



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 13 857 T2 2006.06.22

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 309 533 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 13 857.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB01/03619

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 956 675.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/014255

(86) PCT-Anmeldetag: 10.08.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 21.02.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.05.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 05.10.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 22.06.2006

(51) Int Cl.⁸: C07C 45/45 (2006.01)

C07C 41/18 (2006.01)

C07C 29/20 (2006.01)

C07C 1/24 (2006.01)

C07C 29/04 (2006.01)

C07C 35/08 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

00306953 14.08.2000 EP

(73) Patentinhaber:

Quest International Services B.V., Naarden, NL

(74) Vertreter:

Meissner, Bolte & Partner, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

ELLWOOD, Simon, Ashford, Kent TN25 6QE, GB;
HAINES, Thomas, Jan, Ashford, Kent TN23 4XT,
GB; NEWMAN, Paul, Christopher, Canterbury,
Kent CT4 7BS, GB

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON 3-ALKYLCYCLOALKANOLEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

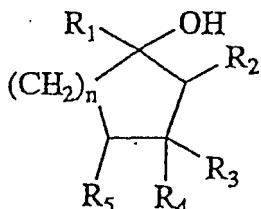
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Produktion von 3-Alkylcycloalkanolen, die nützliche Duftmaterialien sind, die in Parfüms und parfümierten Produkten verwendet werden.

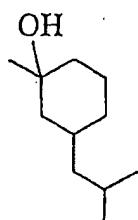
Hintergrund der Erfindung

[0002] WO 98/47842 beschreibt und beansprucht neue 3-Alkylcycloalanole der Formel 1:



Formel 1

worin R₁ eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe darstellt; R₂, R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellen; R₃ eine gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt, vorausgesetzt, dass das erste Kohlenstoffatom dieser Kohlenwasserstoffgruppe kein tertiäres Kohlenstoffatom ist; und n für die Zahlen 1, 2 und 3 steht. Diese 3-Alkylcycloalkanole sind nützliche Duftmaterialien, die in Parfüms und parfümierten Produkten Verwendung finden. Ein besonders bevorzugtes Material ist 1-Methyl-3-(2-methylpropyl)cyclohexan-1-ol (auch bekannt als 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol), das die folgende Struktur hat:

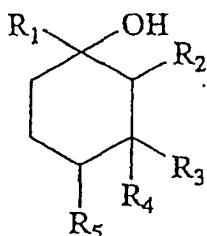


d.h. in Formel 1 ist R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = Isobutyl, R₄ = H, R₅ = H und n = 2.

[0003] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung bestimmter der 3-Alkylcycloalkanole der Formel 1, einschließlich 1-Methyl-3-(2-methylpropyl)cyclohexan-1-ol.

Zusammenfassung der Erfindung

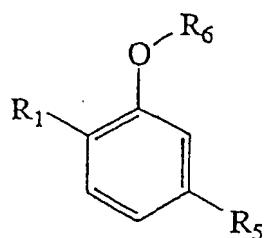
[0004] Nach einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung eines 3-Alkylcycloalkanols der Formel 2 bereitgestellt:



Formel 2

worin R₁ eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, R₂ Wasserstoff darstellt, R₃ eine Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl- oder Isoamylgruppe darstellt, R₄ Wasserstoff darstellt und R₅ Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isobutyl- oder Isoamylgruppe darstellt, umfassend die folgenden Schritte:

(1) Durchführen einer elektrophilen Substitutionsreaktion einer Alkylgruppe oder eines Vorläufers davon an einer ortho-substituierten Alkylbenzolverbindung der Formel 3:



Formel 3

worin R_6 Wasserstoff oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt;

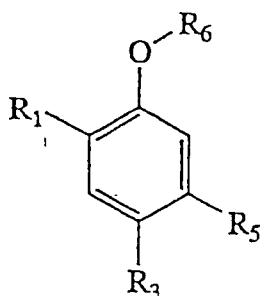
(2) Hydrieren des Reaktionsproduktes von Schritt (1);

(3) Durchführen einer Eliminierungsreaktion an einem Reaktionsprodukt oder mehreren Reaktionsprodukten von Schritt (2) zur Herstellung eines Alkenproduktes oder mehrerer Alkenprodukte; und

(4) Hydratisieren des einen Alkenproduktes oder der mehreren Alkenprodukte von Schritt (3) unter Bereitstellung eines 3-Alkylcycloalkanols der Formel 2.

[0005] Die elektrophile Substitutionsreaktion von Schritt (1) kann eine Friedel-Crafts-Alkylierung, z.B. unter Verwendung einer Isobutylgruppe, oder eine Friedel-Crafts-Acylierung, z.B. unter Verwendung eines Isopropylketon-Vorläufers, sein.

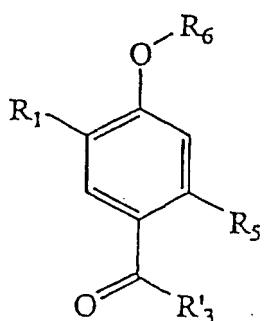
[0006] Die Friedel-Crafts-Alkylierungsreaktion sorgt für eine direkte Alkylierung des ortho-substituierten Alkylbenzolrings, was ein Produkt der Formel 4 ergibt:



Formel 4

[0007] Die Alkylierungsreaktion kann unter Verwendung eines geeigneten Alkens, Alkohols oder Alkylhalogenids durchgeführt werden und kann in einer im allgemeinen herkömmlichen Weise durchgeführt werden, wie es den Fachleuten bekannt ist. Alternativ kann die Reaktion unter Verwendung von Allylhalogeniden oder Allylalkoholen durchgeführt werden, welche einen Allylsubstituenten am Ausgangsmaterial produzieren wird, d.h. durch eine Friedel-Crafts-Allylierungsreaktion.

[0008] Die Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion sorgt für die Addition eines Vorläufers einer Alkylgruppe an den ortho-substituierten Alkylbenzolring, was typischerweise ein Produkt der Formel 5 ergibt:



Formel 5

[0009] Die Acylierungsreaktion kann unter Verwendung einer geeigneten Säure, eines geeigneten Anhydrids oder eines geeigneten Säurehalogenids durchgeführt werden und kann in einer im allgemeinen herkömmli-

chen Weise, wie sie dem Fachmann bekannt ist, durchgeführt werden.

