



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018075314-9 B1



(22) Data do Depósito: 12/06/2017

(45) Data de Concessão: 29/03/2022

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁLCOOIS DE ALDEÍDOS E CETONAS ALFA, BETA INSATURADOS

(51) Int.Cl.: C07C 29/17; C07C 33/025.

(30) Prioridade Unionista: 10/06/2016 GB 1610149.5.

(73) Titular(es): GIVAUDAN SA.

(72) Inventor(es): ROGER WILHELM GEISSER; NATHALIE JOSET.

(86) Pedido PCT: PCT EP2017064285 de 12/06/2017

(87) Publicação PCT: WO 2017/212069 de 14/12/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/12/2018

(57) Resumo: A presente invenção refere-se ao processo quimiosseletivo para produzir álcoois a partir de aldeídos e cetonas α , β -insaturados.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁLCOOIS DE ALDEÍDOS E CETONAS ALFA, BETA INSATURADOS**”.

[0001] A presente invenção refere-se a ingredientes de fragrâncias e aos métodos de preparar os mesmos. Em particular, a presente invenção refere-se a um método para produzir álcoois de aldeídos e cetonas α,β -insaturados.

[0002] A redução de aldeídos α,β -insaturados é uma reação importante, por causa dos possíveis produtos, tais como aldeídos saturados, e álcoois saturados ou insaturados, terem encontrado muitos usos em fragrâncias, cosméticos e indústrias farmacêuticas; além disso, eles constituem intermediários relevantes na síntese de vários produtos químicos finos. Devido à presença de duas ou mais porções com reatividade similar, a reação é complicada, em particular, quando é desejado que todas as porções reajam.

[0003] Os métodos para a produção de álcoois a partir de aldeídos α,β -insaturados são reportados na literatura. Por exemplo, P. J. Baricelli et al. (*Catalysis Letters* **2011**, *141*, 709-716) descrevem uma hidrogenação bifásica de aldeídos α,β -insaturados, com um pré-catalisador de rutênio iônico hidrossolúvel. Dependendo das condições, misturas de aldeídos, álcoois saturados e álcoois insaturados são obtidas. Alternativamente, álcoois de aldeídos α,β -insaturados, podem ser produzidos pela transferência de hidrogenação em solventes misturados, como descrito, por exemplo, por Zhao et al. (*Applied Organometallic Chemistry* **2010**, *24*, 763-766). Infelizmente nos processos conhecidos falta a seletividade a respeito da reatividade similar do grupo carbonila e ligações de C=C.

[0004] Entretanto, para um processo ser útil em um contexto industrial, em particular na indústria de fragrâncias, ele deve realizar a quimiosseletividade alta requerida, e também prosseguir com toda, ou

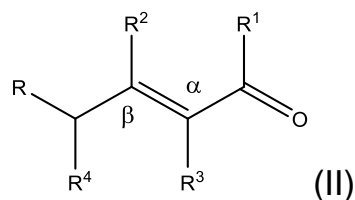
substancialmente toda, a conversão do substrato.

[0005] Desse modo, permanece a necessidade de um processo industrialmente aceitável, para a preparação de álcoois de aldeídos e cetonas α,β -insaturados ainda contendo uma ou mais ligação(ões) dupla(s) de carbono – carbono di- ou tri-substituídas, que prossegue com alta conversão e com alta quimiosseletividade para a ligação dupla na posição α,β -, sem hidrogenação da(s) ligação(ões) de C=C remanescentes.

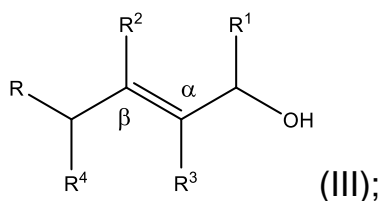
[0006] Surpreendentemente, as requerentes descobriram que um processo de duas etapas, compreendendo o aquecimento de aldeídos / cetonas α,β -insaturados, contendo pelo menos uma ligação dupla adicional de carbono – carbono di- e/ou tri-substituído, na presença de um catalisador homogêneo, uma base e hidrogênio permite uma conversão de aldeídos/cetonas α,β -insaturados seletivamente, nos seus respectivos álcoois saturados, sem hidrogenação da(s) ligação(ões) dupla(s) remanescente(s).

