



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 392**

51 Int. Cl.:
C07C 29/17 (2006.01)
C07C 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03019908 .7**
86 Fecha de presentación : **02.09.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1400503**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de trimetilciclohexil-alcan-3-oles con elevada proporción en isómeros trans.**

30 Prioridad: **19.09.2002 DE 102 43 466**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Symrise GmbH & Co. KG.**
Muhlenfeldstrasse 1
37603 Holzminden, DE

72 Inventor/es: **Schatkowski, Dietmar;**
Pickenhagen, Wilhelm;
Struwe, Hartmut;
Panten, Johannes y
Schäfer, Klaus

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 287 392 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 para la obtención de trimetilciclohexil-alcan-3-oles con elevada proporción en isómeros trans.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un trimetilciclohexil-alcan-3-ol de la fórmula A



A

15 con una proporción preferentemente elevada en isómeros trans de la fórmula D



D

25 con

30 R = H, Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo y

35 R1 = Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo, o una mezcla de varios de tales trimetilciclohexil-alcan-3-oles (que quedan abarcados respectivamente por la fórmula A, eligiéndose R y R1, para cada componente de la mezcla, independientemente entre sí y de los otros componentes de la mezcla).

40 Los compuestos de la fórmula A son productos odorizantes valiosos, que han encontrado una amplia aplicación en la fabricación de composiciones perfumantes debido a su olor característico, leñoso/ambarino así como debido a sus buenas propiedades fijadoras que se producen como consecuencia de su estructura; véanse por ejemplo las publicaciones DE 24 55 761 A1 y DE 28 07 584 A1.

45 Los trimetilciclohexil-alcan-3-oles de la fórmula A pueden obtenerse, entre otras maneras, mediante la hidrogenación de los compuestos correspondientes de la fórmula B



B

55 (en la que R y R1 tienen respectivamente el significado correspondiente como el que se ha dado ya en las fórmulas D o bien A).

60 Las líneas en trazos discontinuos, dibujadas en la fórmula B significan, en este caso, un doble enlace sencillo, que puede estar dispuesto en las tres posiciones indicadas. Mediante el empleo de la nomenclatura usual para la yonona se trata por lo tanto de un doble enlace situado en posición α , en posición β o en posición γ (véase la publicación Römpp-Lexikon Naturstoffe, Thieme, 1997, páginas 334 - 335).

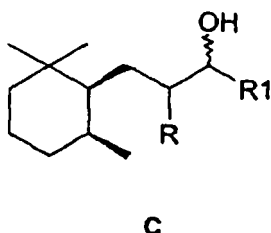
65 Los compuestos triplemente insaturados de la fórmula B pueden ser preparados en este caso de forma conocida por el técnico en la materia, por ejemplo por (a) condensación de citral con una 2-alcanona adecuada y (b) a continuación reacción de ciclación; véase por ejemplo la publicación de Prelog *et al.* (Helv. Chim. Acta, 31, 417, 1948).

ES 2 287 392 T3

En la publicación DE 24 55 761 C2 se indica que únicamente se absorbe un 12% de la cantidad teóricamente posible de hidrógeno en el caso de la hidrogenación de la metilyonona (compuesto de la fórmula B con R = Me) en presencia de níquel Raney como único catalizador. La hidrogenación no conduce, por lo tanto, a los compuestos de la fórmula A. Según la publicación DE 24 55 761 C2, una hidrogenación conduce, sin embargo, al producto deseado si se lleva a cabo, no solamente en presencia de níquel Raney, sino simultáneamente en presencia de níquel Raney y de cromito de cobre.

La publicación DE 100 62 771 A1 propone la reducción de las 1-(2,2,6-trimetil-1 o bien 2-ciclohexen-1-il)-1-alquen-3-onas (compuestos de la fórmula B) mediante el empleo de catalizadores de rutenio para dar los correspondientes 1-(2,2,6-trimetilciclohexil)-3-alcóholes (compuestos de la fórmula A) con un elevado contenido en isómeros trans. Sin embargo, la hidrogenación transcurre muy lentamente; en el ejemplo 1 de la publicación DE 100 62 771 A1 se ha indicado un tiempo de reacción de 60 horas, que no sería aceptable para un proceso industrial.