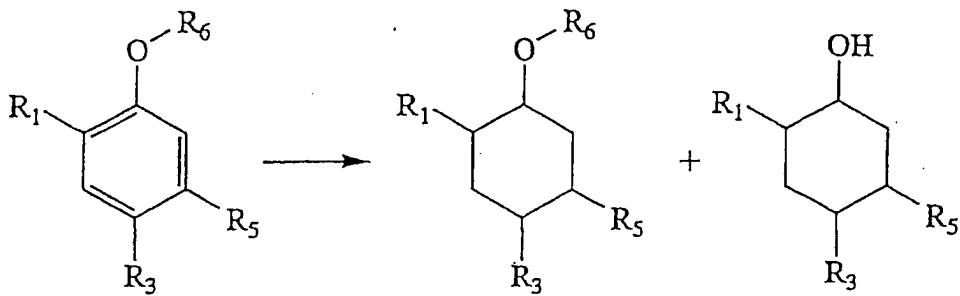
[0010] Es gibt verschiedene Vorteile und Nachteile, die mit den Alkylierungs- und Acylierungswegen verbunden sind, welche entsprechend den Umständen variieren, einschließlich des herzustellenden Materials, der verwendeten Ausgangsmaterialien und dem Reaktionsmaßstab. Für einen besonderen Satz an Umständen können die Vorteile und Nachteile verglichen werden und eine begünstige Route ausgewählt werden, wobei Faktoren, einschließlich Kosten, Sicherheit und Produktgeruchqualität berücksichtigt werden. Das Anfangsprodukt der Alkylierungsreaktion ist im allgemeinen reaktiver als das Ausgangsmaterial, und es kann eine weitere Alkylierung auftreten, wodurch verschiedene polyalkylierte Produkte erhalten werden. Das resultierende komplexe Reaktionsproduktgemisch erfordert daher im allgemeinen eine sorgfältige und teure Reinigung und kann typischerweise schlechte Gesamtausbeuten des gewünschten Produktes liefern. Wenn die Alkylgruppe eine Isobutylgruppe ist, wird dieses Problem stark verschlammert, da das Alkylierungsmittel (d.h. das Isobutylkation) sich unter den Reaktionsbedingungen (ganz oder teilweise) umlagert, was zu einer t-Butylierung des ortho-substituierten Alkylbenzol-Ausgangsmaterials führt.

[0011] Die Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion ist im Vergleich zu einer Friedel-Crafts-Alkylierungsreaktion eine viel saubere Reaktion, da das primäre Reaktionsprodukt nicht weiter reagiert. Allerdings kann diese Reaktion ihre eigenen Nachteile haben. Beispielsweise erfordert das substituierte Acetophenon-Zwischenprodukt eine weitere Verarbeitung (im vorliegenden Fall durch Hydrierung), um das gewünschte alkylierte Produkt der Formel 4 zu erhalten. Aus Umweltgründen ist es außerdem angebracht, Phenolether anstelle der billigeren Phenole zu verwenden, da eine Acylierung von Phenolen mehr als 2 Mol Lewis-Säure pro mol Phenol erfordert, was als Herstellungsverfahren aus Gründen des Umweltschutzes nicht akzeptabel ist. In einigen Fällen werden solche Nachteile allerdings durch den Vorteil der Herstellung eines reineren Reaktionsproduktes stark aufgewogen.

[0012] Die Acylierung von Phenolethern kann unter Verwendung von Spurenmengen an Trifluormethansulfonsäure ("triflic acid"), Perchlorsäure oder Fluorborsäure als Katalysatoren durchgeführt werden. Vorzugsweise wird die Reaktion zweckdienlicherweise unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäure ("triflic acid") als Katalysator durchgeführt. Die Verwendung solcher Katalysatoren für diesen Zweck ist nicht herkömmlich und nicht allgemein bekannt.

[0013] Geeignete Acylierungsmittel zur Verwendung hierin umfassen geeignete Anhydride, die gemischte Anhydride sein können, obgleich es bevorzugt ist, symmetrische Anhydride (z.B. Isobuttersäureanhydrid), Säurehalogenide (z.B. Isobutyrylchlorid) und für Phenolether Säuren (z.B. Isobuttersäure) zu verwenden. Vorzugsweise ist das Acylierungsmittel ein Anhydrid. Es wurde herausgefunden, dass Säuren sauber in Abwesenheit eines Trocknungsmittels in einer Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion reagieren, allerdings waren sie nur zu einem begrenzten Ausmaß reaktiv: Es wird genommen, dass eine Durchführung solcher Reaktionen in Gegenwart eines geeigneten Trocknungsmittels zur Vollständigkeit ablaufen können. Von den Erfindern der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass Säurechloride in dem erfindungsgemäßen Verfahren eine begrenzte Verwendbarkeit haben, da sie Chlorunverreinigungen produzieren, die mit den Hydrierungskatalysatoren von Schritt (2) nicht kompatibel sind.

[0014] Die Hydrierungsreaktion in Schritt (2) läuft im allgemeinen über ein Einstufenverfahren ab, wenn die elektrophile Substitutionsreaktion eine Friedel-Crafts-Alkylierung ist. Diese Hydrierung kann in allgemein bekannter Weise unter Verwendung eines Katalysators, z.B. Palladium, Rhodium, Ruthenium, Platin oder Nickel, unter geeigneten Druck- und Temperatur-Bedingungen durchgeführt werden. Das Material von Formel 4 wird dadurch in ein Gemisch aus Ethern und Alkoholen der Formel 6 bzw. 7, wie folgt, umgewandelt:



[0015] Die Hydrierungsreaktion von Schritt (2) wird typischerweise als Zweistufenverfahren durchgeführt,

wenn die elektrophile Substitutionsreaktion eine Friedel-Crafts-Acylierung ist, wobei zunächst das Material der Formel 5 in das der Formel 4 umgewandelt wird, worauf eine Umwandlung in die Ether und die Alkohole der Formel 6 bzw. 7 folgt. Es ist im allgemeinen in hohem Maße wünschenswert, das Zweistufenverfahren sequenziell durchzuführen. Das durch die Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion in einer bevorzugten Ausführungsform produzierte Reaktionsprodukt ist hier 1-(4-Alkoxy-3-alkylphenyl)-2-methyl-1-propanon. So wird der 2-Methyl-1-propanon-Substituent am Phenylring zweckdienlicherweise während der ersten Stufe der Hydrierungsreaktion in die gewünschte Isobutylgruppe umgewandelt.