[0007] Desse modo é provido, em um primeiro aspecto, um processo compreendendo as etapas de:

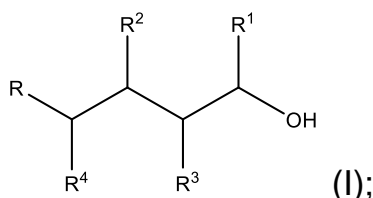
(a) aquecimento a cerca de 30 - 70° C (preferivelmente cerca de 40 – 60° C (por exemplo cerca de 45° C, cerca de 50° C ou cerca de 55° C) um composto de fórmula (II)



na presença de gás de hidrogênio, uma base e um catalisador de rutênio homogêneo, resultando um composto de fórmula (III)



(b) seguido pelo aumento da temperatura para até cerca de 100 - 150°C (preferivelmente cerca de 110 – 130°C (por exemplo cerca de 115°C, cerca de 120°C ou cerca de 125°C), resultando em um composto de fórmula (I)



em que R¹ é hidrogênio ou metila;

R² é hidrogênio ou metila;

R³ é metila, ou etila;

R⁴ é hidrogênio ou metila; e

R é uma alquila linear ou ramificada C₃ – C₁₅ compreendendo por fim uma (por exemplo, 2, ou 3 ligações duplas) ligação dupla carbono para carbono não terminal (tal como 3-metil but-2-enila, 3,7-dimetilocta-2,6-dieneíla, 2,3-dimetilbut-2-enila, but-2-enila, 2,4,7-trimetilocta-2,6-dieneíla, 2-metilpent-2-enila)

[0008] Pelo termo “ligação dupla carbono para carbono não terminal”, quer dizer uma ligação dupla carbono para carbono vicinal di-substituída, uma ligação dupla carbono para carbono tri-substituída, ou uma ligação dupla carbono para carbono tetra-substituída.

[0009] Exemplos não limitantes são compostos de fórmula (II) em que R¹ é hidrogênio.

[00010] Ainda, exemplos não limitantes são compostos de fórmula (II) em que R¹, e R² são hidrogênio.

[00011] Ainda, exemplos não limitantes são compostos de fórmula (II) em que R¹ é hidrogênio e R² é metila.

[00012] Ainda, exemplos não limitantes são compostos de fórmula (II) em que R¹ é hidrogênio e R² = R³.

[00013] Ainda, exemplos não limitantes são compostos de fórmula (II) em que a ligação dupla de α,β-insaturado é preferivelmente na con-

figuração *E*-.

[00014] Ainda, exemplos não limitantes são compostos de fórmula (II) em que R³ e R⁴ são metila, e a ligação dupla de α,β -insaturado é preferivelmente na configuração *E*-.

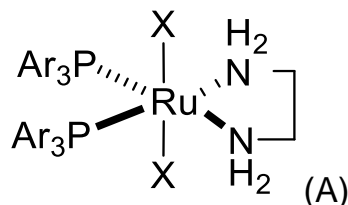
[00015] Ainda, exemplos não limitantes são compostos de fórmula (II) em que R é C₅ – C₁₅ alquila ramificada (incluindo C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀ e C₁₁ alquila), compreendendo pelo menos uma (por exemplo, 2, ou 3 ligações duplas) ligação dupla de carbono para carbono tri-substituída.

