. Konwersja geraniolu sięgała 40%.

Do tej pory w literaturze nie opisano zastosowania klinoptylolitu w izomeryzacji geraniolu.

Sposób izomeryzacji geraniolu, według wynalazku, w obecności katalizatora, w fazie ciekłej, charakteryzuje się tym, że jako katalizator stosuje się klinoptylolit mający postać proszku o średnim rozmiarze cząstek wynoszącym 50 mikronów w ilości 2,5–15% wagowych w mieszaninie reakcyjnej. Stosuje się klinoptylolit o następującym składzie:  $\text{SiO}_2$  – 65–72% wagowy,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  – 10–12% wagowy,  $\text{CaO}$  – 2,4–3,7% wagowy,  $\text{K}_2\text{O}$  – 2,5–3,8% wagowy,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  – 0,7–1,9% wagowy,  $\text{MgO}$  – 0,9–1,2% wagowy,  $\text{Na}_2\text{O}$  – 0,1–0,5% wagowy,  $\text{MnO}$  – 0–0,08% wagowy,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  – 0–0,01% wagowy,  $\text{P}_2\text{O}_5$  – 0,02–0,03% wagowy. Proces izomeryzacji prowadzi się w temperaturze 80–150°C, w czasie od 30 minut do 24 godzin, w atmosferze powietrza, pod ciśnieniem atmosferycznym, z intensywnością mieszania 500 obr/minutę. Do reaktora wprowadza się w pierwszej kolejności geraniol, a później katalizator.

Zaletą sposobu według wynalazku jest otrzymywanie w nim wysokich selektywności przemiany do izocembrolu i tunbergolu – związków o cennych zastosowaniach w medycynie. W procesie izomeryzacji stosuje się reaktory szklane, które są tańsze niż wykonane np. ze stali nierdzewnej. Ponadto izomeryzacja ta jest prowadzona pod ciśnieniem atmosferycznym, w obecności powietrza, bez wprowadzania do reaktora gazów inertnych (azot, argon) i nie wymaga użycia aparatury ciśnieniowej, np. autoklawów. Ponadto katalizator zeolitowy pochodzenia naturalnego – klinoptylolit jest stosunkowo tanim i łatwo dostępnym materiałem porowatym.

W reakcji jako produkty główne powstawały: izocembrol (selektywność sięgająca 56% mol) oraz tunbergol (selektywność do 62% mol), pozostałe produkty tworzyły się ze znacznie niższymi selektywnościami.

Sposób według wynalazku przedstawiono w przykładach wykonania.

#### Przykład 1

Do reaktora szklanego o pojemności 25 cm<sup>3</sup>, który był zaopatrzony w chłodnicę zwrotną i mieszkadło magnetyczne z funkcją grzania wprowadzano 3,000 g geraniolu oraz 0,33 g katalizatora (klinoptylolit). Reaktor umieszczano w łaźni olejowej i włączano mieszanie. Proces

izomeryzacji geraniolu badano w temperaturze 80°C, przy zawartości katalizatora 10% wag. oraz w czasie reakcji 3 h. Po zakończonej syntezie roztwór poreakcyjny oddzielano od katalizatora przez odwirowanie. Analizę ilościową wykonano metodą chromatografii gazowej, do analiz zastosowano chromatograf gazowy Thermo Electron FOCUS wyposażony w detektor FID oraz kolumnę RTX-5 (30 m × 0,32 mm × 0,25 µm). Parametry pracy chromatografu były następujące: przepływ helu 0,6 ml/min, temperatura dozownika 240°C, temperatura detektora 250°C, początkowa temperatura pieca 80°C, następnie wzrost z szybkością 5°C/min do 240°C i izotermicznie w 250 przez 5 minut. W celu określenia składu mieszanin poreakcyjnych zastosowano metodę normalizacji wewnętrznej. W badanych warunkach uzyskano następujące wartości selektywności głównych produktów: selektywność izocembrolu 3% mol i selektywność tunbergolu 1% mol. Konwersja geraniolu wyniosła 3% mol.