[0016] Verschiedene Katalysatoren und/oder Reaktionsbedingungen können für die verschiedene Hydrierungsstufen erforderlich sein. Geeignete Katalysatoren für die erste Stufe umfassen Palladium, Platin, Rhodium und Ruthenium, die in jedem Fall auf Kohlenstoff oder einem anderen geeigneten Träger getragen sind. Eine besonders effiziente Zweistufenhydrierungsreaktion wurde unter Verwendung desselben Katalysators (Palladium auf Kohle) in demselben Gefäß unter geeigneter Veränderung von Druck und Temperatur entwickelt. Stufe 1 wird zweckdienlicherweise bei einer Temperatur von 100°C und einem Druck von 20 bar Manometerdruck über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde durchgeführt, während Stufe 2 bei einer Temperatur von 140 bis 150°C, einem Manometerdruck von 48 bar über eine Zeit von 6 bis 10 Stunden durchgeführt wird.

[0017] Ein Hydroxsäure-Co-Katalysator wird zweckdienlicherweise in einer oder in beiden Hydrierungsstufen verwendet. Der bevorzugte Co-Katalysator zur Verwendung hierin ist in Anbetracht der einfachen Handhabung Milchsäure als 85%ige Lösung in Wasser. Die Verwendung eines Hydroxsäure-Co-Katalysators ist im Kontext der Umwandlung des Materials der Formel 4 in Material der Formeln 6 und 7 nicht bekannt. Es wurde festgestellt, dass diese neue Verwendung eines Co-Katalysators zwei unerwartete und überraschende Effekte beweist: 1) Das Vorliegen eines Co-Katalysators im Reaktionsgemisch beschleunigte vorteilhafterweise die Hydrierungsgeschwindigkeit des Phenylrings unter den verwendeten Bedingungen; und 2) der Hydroxsäure-Co-Katalysator katalysierte die Hydrolyse von Zwischenprodukt-Vinylethern, die im Verlauf der Hydrierungsreaktion gebildet wurden, was zu Alkoholen in den Endreaktionsprodukten führte. Das Vorliegen solcher Alkohole kann bei der Eliminierungsreaktion von Schritt (3) vorteilhaft sein, da Alkohole typischerweise leichter reagieren als Ether. Die gebildete Menge an Alkoholen hängt von der Menge an Wasser im System ab, und es kann vorteilhaft sein, mehr zuzugeben als bereits im Katalysator und Co-Katalysator vorliegt.

[0018] Demnach sind die Reaktionsprodukte des Hydrierungsschritts (2) ein komplexes Gemisch von Alkoholen und Ethern, die in zahlreichen isomeren Formen auftreten. Die relativen Mengen und die stereoisomere Zusammensetzung aus Alkohol und Ether hängen von den genauen Bedingungen, die für ihre Bildung eingesetzt werden, ab.

[0019] Die Eliminierungsreaktion von Schritt (3) kann entweder an einem Alkohol- oder einem Ether-Reaktionsprodukt von Schritt (2) oder Gemischen aus Alkoholen und Ethern durchgeführt werden. Die Eliminierungsreaktion wird vorzugsweise an den Reaktionsprodukten von Schritt (2) durchgeführt, die zweckdienlicherweise ein Gemisch aus Alkoholen und Ethern sind, um so Alkenprodukte zu produzieren.

[0020] Die Eliminierungsreaktion von Schritt (3) kann in allgemein bekannter Weise durchgeführt werden, z.B. unter Verwendung von Katalysatoren wie "triflic acid", 4-Methylbenzolsulfonsäure (pTSA) oder Phosphorsäure. Die Wahl des Katalysators für die Eliminierungsreaktion wird vom Verhältnis der Isomeren in der cis- und trans-Konfiguration abhängen, wünschenswerterweise in einem besonderen Gemisch von Alkoholen und Ethern, wobei "cis" und "trans" für die folgende Diskussion nicht nach der herkömmlichen IUPAC-Nomenklatur spezifiziert sind, sondern entsprechend den relativen Positionen der Hydroxy- oder Alkoxy-substituenten des Cyclohexanrings und der benachbarten R₁-Gruppe spezifiziert sind.

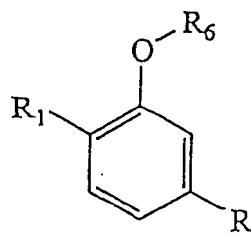
[0021] Die Hydratisierungsreaktion von Schritt (4) kann in allgemein bekannter Weise durchgeführt werden, z.B. unter Verwendung von Schwefelsäure. Vorteilhafterweise wird eine geringe Menge des gewünschten Endproduktes zugesetzt, um als Phasentransfermittel zu wirken und die Initiierung der Reaktion zu unterstützen.

[0022] Die Erfindung kann zur Herstellung eines weiten Bereichs von 3-Alkylcycloalkanolen durch Selektion geeigneter Ausgangsmaterialien in einem Bereich unterschiedlicher Herstellungsmaßstäbe eingesetzt werden. Wie oben angegeben wurde, wird die Auswahl der Verwendung von Alkylierungs- oder Acylierungswegen von den besonderen Umständen abhängen und dem Fachmann auf diesem Fachgebiet wird klar sein, dass die Wahl des Wegs sowohl von dem gewünschten Produkt als auch vom Herstellungsmaßstab abhängt.

[0023] Für eine Herstellung von Materialien in relativ kleinem Maßstab, z.B. 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol, ist derzeit einer Acylierung von Phenolethern begünstigt.