[00016] Ainda, exemplos não limitantes de compostos de fórmula (II) são compostos selecionados de 3,7-dimetilocta-2,6-dienal (R é C₅-alquila compreendendo uma ligação dupla tri-substituída); 2,4,7,11-tetrametildodeca-2,6,10-trienal (R é C₁₀-alquila compreendendo duas ligações duplas tri-substituídas); 2,3,6,7-tetrametilocta-2,6-dienal (R é C₆-alquila compreendendo uma ligação dupla tetra-substituída); 2,4-dimetilocta-2,6-dienal (R é C₄-alquila compreendendo uma ligação dupla vicinal di-substituída); 3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienal (R é C₁₀-alquila compreendendo duas ligações duplas tri-substituídas); 3,6,8,11-tetrametildodeca-2,6,10-trienal (R é C₁₁-alquila compreendendo duas ligações duplas tri-substituídas); e 2,4,6-trimetilnona-2,6-dienal (R é C₆-alquila compreendendo uma ligação dupla tri-substituída).

[00017] O catalisador de rutênio empregado na presente invenção pode ser qualquer um daqueles descritos em EP1970360, em que o documento, para o propósito de revelar o catalisador de rutênio contido a esse respeito, está aqui no presente incorporado por referência.

[00018] Em uma modalidade particular da presente invenção, o processo prossegue na presença de um catalisador de rutênio homogêneo (II). O termo “catalisador homogêneo” é bem conhecido pela pessoa versada na técnica, e se refere a catalisadores que estão presentes na mesma fase como o substrato.

[00019] Em uma modalidade o catalisador de rutênio homogêneo (II) é um complexo (A)



com duas triarilfosfinas, uma diamina e dois ligantes eletro-negativos (por exemplo X pode ser um halogênio tal como Cl, Br, e I).

[00020] Em uma modalidade específica o catalisador de rutênio (II) é um composto de fórmula (A) em que Ar é para-metil fenila.

[00021] Em outra modalidade específica o catalisador de rutênio (II) é $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{etileno-diamina})$, que está comercialmente disponível, ou pode ser preparado in-situ de reagentes comercialmente disponíveis, por um processo como descrito, por exemplo, por Takeshi Ohkuma et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417).

[00022] Para ser de alto valor comercial, a proporção molar entre o substrato (composto de fórmula (II)) e o catalisador é pelo menos 500 : 1, preferivelmente entre cerca de 1 000 : 1 e cerca de 10 000 : 1, ou ainda mais alta.

[00023] Para obter altos rendimentos, a etapa (b) segue depois de substancialmente todo o substrato (II) ter sido convertido para compostos de fórmula (III), por exemplo, 88 % ou mais (incluindo 90, 92, 95, 98, 99 %) do substrato que foi convertido, como medido pela cromatografia de gás (GC) em relação à área de pico. Por exemplo, por 50 % de conversão quer dizer que a área de pico do material de partida (composto de fórmula (II)) é reduzido por 50 % sob as mesmas condições de GC. A conversão pode ser medida por técnicas conhecidas na técnica. Por exemplo, ela pode ser medida pegando uma amostra da mistura de reação, depois de um determinado tempo, e analisando a dita mistura através da análise de GC. Opcionalmente, a pessoa pode também monitorar a reação através de espectroscopia de ressonância

magnética nuclear (RMN), ou cromatografia de camada fina (TLC).

[00024] Em adição à quimiosseletividade alta dos processos descritos aqui, uma vantagem ainda do processo é que ele pode ser realizado quase sem solvente. O único solvente necessário é para ajudar na solubilidade da base. Solventes apropriados incluem álcoois de alquila, tais como metanol, etanol, iso-propanol, n-butanol.

[00025] As bases apropriadas incluem compostos de metais de álcali selecionados do grupo consistindo em hidróxidos (tais como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, hidróxido de céσιο e similares), alcoolatos (tais como metóxido de sódio, etóxido de potássio e similares), carboxilatos (tais como acetato de sódio, acetato de potássio e similares), carbonatos e carbonatos de hidrogênio incluindo carbonato de sódio, carbonato de hidrogênio de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, carbonato de céσιο e similares.

[00026] Em uma modalidade o processo da invenção é realizado na presença de uma base selecionada de hidróxido de sódio, metóxido de sódio e hidróxido de potássio.