Se sabe ya por la publicación EP 0 118 809 B1 que los isómeros trans de la fórmula D son más valiosos, desde el punto de vista sensorial, que los correspondientes compuestos cis de la fórmula C



que se forman siempre, en mezcla con los isómeros trans, durante la reducción de los compuestos de la fórmula B.

En la publicación DE 28 07 584 A1 se hace referencia, sin indicación relativa a la distribución de los isómeros, al 1-(2,6,6-trimetilciclohexil)-hexan-3-ol (un compuesto de la fórmula A), que se obtiene tras la hidrogenación total a partir del correspondiente compuesto educto de la fórmula B. El producto es comercializado por la firma DRAGOCO bajo el nombre Timberol, y se ha indicado en la publicación ulterior EP 0 118 809 B1, que el Timberol no contiene más de un 10 hasta un 12% del compuesto trans valioso desde el punto de vista sensorial.

Además de la publicación DE 100 62 771 A1 ya tratada, una serie de otras publicaciones describen, también, la obtención de los compuestos de la fórmula A con una proporción lo más elevada posible en isómeros trans, de la fórmula D. Especialmente se hará referencia a este respecto a la publicación EP 0 118 817 A1 y a la publicación EP 0 456 932 B1. Sin embargo, los procedimientos allí descritos no son adecuados a escala industrial bien debido al empleo de reactivos difícilmente manipulables tales como el hidruro de litio y de aluminio o debido a su gran cantidad de etapas.

Así pues, la tarea de la presente invención consiste en desarrollar un procedimiento que posibilite la obtención de un trimetilciclohexil-alcán-3-ol con, preferentemente, una elevada proporción en isómeros trans de la fórmula D o una mezcla de varios compuestos de este tipo en únicamente una etapa de reacción a partir de un educto accesible de manera sencilla y económica.

Preferentemente, el procedimiento indicado deberá poderse llevar a cabo a escala industrial, de manera sencilla y económica y únicamente deberá requerir un pequeño tiempo de reacción.

Preferentemente, además, no deberían emplearse reactivos difícilmente manipulables.

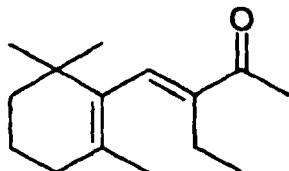
De una manera todavía más preferente, el procedimiento ofrecido debería ajustarse, sin un coste elevado, de tal manera que la proporción en isómeros trans de la fórmula D fuese al menos del 15% en el producto de la reacción, referido a la cantidad total de isómeros trans y de isómeros cis preparados.

Esta tarea se resuelve, según la invención, por medio de un procedimiento del tipo citado al principio, en el cual se hidrogenan o bien se hidrogenan catalíticamente el o los correspondientes compuestos de la fórmula D, en la que R y R1 tienen, respectivamente, los significados indicados al principio, en presencia de un catalizador de níquel, preferentemente de níquel Raney, y en presencia de bases, preferentemente de hidróxidos, de óxidos o de carbonatos de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, sin que estén presentes cantidades catalíticamente activas de cromito de cobre (a diferencia de lo que ocurre especialmente en el caso de la publicación DE 24 55 761 C2).

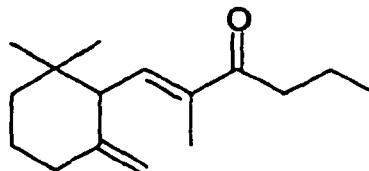
ES 2 287 392 T3

Entre los compuestos de la fórmula B, que pueden ser empleados en el procedimiento según la invención, pueden citarse de manera ejemplificativa los siguientes:

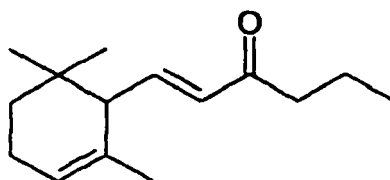
3-etil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)but-3-en-2-ona