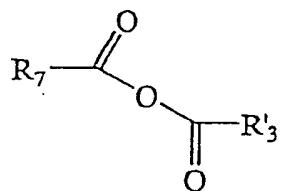
[0024] Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung, die z.B. zur Herstellung von 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol in kleinem Maßstab geeignet ist, kann durch die folgende Reaktionssequenz veranschaulicht werden:

1) Durchführen einer elektrophilen Substitutionsreaktion, wobei die elektrophile Substitutionsreaktion eine Friedel-Crafts-Acylierung ist, an einer ortho-substituierten Alkylbenzolverbindung der Formel 3:



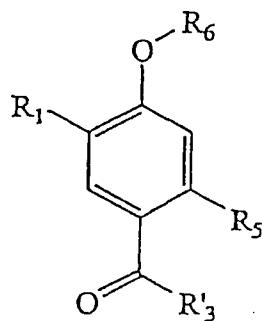
Formel 3

mit einem Anhydrid der Formel 8:



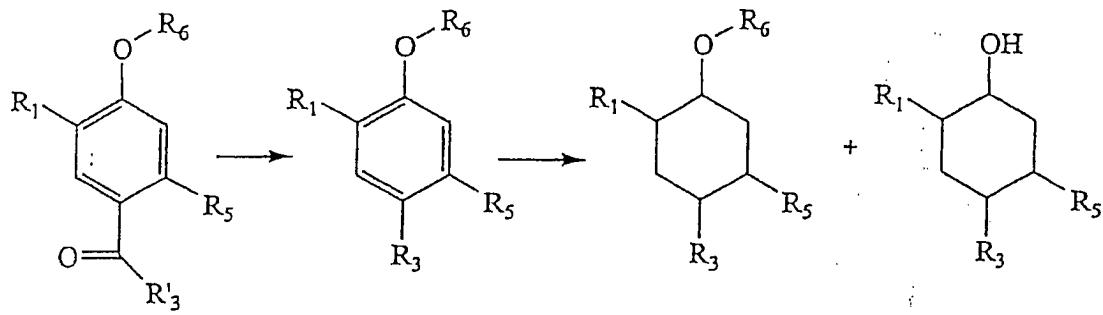
Formel 8

worin R₇ und R'₃ jeweils unabhängig Methyl, Ethyl oder Isopropyl sind, unter Herstellung eines Produktes der Formel 5 wie folgt:



Formel 5

(2) Hydrieren des Produktes der Formel 5 unter Herstellung eines Gemisches aus Ethern der Formel 6 und Alkoholen der Formel 7 über ein Zwischenprodukt der Formel 4, wie folgt:



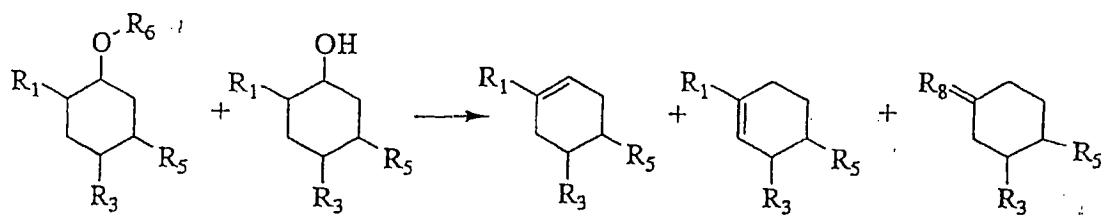
Formel 5

Formel 4

Formel 6

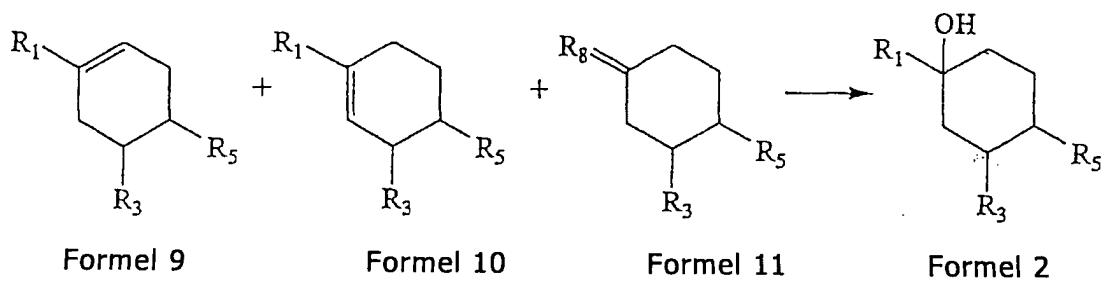
Formel 7

(3) Durchführen einer Eliminierungsreaktion an den Ethern der Formel 6 und den Alkoholen der Formel 7 unter Herstellung von Alkenisomeren, einschließlich denen der Formel 9 und der Formel 10, mit Spurenmengen an Alkenen der Formel 11, wie folgt:



worin R₈ für CH₂ oder CHCH₃ steht,

(4) Hydrieren der Alkenprodukte von Schritt (3) unter Herstellung eines Alkoholproduktes der Formel 2 wie folgt:



[0025] Durch Variieren von R₁, R'₃ und R₅ in den in Schritt (1) verwendeten Ausgangsmaterialien kann ein gewünschtes Endprodukt der Formel 2 hergestellt werden.

[0026] Beispielsweise kann unter Verwendung von 1-Methoxy-2-methylbenzol (Methylanisol) (R₁ = Methyl, R₅ = Wasserstoff und R₆ = Methyl in Formel 3) und 2-Methylpropansäureanhydrid (R'₃ = Isopropyl und R₇ = Isopropyl in Formel 8) 1-Methyl-3-(2-methylpropyl)cyclohexan-1-ol hergestellt werden.

[0027] R'₃ und R₇ sind vorzugsweise gleich und sind wünschenswerterweise beide Isopropyl, so dass das Anhydrid der Formel 8 symmetrisch ist, obgleich gemischte (asymmetrische) Anhydride verwendet werden können.

[0028] R₆ ist vorzugsweise eine Methylgruppe.

[0029] R₁ ist vorzugsweise eine Methylgruppe.

[0030] R₅ ist vorzugsweise Wasserstoff.

[0031] Somit ist in einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die ortho-substituierte Alkylbenzolverbindung der Formel 3 1-Methoxy-2-methylbenzol (Methylanisol).

[0032] Das Verfahren der Erfindung kann sehr billige, leicht verfügbare Ausgangsmaterialien verwenden und diese zur Herstellung nützlicher Duftmaterialien in einem effizienten, für die Umgebung wirksamen und wirtschaftlich vorteilhaften Weg einsetzen.