[00027] A invenção é agora ainda descrita com referência aos exemplos não limitantes a seguir. Esses exemplos são para fins de ilustração somente, e é entendido que variações e modificações podem ser feitas pela pessoa versada na técnica.

Exemplo 1:

[00028] Sob a atmosfera do ar NaOMe (30 % em peso de MeOH) (19,8 g, 4,0% em peso, 0,11 em mol) foi adicionado para uma autoclave de aço inoxidável de 1 L, contendo catalisador de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (etilenodiamina) (0,197 g, 0,26 mmol), 2,4,7-trimetilocta-2,6-dienal (94,2% de pureza, *E/Z*, 50:1) (499,2 g, 3,00 mol) e *i*-PrOH (10 g). Enquanto agitando com um agitador suspenso, a autoclave foi descarregada três vezes com N_2 , depois três vezes com H_2 , depois colocada sob a pressão de H_2 (41,0 bar) e aquecida para 50 °C. De-

pois de 3,9 horas, conversão quase total de C=O foi observada (>95,5%) por GC (relativo à área de pico), resultando em 2,4,7-trimetilocta-2,6-dienol (composto da fórmula (III)). A temperatura da autoclave foi elevada para 120°C (temperatura alcançada dentro de 0,2 h). Depois de ainda 3,9 horas, a reação foi interrompida, resfriada para a temperatura ambiente, a pressão liberada e a autoclave foi descarregada três vezes com N₂. A mistura homogênea amarela foi lavada com água (210 mL). A fase aquosa foi extraída com éter de ter-butil metila (350 mL). A camada orgânica foi lavada com água salgada (100 mL), água (100 mL) e seca em MgSO₄ (50,0 g), filtrada e concentrada a vácuo. O óleo de parafina líquida amarela obtido (12,3 g) foi adicionado, e depois da destilação usando uma coluna de Vigreux, um líquido incolor de 2,4,7-trimetiloct-6-en-1-ol foi obtido (426,2 g, 92,4% de pureza, 81,9 mol % de rendimento químico, ponto de ebulição = 75°C a 0,5 mbar). Em adição para o produto principal, traços da 2,4,7-trimetilocta-2,6-dienol intermediária, e isômeros de ligação dupla dos mesmos foram identificados em baixas concentrações, tais como (E)/(Z)-2,4,7-trimetiloct-3,6-dien-1-ol, e (E)/(Z)-2,4,7-trimetilocta-4,6-dienal.

Exemplo 2:

[00029] Um frasco de vidro de 10 mL foi carregado com 1 g de 2,4,6-trimetilnona-2,6-dienal (99% de pureza, *E/Z*, 32:1), 1 mL de ciclohexano, 2,1 mg de Cl₂Ru(PPh₃)₂(etilenodiamina) e 210 µL de NaOMe (30% em peso em MeOH). O frasco foi equipado com uma barra de agitação e lacrado. O frasco foi lavado com N₂ (1 barra) e depois três vezes com H₂ (1 barra) antes de estabelecer a pressão de H₂ (40 bar-ras). A mistura da reação foi aquecida a 50°C por 2 horas, e depois 120°C por um adicional de 2 horas. Uma vez refrigerada, a superpressão de H₂ foi purgada e o frasco lavado com N₂. A mistura da reação foi temperada com H₂O, as camadas separadas e a fase aquosa extra-

ída duas vezes com MTBE. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada, secas em MgSO_4 , filtradas e a remoção do solvente forneceu um álcool bruto, que foi purificado por destilação usando Kugelrohr ($T=100^\circ\text{C}$, $t=15$ min, $p=0,2$ mbar) para prover um líquido incolor de 2,4,6-trimetilnon-6-en-1-ol (450 mg, 82% de pureza, 36,9% em mol de rendimento químico).