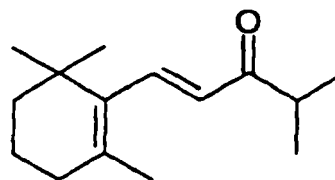
1-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)-2-metilhex-1-en-3-ona



1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)hex-1-en-3-ona



4-metil-1-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)pent-1-en-3-ona



En este caso, la configuración del procedimiento según la invención es esencialmente independiente de que se utilice como educto una mezcla de diversos compuestos de la fórmula B de tal manera, que se forme también una mezcla correspondiente de varios trimetilciclohexil-alcan-3-oles, o únicamente un solo compuesto de la fórmula B.

Sorprendentemente se ha observado como consecuencia de amplias investigaciones propias que la inadecuación del empleo del níquel Raney como único catalizador, supuesta en el ramo industrial, que ha sido documentada especialmente por los argumentos correspondientes dados en la publicación DE 24 55 761 C2, no se mantiene cuando se lleva a cabo una consideración más exacta. Realmente sucede, por el contrario, que es posible la hidrogenación completa de los compuestos de la fórmula B en presencia de un catalizador de níquel y de bases incluso en ausencia de cantidades catalíticamente activas de cromito de cobre, cuya presencia incondicional ha sido tan vehementemente subrayada en la publicación DE 24 55 761 C2. El catalizador de níquel está constituido en este caso preferentemente por níquel Raney, con el que se consiguen rendimientos especialmente buenos.

Mediante la modificación de algunos parámetros del procedimiento pueden determinarse, además, condiciones adecuadas del procedimiento incluso a escala industrial, con las cuales se prepara un trimetilciclohexil-alcan-3-ol de la fórmula A o una mezcla de varios de tales trimetilciclohexil-alcan-3-oles, con una proporción en isómeros trans de la fórmula D de al menos el 15%, referido a la cantidad total de los isómeros trans y de los isómeros cis preparados. En otras palabras, para la relación de las cantidades másicas entre los isómeros trans y los isómeros cis preparados se cumple que $n_{\text{trans}}/n_{\text{cis}} \geq 15 : 85$. Bajo condiciones especialmente preferentes se cumple incluso que: $n_{\text{trans}}/n_{\text{cis}} \geq 35 : 65$.

Se consiguen resultados especialmente buenos con el empleo de níquel Raney en una cantidad desde un 0,001 hasta un 10% en peso, preferentemente desde un 0,1 hasta un 5% en peso, referido a la masa del o de los compuestos empleados de la fórmula B en la que o en las que R y R1 tienen respectivamente los significados indicados (para cada componente de la mezcla independientemente de los otros). Tal como se ha indicado no es necesaria la presencia de catalizadores de Cu.

Ha sido especialmente sorprendente que pudiesen alcanzarse resultados del procedimiento especialmente positivos realizándose la reacción de hidrogenación en presencia de bases, preferentemente en presencia de hidróxidos, de óxidos o de carbonatos de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos. Especialmente se ha observado que la presencia de bases es capaz de favorecer la formación de los isómeros trans, especialmente valiosos desde el punto de vista sensorial. La concentración de las bases empleadas debería ajustarse en este caso, en función de su basicidad. De este modo, puede reemplazarse, por ejemplo, 1 g de NaOH por 0,8 g de KOH o por 2,5 g de Ca(OH)₂. Según la elección de la base empleada se ha acreditado el empleo de soluciones acuosas básicas, en las cuales la proporción másica entre la base y el agua se encuentre en el intervalo comprendido entre 0,1 : 100 y 50 : 100.

ES 2 287 392 T3

La proporción en masa entre la base y el catalizador empleado (especialmente el níquel Raney) se encuentra, en este caso, preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,01: 100 y 10 : 100, preferentemente en el intervalo comprendido entre 1 : 100 y 3 : 100.