[0033] Die Erfindung wird im folgenden Beispiel erläuternd näher beschrieben, wobei dieses Beispiel die Herstellung von 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol durch das erfindungsgemäße Verfahren beschreibt; dabei wird auf die beigelegte Zeichnung Bezug genommen:

[0034] [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung einer geeigneten Anordnung für eine Herstellungsanlage zur Herstellung von 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol gemäß einem bevorzugten Verfahren der Erfindung.

[0035] GC/GLC-Bedingungen, die für Analysen in den folgenden Beispielen verwendet wurden:

GC:	Hewlett Packard HP 6890 Gas-Chromatograph
Säule:	HP-5 (SE54) 30 m × 0,32 mm (Innendurchmesser) × 0,25 µm, df, bezogen von Hewlett Packard
Trägergas:	Wasserstoff
Lösungsmittel/Injektionsvolumen:	Aceton, 0,2 µl
Injectork:	220°C, Aufsplitzung 60:1
Detektor:	FID, 280°C
Temperaturprogramm:	70°C (Anfangsofentemperatur), für 3 min gehalten, Anstieg mit 10°C/min auf 100°C, dann Anstieg mit 25°C/min auf 280°C und Halten für 4 min

Beispiel 1

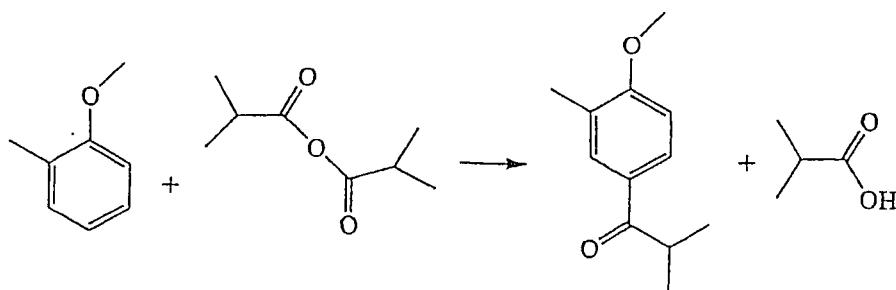
Stufe 1: Friedel Crafts-Acylierung

Experimentelles

[0036] 1-Methoxy-2-methylbenzol (Methylanisol) (261 kg, 98,6% rein, 2,109 kmol) und Trifluormethansulfonsäure ("triflic acid") (326 g, 2,17 mol) (Katalysator) wurden in einen mit Glas ausgekleideten Universalreaktor mit einem Fassungsvermögen von 1360 Liter gefüllt. Das Gemisch wurde unter Stickstoff bei Rühren auf eine Temperatur von 150°C erhitzt. Bei Erreichen der Temperatur wurde 1-Methylpropansäureanhydrid (365 kg, 2,31 kmol) über einen Zeitraum von 2 h allmählich in den Reaktor gefüllt, während die Reaktionstemperatur bei 150°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur für weitere 1 1/2 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf 40°C wurde der Katalysator mit festem Natriumcarbonat (230 g, 2,16 mol) neutralisiert und das Nebenprodukt 2-Methylpropansäure wurde unter reduziertem Druck (30 mBar) bis zu einer Topfttemperatur von 120°C abdestilliert. Das resultierende Material wurde 2 mal mit einer 5%igen Natriumcarbonatlösung (60 kg) unter Erhalt des Rohproduktes 1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanon, gewaschen, 93,9% rein durch GC rpa (385 kg, 1,88 kmol, 89,2% der theoretischen Ausbeute durch Analyse auf der Basis von 1-Methoxy-2-methylbenzol).

Destillation

[0037] Das Rohmaterial (381,4 kg, 1,86 kmol) wurde durch Destillation unter reduziertem Druck durch eine gepackte Säule mit 5 theoretischen Böden gereinigt. Das Produkt 1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanon (345,5 kg, Reinheit 97,7% rpa, 1,76 kmol) wurde bei 137 bis 140°C bei 8 mBar gesammelt und kristallisierte beim Stehen mit einem Schmelzpunkt von 22°C. Die Gesamtausbeute an destilliertem Produkt war 84,1%, bezogen auf 1-Methoxy-2-methylbenzol.



1-Methoxy-2-methylbenzol 1-Methylpropan-säureanhydrid 1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanon 2-Methylpropan-säure

Stufe 2. Hydrierung

Experimentelles

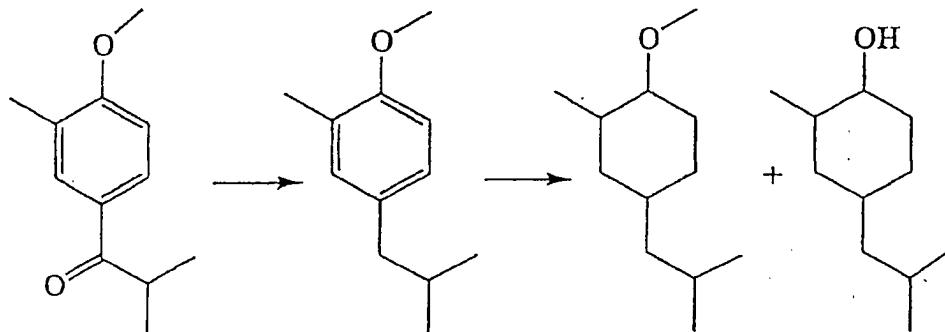
[0038] 1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanon (60,0 kg, 97,3% rein durch GC, 0,304 kmol), das wie oben beschrieben hergestellt worden war, wurde in einen 100 Liter-Hochdruckreaktor gefüllt, der mit einem Rührer und Wasserstoffzufuhr ausgestattet war. Destilliertes Wasser (25,0 kg, 1,389 kmol), Milchsäure-Co-Ka-

talsator, 85%ige wässrige Lösung (2,0 kg, 18,9 mol) und Hydrierungskatalysator (5% Palladium-auf-Kohle, Typ 87L-Paste von Johnson Matthey, 1,2 kg) wurden in den Reaktor gefüllt. Nach Spülen mit Stickstoff und Wasserstoff wurde das rührende Gemisch für die erste Hydrierungsstufe unter einer Wasserstoffatmosphäre von 20 bar gebracht und über einen Zeitraum von 1 h bei einer Temperatur von 100°C gehalten, wobei der Druck bei bar Manometerdruck unter Zusatz von mehr Wasserstoffgas gehalten wurde. Diese Temperatur und dieser Druck wurden für eine weitere Stunde aufrechterhalten, bis die Wasserstoffaddition wirksam aufhörte (< 15 g/h). Für die zweite Hydrierungsstufe wurde der Druck auf 48 bar Manometerdruck erhöht, bevor auf 140°C bis 150°C erhitzt wurde. Diese Temperatur und dieser Druck wurden für etwa 6 bis 10 Stunden (wobei die Reaktionszeit von der Qualität sowohl des Katalysators als auch des Beschickungsguts abhängt) gehalten, bis die Wasserstoffaddition wirksam abfiel. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Druck entspannt und nach Spülen mit Stickstoff wurde das Gemisch zur Entfernung des Hydrierungskatalysators hydriert. Die wässrige Schicht wurde von dem Rohprodukt (55,4 kg) abgetrennt.