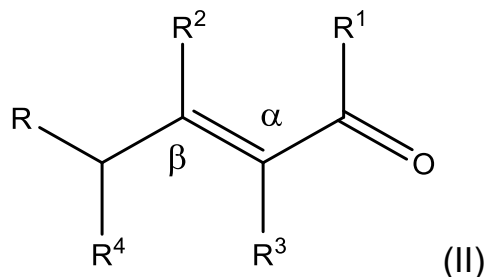
Exemplo Comparativo 1:

[00030] Sob a atmosfera de ar NaOMe (30 % em peso de MeOH) (19,8 g, 4,0% em peso, 0,11 em mol) é adicionado para uma autoclave de aço inoxidável de 1 L, contendo um catalisador $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (etilenodiamina) (0,197 g, 0,26 mmol), 2,4,7-trimetilocta-2,6,dienal (94,2% em pureza, *E/Z*, 50:1) (499,35 g, 2,78 mol) e *i*-PrOH (10 g). Enquanto agitando com um agitador superaquecido, a autoclave é lavada três vezes com N_2 , depois três vezes com H_2 , depois colocada sob pressão de H_2 (41,0 bar) e aquecida para 120°C . Depois de 22 horas, uma conversão quase total de C=O é observada (>95,5 %), medida por GC (relativa à área de pico). A reação é interrompida, refrigerada para a temperatura ambiente, a pressão liberada e a autoclave é lavada três vezes com N_2 . A mistura amarela homogênea é lavada com água (210 mL). A fase aquosa é extraída com éter de tercbutil metila (350 mL). A camada orgânica é lavada com água salgada (100 mL), água (100 mL) e seca em MgSO_4 (50,0 g), filtrada e concentrada a vácuo. Para o líquido amarelo obtido é adicionado óleo de parafina (12,3 g), e depois da destilação usando uma coluna de Vigreux, um líquido incolor de 2,4,7-trimetiloct-6-en-1-ol é obtido (298,5 g, 89,1% de pureza, 69% em mol em rendimento químico).

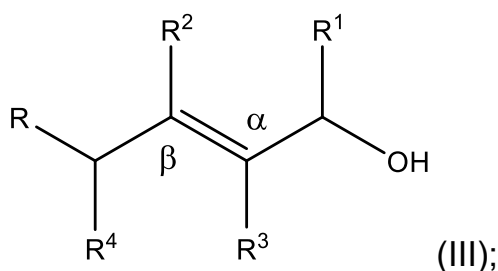
REIVINDICAÇÕES

1. Processo, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

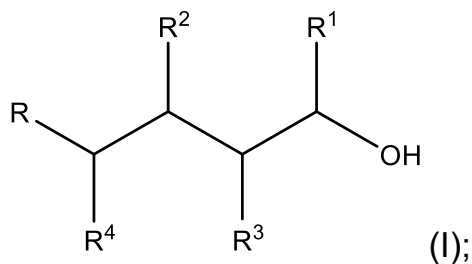
(a) aquecer para 30-70°C um composto de fórmula (II)



na presença de gás de hidrogênio, uma base e um catalisador de rutênio homogêneo, resultando em um composto de fórmula (III)



(b) seguido por aumentar a temperatura até 100-150°C, resultando em um composto de fórmula (I)



em que

R¹ é hidrogênio ou metila;

R² é hidrogênio ou metila;

R³ é metila, ou etila;

R⁴ é hidrogênio ou metila; e

R é uma C₃-C₁₀ alquila linear ou ramificada, que compreende pelo menos uma ligação dupla de carbono para carbono não-terminal.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a base é um composto de metal alcalino.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a temperatura é aumentada depois de pelo menos 88% do material de partida (II) ter sido convertido para o respectivo álcool (III).

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o catalisador é um catalisador de rutênio (II) homogêneo.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o catalisador de rutênio (II) homogêneo é um complexo de Ru, compreendendo duas triarilfosfinas, uma diamina e dois ligantes eletronegativos.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o catalisador de rutênio é $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{etileno-diamina})$ ou $\text{RuCl}_2(\text{P}(\text{para-metil fenil})_3)_2(\text{etileno-diamina})$.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a ligação dupla α,β -insaturada do composto de fórmula (II) está em configuração *E*.