5 Preferentemente se llevará a cabo la hidrogenación catalítica a una temperatura en el intervalo comprendido entre 40 y 350°C, habiéndose revelado como especialmente preferentes las temperaturas en el intervalo comprendido entre 200 y 300°C.

10 La presión de hidrógeno durante la hidrogenación puede estar comprendida entre 1 y 200 bares, siendo preferente un intervalo de presión desde 10 hasta 50 bares.

15 Se ha revelado como especialmente ventajoso ajustar la velocidad de calentamiento de la mezcla de la reacción en función del tamaño de la carga. Cuando la hidrogenación catalítica deba llevarse a cabo preferentemente en el intervalo de temperaturas comprendido entre 200 y 300°C, la velocidad de calentamiento deberá elegirse de tal manera, que se consiga la temperatura deseada para la reacción - a partir de una temperatura ambiente de 25°C aproximadamente - en el transcurso de aproximadamente 5 hasta 60 minutos, preferentemente sin embargo en el transcurso de 10 hasta 15 minutos. Con ayuda de una medida de este tipo se favorece la formación de los isómeros trans (fórmula D) frente a la formación de los isómeros cis (fórmula C).

20 En conjunto es ventajoso llevar a cabo la hidrogenación a temperaturas elevadas y durante cortos tiempos de reacción. Un tiempo de reacción situado en el intervalo comprendido entre 0,5 y 3 horas es preferente. El empleo de un reactor en lecho fijo es ventajoso en muchos casos. Esto no solamente conduce a un claro aumento de la proporción en isómeros tras en la mezcla del producto, sino que, de este modo, conduce a rendimientos espacio/tiempo claramente mejorados también en conjunto a una protección del producto debido a que los tiempos de la reacción son muy cortos, lo cual se pone de manifiesto por medio de una calidad sensorial mejorada una vez realizada la purificación.

30 Otro parámetro del procedimiento, cuya optimización puede contribuir especialmente a una reducción de los tiempos de la reacción consiste en la velocidad de agitación. De este modo se ha establecido mediante investigaciones que puede duplicarse la cantidad formada de isómeros trans de la fórmula D en autoclaves de ensayo con agitador de gasificación mediante la modificación de la velocidad de agitación, siendo el resto de las condiciones de la reacción iguales, cuando se aumenta desde 400 revoluciones por minuto hasta 1.600 revoluciones por minuto. Simultáneamente pudo reducirse el tiempo de la reacción desde 24 horas hasta una hora. En general se cumple que un intenso intercambio de materia favorece la formación de los isómeros trans. En el caso de agitadores por gasificación, un aumento del número de revoluciones conduce a un intercambio de materia más intenso, lo cual se justifica con una solubilidad mayor del hidrógeno en el medio de la reacción debido a un mejor removido y a una mejor distribución del catalizador heterogéneo. Las instalaciones, que favorecen el intercambio de materia intenso entre la fase sólida, la fase líquida y la fase gaseosa tal como por ejemplo los reactores denominados de bucle (reactores de circuito cerrado), conducen, también, a condiciones convenientes de trabajo y a buenos rendimientos espacio/tiempo.

40 Debe indicarse que la hidrogenación puede llevarse a cabo tanto en substancia así como también en solución. Como disolventes son adecuados en este caso, especialmente los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el etilenglicol, el propilenglicol y sus mezclas, los ésteres tal como el acetato de etilo, los hidrocarburos, tales como por ejemplo el hexano y el ciclohexano.

45 Además debe indicarse que el empleo según la invención de catalizadores de níquel, tal como níquel Raney en presencia de bases no solamente ofrece la ventaja de proporcionar productos de la reacción de la fórmula A con una elevada proporción en isómeros trans de la fórmula D en una sola etapa de la reacción, a partir de los compuestos de la fórmula B, fácilmente accesibles, sino que también provoca una conversión completa del educto. La elevada conversión conduce, finalmente, a una calidad sensorial mejorada del producto y facilita su purificación.