[0039] Eine detaillierte GLC-Analyse des Rohproduktes zeigt ein isomeres Gemisch aus 4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexanen und 4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanolen, das 93,3% rpa des Produktes bildet. Nach dieser Analyse summieren sich die gewünschten Produkte auf 0,29 kmol, was 92,8% der theoretischen Ausbeute, bezogen auf 1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanon, entsprach.

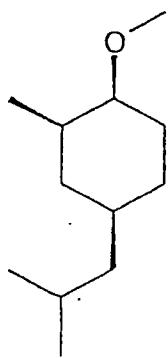
Destillation

[0040] Eine Destillation ist nicht essential, aber nützlich: Die Produktether und -alkohole werden zusammen von Wasser, leichten Kopfprodukten und Rückständen durch eine einfache Destillation mit einer kurzen, ge packten Säule mit etwa fünf theoretischen Böden getrennt: Typischerweise liefert rohes 4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan/4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol (55,4 kg, 93,3% rpa-rein durch GC, 0,29 kmol) ein isomeres Gemisch aus 4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexanen und 4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanolen (52,4 kg, 96,0% rpa-rein durch GC, 0,28 kmol) mit einem Siedebereich von 98–116°C/30 mBar.

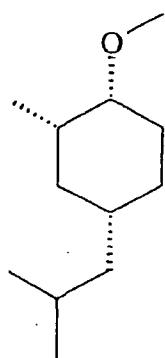


1-(4-Methoxy-3-	4-(2-Methylpropyl)-	4-(2-Methylpropyl)-	4-(2-Methylpropyl)-
methylphenyl)-2-	1-methoxy-2-	1-methoxy-2-	2-methylcyclo-
methyl-1-propanon	methylbenzol	methylcyclohexan	hexanol

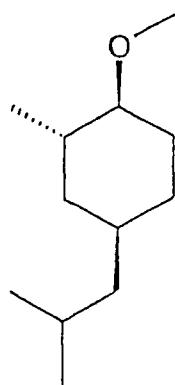
[0041] Die Ether treten in einer Reihe unterschiedlicher isomerer Formen auf wie folgt:



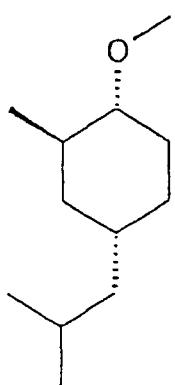
(1a)(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan



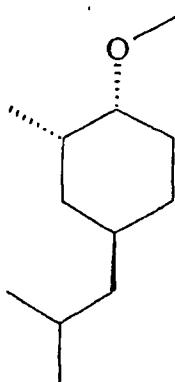
(1b)(1*R*,2*S*,4*S*)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan



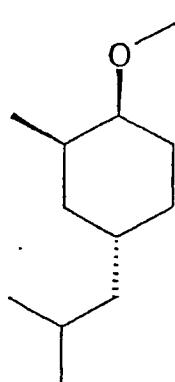
(2a)(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan



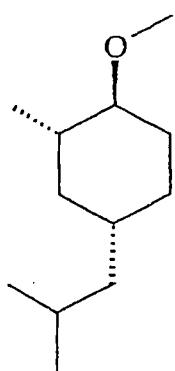
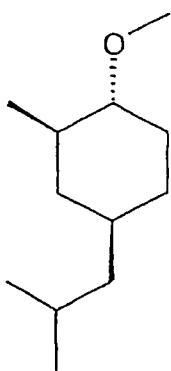
(2b)(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan



(3a)(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan



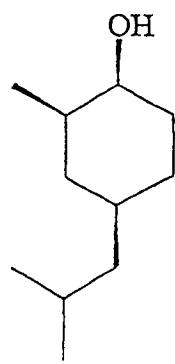
(3b)(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan



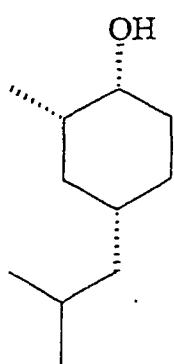
(4a)(1R,2R,4R)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan

(4b)(1S,2S,4S)-4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan

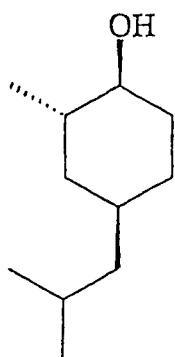
[0042] Die Alkohole treten in einer Reihe von entsprechenden isomeren Formen wie folgt auf:



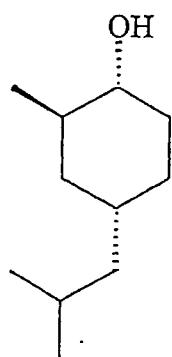
(5a)(1S,2R,4R)-4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol



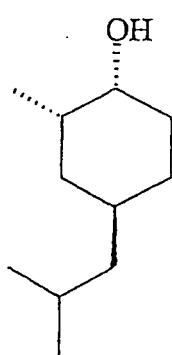
(5b)(1R,2S,4S)-4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol



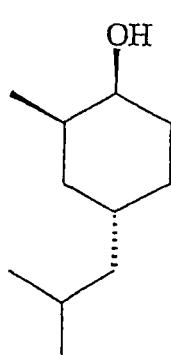
(6a)(1S,2S,4R)-4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol



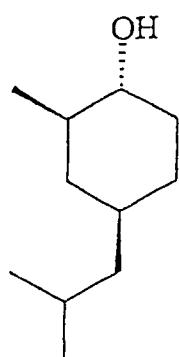
(6b)(1R,2R,4S)-4-(2-methylpropyl)-2-methylcyclohexanol