#### Przykład 2

Do reaktora szklanego o pojemności 25 cm<sup>3</sup>, który był zaopatrzony w chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne z funkcją grzania wprowadzano 3,000 g geraniolu oraz 0,33 g katalizatora (klinoptylolit). Reaktor umieszczano w łapie, a następnie zanurzano w łaźni olejowej i włączano mieszanie. Proces izomeryzacji geraniolu badano w temperaturze 150°C, przy zawartości katalizatora 10% wag. oraz w czasie reakcji 3 h. Po zakończonej syntezie roztwór poreakcyjny oddzielano od katalizatora przez odwirowanie. Analizę ilościową wykonano metodą chromatografii gazowej, do analiz zastosowano chromatograf gazowy Thermo Electron FOCUS wyposażony w detektor FID oraz kolumnę RTX-5 (30 m × 0,32 mm × 0,25 µm). Parametry pracy chromatografu były następujące: przepływ helu 0,6 ml/min, temperatura dozownika 240°C, temperatura detektora 250°C, początkowa temperatura pieca 80°C, następnie wzrost z szybkością 5°C/min do 240°C i izotermicznie w 250 przez 5 minut. W celu określenia składu mieszanin poreakcyjnych zastosowano metodę normalizacji wewnętrznej. W badanych warunkach uzyskano następujące wartości selektywności głównych produktów: selektywność izocembrolu 9% mol, selektywność tunbergolu 49% mol, selektywność beta-pinenu 4% mol, selektywność ocymenów 11% mol, selektywność linalolu 3% mol i selektywność cytralu 3% mol. Konwersja geraniolu wyniosła 98% mol.

#### Przykład 3

Do reaktora szklanego o pojemności 25 cm<sup>3</sup>, który był zaopatrzony w chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne z funkcją grzania wprowadzano 3,01 g geraniolu oraz 0,08 g katalizatora (klinoptylolit). Reaktor umieszczano w łapie, a następnie zanurzano w łaźni olejowej i włączano mieszanie. Proces izomeryzacji geraniolu badano w temperaturze 120°C, przy zawartości katalizatora 2,5% wag. oraz w czasie reakcji 3 h. Po zakończonej syntezie roztwór poreakcyjny oddzielano od katalizatora przez odwirowanie. Analizę ilościową wykonano metodą chromatografii gazowej, do analiz zastosowano chromatograf gazowy Thermo Electron FOCUS wyposażony w detektor FID oraz kolumnę RTX-5 (30 m × 0,32 mm × 0,25 µm). Parametry pracy chromatografu były następujące: przepływ helu 0,6 ml/min, temperatura dozownika 240°C, temperatura detektora 250°C, początkowa temperatura pieca 80°C, następnie wzrost z szybkością 5°C/min do 240°C i izotermicznie w 250 przez 5 minut. W celu określenia składu mieszanin poreakcyjnych zastosowano metodę normalizacji wewnętrznej. W badanych warunkach uzyskano następujące wartości selektywności głównych produktów: selektywność izocembrolu 56% mol, selektywność tunbergolu 1% mol, selektywność beta-pinenu 0% mol, selektywność ocymenów 1% mol, selektywność linalolu 4% mol i selektywność cytralu 0% mol. Konwersja geraniolu wyniosła 29% mol.

#### Przykład 4

Do reaktora szklanego o pojemności 25 cm<sup>3</sup>, który był zaopatrzony w chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne z funkcją grzania wprowadzano 3,13 g geraniolu oraz 0,53 g katalizatora (klinoptylolit). Reaktor umieszczano w łapie, a następnie zanurzano w łaźni olejowej i włączano mieszanie. Proces izomeryzacji geraniolu badano w temperaturze 120°C, przy zawartości katalizatora 15% wag. oraz w czasie reakcji 3 h. Po zakończonej syntezie roztwór poreakcyjny oddzielano od katalizatora przez odwirowanie. Analizę ilościową wykonano metodą chromatografii gazowej, do analiz zastosowano chromatograf gazowy Thermo Electron FOCUS wyposażony w detektor FID oraz kolumnę RTX-5 (30 m × 0,32 mm × 0,25 µm). Parametry pracy chromatografu były następujące: przepływ helu 0,6 ml/min, temperatura dozownika 240°C, temperatura detektora 250°C, początkowa temperatura pieca 80°C, następnie wzrost z szybkością 5°C/min do 240°C i izotermicznie w 250 przez 5 minut. W celu określenia składu mieszanin poreakcyjnych zastosowano metodę normalizacji wewnętrznej. W badanych warunkach uzyskano następujące wartości selektywności głównych produktów: selektywność izocembrolu

15% mol, selektywność tunbergolu 44% mol, selektywność beta-pinenu 4% mol, selektywność ocymenów 10% mol, selektywność linalolu 9% mol i selektywność cytralu 7% mol. Konwersja geraniolu wyniosła 95% mol.