50 Según un segundo aspecto, la presente invención se refiere también a un procedimiento para la obtención de una composición perfumante, con los pasos siguientes:

- 55 - preparación de un trimetilciclohexil-alcan-3-ol con una proporción en isómeros trans de la fórmula D con R = H, Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo y R1 = Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo o una mezcla de varios de tales trimetilciclohexil-alcan-3-oles,
- en caso dado aislamiento y/o purificación del trimetilciclohexil-alcan-3-ol o de la mezcla,
- 60 - mezcla de una cantidad con actividad sensorial del trimetilciclohexil-alcan-3-ol o de la mezcla con uno o varios componentes usuales de los perfumes.

65 Se entiende que son válidas también todas las indicaciones correspondientes al procedimiento según la invención para la obtención del trimetilciclohexil-alcan-3-ol o de la mezcla correspondiente.

La invención se explicará a continuación con mayor detalle por medio de los ejemplos.

ES 2 287 392 T3

Ejemplo 1

Se hidrogenan en un autoclave con agitador, con agitación por gasificación, 2.500 g de una mezcla formada por metilnona, que contiene las n-metilnonas constituidas por la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)pent-1-en-3-ona (la denominada alfa-n-metilnona) y la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)pent-1-en-3-ona (la denominada beta-n-metilnona) en una proporción de 4 : 1 aproximadamente, a 50 bares, con 60 g, lo que corresponde a un 2,4% en peso de níquel Raney y con adición de 30 g de NaOH al 50%, con una velocidad del agitador de 1.400 revoluciones por minuto y a una temperatura de la reacción de 260° - 280°C, en el transcurso de 1,5 horas. El calentamiento desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de la reacción se lleva a cabo en el transcurso de 25 minutos. Tras la filtración y la destilación se obtienen 2.290 g del producto completamente hidrogenado, que contiene a los 1-(2,2,6-trimetilciclohexil)pentan-3-oles en una relación trans/cis de 1 : 3.

Ejemplo 2

Se hidrogenan por completo en un autoclave con agitador, con agitación por gasificación, 2.500 g de una mezcla constituida por iso-etilnona que contiene las iso-etilnonas constituidas por la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)5-metilhex-1-en-3-ona y la 1-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)5-metilhex-1-3-ona en una relación de 3,5 : 1, con 50 g de níquel Raney, 25 g de NaOH al 20% en agua, con una presión de hidrógeno de 30 bares y a una temperatura de 300°C, a 1.500 revoluciones por minuto, en el transcurso de 45 minutos. El calentamiento desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de la reacción se lleva a cabo en el transcurso de 15 minutos. Tras la filtración y la destilación se obtienen 2.350 g de producto completamente hidrogenado, que contiene los 5-metil-1-(2,2,6-trimetilciclohexil)hexan-3-oles en una proporción trans/cis de 1 : 2,1.

Otros ejemplos

Los otros ejemplos 3 hasta 12, reunidos en la tabla 1 siguiente, sirven como ilustración; los parámetros del ejemplo 1 han sido indicados en la primera línea de la tabla. Los otros ejemplos se llevaron a cabo en un autoclave de ensayo con agitador por gasificación. Con el fin de facilitar la comprensión se empleó respectivamente una mezcla como la que se ha dado en el ejemplo 1.

Como base se empleó lejía de hidróxido de sodio al 50%. Los ensayos con otras bases, ya descritas precedentemente, condujeron a resultados comparativos.