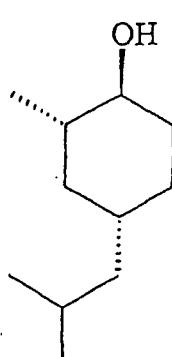
(7a)(1R,2S,4R)-4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol



(7b)(1S,2R,4S)-4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol



(8a)(1R,2R,4R)-4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol



(8b)(1S,2S,4S)-4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol

Stufe 3. Eliminierung

Experimentelles

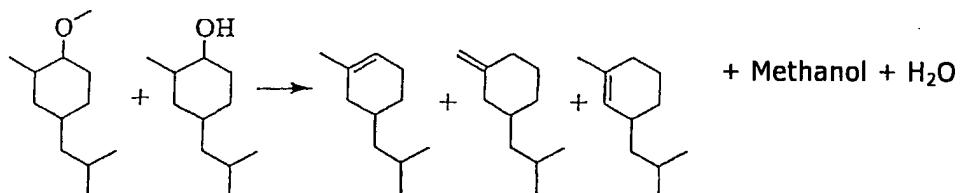
[0043] Ein isomeres Gemisch aus 4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexanen und 4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexolen (46,3 kg, 92,6% rpa-rein durch GC, ungefähr 0,24 kmol), das wie oben beschrieben hergestellt worden war, 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat (pTSA-Katalysator) (1,4 kg, 7,4 mol) und Cyclohexan (10,0 kg) wurden in einen mit Glas ausgekleideten 100 Liter-Universalreaktor gefüllt. Das gerührte Gemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre auf eine Temperatur von 150°C erhitzt. Das Cyclohexan/Wasser/Methanol-Azeotrop wurde in die Dean & Stark entfernt, wobei die obere Cyclohexanschicht in den Kolben zurückgeführt wurde. Die Cyclohexanmenge wurde so eingestellt, dass die Koltentemperatur von 150°C bis

155°C gehalten wurde. Diese Bedingungen wurden für 8 Stunden aufrechterhalten. Nach Abkühlen auf 40°C wurde das Gemisch zweimal mit einer 5 Gew.-%igen Natriumcarbonat-Lösung (9,0 kg) gewaschen und dehydratisiert, wobei das Rohprodukt 3-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen/5-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen (typischerweise im Verhältnis 1:2), 40,4 kg, 66,9% rpa-rein durch GC (27,0 kg, 0,18 kmol) mit Spurenmengen an 1-Methyliden-3-(2-methylpropyl)cyclohexan und nicht-umgesetzter Ausgangsmaterialien, 9,6% rpa durch GC (3,9 kg, 0,02 kmol) zurückblieben. Somit war die chemische Ausbeute dieser Reaktion 75% und die Selektivität war 82%.

Destillation

[0044] Das Rohprodukt (80,4 kg) aus zwei derartigen Reaktionen, das 64,5% rpa-rein gemäß GC (0,34 kmol) der gewünschten Alkene enthielt, wurde durch sorgfältige fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck durch eine gepackte Säule mit 30 theoretischen Böden bei einem 20:1-Rückflussverhältnis gereinigt. Das Gemisch aus 3-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen und 5-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen wurde im Bereich 88–93°C/32–40 mBar gesammelt. Das gereinigte Produkt (61 kg) enthielt 81,5% rpa der gewünschten Alkene, was einer Destillationsausbeute von 96% entspricht. Das Produkt ist bei Normaltemperaturen eine Flüssigkeit.

[0045] Die nicht-umgesetzten Ausgangsmaterialien blieben in den Destillationsrückständen zurück.



4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexane	5-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexane	3-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexene
4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol		1-Methyliden-3-(2-methylpropyl)cyclohexane

Stufe 4. Hydratisierung

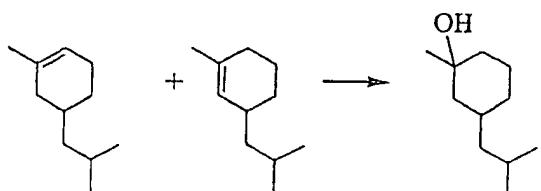
Experimentelles

[0046] Ein Gemisch aus 3-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen und 5-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen (30,1 kg, "Reinheit 82,1% rpa, 0,16 kmol) wurde zusammen mit einer geringen Menge an 1-Methyliden-3-(2-methylpropyl)cyclohexan, das wie oben hergestellt worden war, in einen mit Glas ausgekleideten 100 Liter-Universalreaktor eingefüllt. 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol (0,3 kg, 1,76 mol) wurde zugesetzt (diese kleine Menge des gewünschten Endprodukts wirkt als Phasentransfermittel und unterstützt die Initiierung der Reaktion). Das gerührte Gemisch wurde auf –5°C abgekühlt und Schwefelsäure, 76 Gew.-% (20,4 kg, 0,158 kmol), wurde langsam im Verlauf von 5 Stunden zugesetzt, während die Temperatur im Bereich von –6°C bis –3°C gehalten wurde. Das gerührte Gemisch wurde für eine weitere Stunde nach dem Säurezusatz bei dieser Temperatur gehalten. Das Gemisch wurde langsam zu Wasser (80,0 kg, 4,4 kmol) in einem gut gerührten Abschreckbehälter, der die Temperatur unter 25°C hält, gegeben, bevor die untere wässrige Phase abgetrennt wurde. Die organische Schicht wurde mit Wasser (11,0 kg) gewaschen, während die Temperatur noch unter 25°C gehalten wurde. Der restliche Säurekatalysator wurde durch Waschen des Reaktionsgemisches mit einer 5%igen Natriumhydroxidlösung (10,0 kg) neutralisiert, während die Temperatur unter 30°C gehalten wurde. Das resultierende Produkt wurde zweimal mit Wasser (10,0 kg) mit 50°C bis 55°C gewaschen, wobei das Rohprodukt zurückblieb (3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol) (30,8 kg). Eine GLC-Analyse zeigte, dass dieses Rohprodukt 52,55% rpa (0,095 kmol) reines 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol in Form eines Ge-

misches aus trans- und cis-Isomeren enthielt. Dies entspricht einer chemischen Ausbeute von 59,1%, bezogen auf 3-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen/5-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen.