#### Przykład 5

Do reaktora szklanego o pojemności 25 cm<sup>3</sup>, który był zaopatrzony w chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne z funkcją grzania wprowadzano 2,97 g geraniolu oraz 0,43 g katalizatora (klinoptylolit). Reaktor umieszczano w łapie, a następnie zanurzano w łaźni olejowej i włączano mieszanie. Proces izomeryzacji geraniolu badano w temperaturze 140°C, przy zawartości katalizatora 12,5% wag. oraz w czasie reakcji 30 minut. Po zakończonej syntezie roztwór poreakcyjny oddzielano od katalizatora przez odwirowanie. Analizę ilościową wykonano metodą chromatografii gazowej, do analiz zastosowano chromatograf gazowy Thermo Electron FOCUS wyposażony w detektor FID oraz kolumnę RTX-5 (30 m × 0,32 mm × 0,25 μm). Parametry pracy chromatografu były następujące: przepływ helu 0,6 ml/min, temperatura dozownika 240°C, temperatura detektora 250°C, początkowa temperatura pieca 80°C, następnie wzrost z szybkością 5°C/min do 240°C i izotermicznie w 250 przez 5 minut. W celu określenia składu mieszanin poreakcyjnych zastosowano metodę normalizacji wewnętrznej. W badanych warunkach uzyskano następujące wartości selektywności głównych produktów: selektywność izocembrolu 37% mol, selektywność tunbergolu 62% mol, selektywność beta-pinenu 0% mol, selektywność ocymenów 0% mol, selektywność linalolu 0% mol i selektywność cytralu 0% mol. Konwersja geraniolu wyniosła 3% mol.

#### Przykład 6

Do reaktora szklanego o pojemności 25 cm<sup>3</sup>, który był zaopatrzony w chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne z funkcją grzania wprowadzano 2,97 g geraniolu oraz 0,43 g katalizatora (klinoptylolit). Reaktor umieszczano w łapie, a następnie zanurzano w łaźni olejowej i włączano mieszanie. Proces izomeryzacji geraniolu badano w temperaturze 140°C, przy zawartości katalizatora 12,5% wag. oraz w czasie reakcji 24 h. Po zakończonej syntezie roztwór poreakcyjny oddzielano od katalizatora przez odwirowanie. Analizę ilościową wykonano metodą chromatografii gazowej, do analiz zastosowano chromatograf gazowy Thermo Electron FOCUS wyposażony w detektor FID oraz kolumnę RTX-5 (30 m × 0,32 mm × 0,25 μm). Parametry pracy chromatografu były następujące: przepływ helu 0,6 ml/min, temperatura dozownika 240°C, temperatura detektora 250°C, początkowa temperatura pieca 80°C, następnie wzrost z szybkością 5°C/min do 240°C i izotermicznie w 250 przez 5 minut. W celu określenia składu mieszanin poreakcyjnych zastosowano metodę normalizacji wewnętrznej. W badanych warunkach uzyskano następujące wartości selektywności głównych produktów: selektywność izocembrolu 5% mol, selektywność tunbergolu 9% mol, selektywność beta-pinenu 1% mol, selektywność ocymenów 1% mol, selektywność linalolu 1% mol i selektywność cytralu 1% mol. Konwersja geraniolu wyniosła 71% mol.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób izomeryzacji geraniolu w obecności katalizatora, w fazie ciekłej, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się mający postać proszku o średnim rozmiarze cząstek wynoszącym 50 mikronów klinoptylolit w ilości 2,5–15% wagowych w mieszaninie reakcyjnej.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się klinoptylolit o następującym składzie: SiO<sub>2</sub> – 65–72% wagowy, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 10–12% wagowy, CaO – 2,4–3,7% wagowy, K<sub>2</sub>O – 2,5–3,8% wagowy, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 0,7–1,9% wagowy, MgO – 0,9–1,2% wagowy, Na<sub>2</sub>O – 0,1–0,5% wagowy, MnO – 0–0,08% wagowy, Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 0–0,01% wagowy, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> – 0,02–0,03% wagowy.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces izomeryzacji geraniolu prowadzi się w temperaturze 80–150°C i w czasie od 30 minut do 24 godzin, w atmosferze powietrza pod ciśnieniem atmosferycznym.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces izomeryzacji geraniolu prowadzi się stosując intensywność mieszania 500 obr/min.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do reaktora wprowadza się w pierwszej kolejności geraniol, a później katalizator.