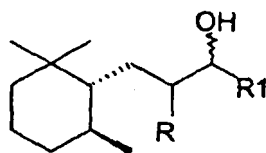
TABLA 1

| Ejp. | Agitación rpm | Presión de H ₂ | Temp. de la reacción | Tiempo de calentamie nto | RaNi [%] | Base [g] | Tiempo ¹ [min] | trans/cis |
|------|------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|-----------|
| 1 | 1.400 | 50 bares | 260°-280°C | 25 min | 2,4 | 30 | 90 | 1 : 3,0 |
| 3 | 1.200 | 30 bares | 180°C | 60 min | 5,0 | 5 | 580 | 1 : 6,8 |
| 4 | 900 | 50 bares | 250°C | 30 min | 3,0 | 3 | 150 | 1 : 4,8 |
| 5 | 1.400 | 50 bares | 280°C | 15 min | 2,5 | 5 | 60 | 1 : 2,9 |
| 6 | 1.600 | 20 bares | 300°C | 15 min | 2,0 | 2 | 45 | 1 : 2,0 |
| 7 | 1.600 | 50 bares | 270°C | 12 min | 2,0 | 4 | 50 | 1 : 2,1 |
| 8 | 1.600 | 50 bares | 320°C | 17 min | 1,5 | 3 | 40 | 1 : 1,8 |
| 9 | 1.600 | 50 bares | 320°C | 17 min | 1,5 | 1 | 40 | 1 : 2,0 |
| 10 | 900 | 30 bares | 280°C | 20 min | 0,5 | 1 | 75 | 1 : 3,4 |
| 11 | 1.400 | 10 bares | 330°C | 10 min | 1,0 | 0,5 | 50 | 1 : 1,9 |
| 12 | 1.400 | 10 bares | 330°C | 10 min | 2,0 | 0,5 | 50 | 1 : 1,8 |

¹Tiempo de la reacción a la temperatura de la reacción

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un trimetilciclohexil-alcan-3-ol, con una proporción en isómeros trans de la fórmula D

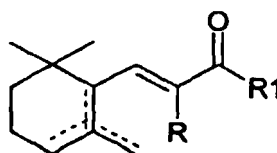


D

con

R = H, Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo y

R1 = Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo o una mezcla de varios de trimetilciclohexil-alcan-3-oles de este tipo, hidrogenándose catalíticamente el o los compuestos correspondientes de la fórmula B



B

en la que R y R1 tienen los significados indicados,

en presencia de un catalizador de níquel, preferentemente de níquel Raney, y de bases, preferentemente de hidróxidos, de óxidos o de carbonatos de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, sin que estén presentes cantidades catalíticamente activas de cromito de cobre.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las condiciones del procedimiento se ajustan de tal manera, que se prepare un trimetilciclohexil-alcan-3-ol o una mezcla de varios de estos trimetilciclohexil-alcan-3-oles con una proporción de, al menos, el 15% en uno o varios isómeros trans de la fórmula D, referido a la cantidad total de los isómeros trans y de los isómeros cis preparados.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque se emplea el níquel Raney en una cantidad desde un 0,001 hasta un 10% en peso, preferentemente desde un 0,1 hasta un 3% en peso, referido a la masa del o de los compuestos empleados de la fórmula B, en el que o en los que R y R1 tienen respectivamente los significados indicados.

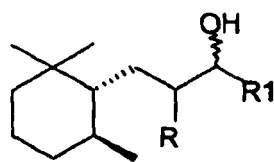
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la hidrogenación catalítica se lleva a cabo a una temperatura situada en el intervalo comprendido entre 40 y 350°C, preferentemente entre 200 y 300°C.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la hidrogenación catalítica se lleva a cabo a una presión situada en el intervalo comprendido entre 1 y 200 bares, preferentemente entre 10 y 50 bares.

6. Procedimiento para la obtención de una composición perfumante, con las etapas siguientes:

ES 2 287 392 T3

- preparación de un trimetilciclohexil-alcan-3-ol con una proporción en isómeros trans de la fórmula D



D

con

15 R = H, Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo

y

20 R1 = Me, Et, n-propilo, iso-propilo, n-butilo iso-butilo o terc.-butilo, o una mezcla de varios trimetilciclohexil-alcan-3-oles de este tipo, según una de las reivindicaciones precedentes,

- en caso dado aislamiento y/o purificación del trimetilciclohexil-alcan-3-ol o de la mezcla,
- 25 - mezcla de una cantidad activa desde el punto de vista sensorial del trimetilciclohexil-alcan-3-ol o de la mezcla con uno o varios componentes usuales de los perfumes.

30

35

40

45

50

55

60

65