Destillation

[0047] Das Rohprodukt (30,8 kg, 0,095 kmol) wurde durch fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck durch eine gepackte Säule mit etwa 15 theoretischen Böden gereinigt. Das Produkt (3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol (15,28 kg, 98,7% durch GC rpa, 0,089 kmol) wurde bei 98 bis 100°C, 15 mBar, gesammelt. Dies ergab eine Gesamtausbeute von 55,1 Gew.-% Material mit Parfümqualität, bezogen auf 3-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen/5-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen. Das Produkt, 3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol war ein Gemisch aus etwa 35 bis 45% cis- und etwa 55 bis 65% trans-Isomeren. Das Produkt kann sich beim Stehen mit einem Schmelzpunkt von 20 bis 25°C verfestigen.



5-(2-Methyl-	3-(2-Methyl-	3-(2-Methyl-
propyl)-1-methyl-	propyl)-1-methyl-	propyl)-1-methyl-
1-cyclohexen	1-cyclohexen	cyclohexanol

[0048] [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung der Geräteanordnung, mit der das Verfahren des obigen Beispiels durchgeführt werden kann.

[0049] Was [Fig. 1](#) angeht, so werden die in jedem Schritt des Verfahrens eingesetzten Reagenzien vor einer Verwendung in entsprechenden Lagerbehältern SV1 bis SV13 gelagert. Die Lagerbehälter werden entsprechend dem gewünschten Produktionsmaßstab dimensioniert sein und können in ihrer einfachsten Form Trommeln sein. Die Acylierungs-, Hydrierungs-, Eliminierungs- und Hydratisierungsreaktionen werden in den entsprechenden Reaktoren R1 bis R4 durchgeführt. R1, R3 und R4 können durch einen einzelnen Reaktor oder durch getrennte Reaktoren gebildet werden, was von der Logistik abhängt. Das Reaktionsprodukt (die Reaktionsprodukte) jeder Stufe des Verfahrens werden zur Reinigung in die entsprechenden Chargen-Destillierapparate BS1 bis BS4 transferiert, wobei die Anzahl der Chargen-Destillierapparate von der Anzahl der Reaktoren abhängt.

[0050] Die Reagenzien für die Acylierungsreaktion, 1-Methoxy-2-methylbenzol und 1-Methylpropansäureanhydrid, werden in den Lagerbehältern SV1 bzw. SV2 vor Zusatz zu Reaktor R1 gelagert. Die Acylierungsstufe wird dann im Acylierungsreaktor R1 durchgeführt. Die Gerätschaften für Katalysator, Natriumcarbonat und Waschlösungszusatz sind nicht gezeigt. Nach Beendigung der Reaktion wird das rohe gewaschene und dehydratisierte Produkt (1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanon) vor Destillation in BS1 in den Lagerbehälter SV3 transferiert. Das destillierte Produkt wird dann in den Lagerbehälter SV4 transferiert.

[0051] Das gereinigte 1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanon wird aus SV4 zusammen mit Milchsäure aus SV5 und Wasser und Katalysator (nicht gezeigt) zum Hydrierungsreaktor R2 transferiert. Nach Hydrierung werden die filtrierten organischen Bestandteile in den Lagerbehälter SV6 vor einer Destillation im Chargen-Destillierapparat BS2 transferiert. Die destillierten Reaktionsprodukte (4-(2-Methylpropyl)-1-methoxy-2-methylcyclohexan und 4-(2-Methylpropyl)-2-methylcyclohexanol) werden dann zum Lagerbehälter SV7 transferiert.

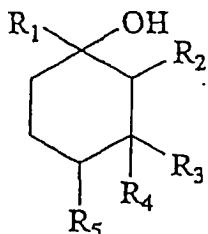
[0052] Die destillierten Hydrierungsprodukte, die sich im Lagerbehälter SV7 befinden, werden dem Eliminierungsreaktor R3 zugesetzt, gefolgt von Cyclohexan aus SV8. Die Anlagen für den Zusatz der pTSA-Katalysatortlösung sind nicht gezeigt. Die rohen, gewaschenen und dehydratisierten Produkte werden dann in den Lagerbehälter SV9 vor Destillation in dem Chargen-Destillierapparat BS3 transferiert. Die destillierten Produkte (3-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen/5-(2-Methylpropyl)-1-methyl-1-cyclohexen) werden zusammen mit einer geringen Menge an 1-Methyliden-3-(2-methylpropyl)cyclohexan) im Lagerbehälter SV10 gelagert.

[0053] Das Alkenbeschickungsgut wird dann aus dem Lagerbehälter SV10 in den Hydrationsreaktor R4

transferiert. Dem Reaktor wird außerdem Schwefelsäure aus dem Lagerbehälter SV11 zugesetzt. Nach der Reaktion wird das rohe gewaschene und dehydratisierte Produkt dann in den Lagerbehälter SV12 vor Destillation in der Chargen-Destillierapparatur BS4 transferiert. Das destillierte Produkt (3-(2-Methylpropyl)-1-methylcyclohexanol) wird vor Verteilung in SV13 transferiert.

Patentansprüche

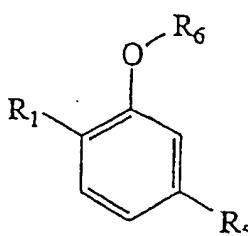
1. Verfahren zur Herstellung eines 3-Alkylcycloalkanols der Formel 2:



Formel 2

worin R₁ eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, R₂ Wasserstoff darstellt, R₃ eine Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl- oder Isoamylgruppe darstellt, R₄ Wasserstoff darstellt und R₅ Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isobutyl- oder Isoamylgruppe darstellt, umfassend die folgenden Schritte:

(1) Durchführen einer elektrophilen Substitutionsreaktion einer Alkylgruppe oder einem Vorläufer davon an einer orthosubstituierten Alkylbenzolverbindung der Formel 3:



Formel 3

worin R₆ Wasserstoff oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt;

(2) Hydrieren des Reaktionsproduktes von Schritt (1);

(3) Durchführen einer Eliminierungsreaktion an einem Reaktionsprodukt oder mehreren Reaktionsprodukten von Schritt (2) zur Herstellung eines Alkenproduktes oder mehrerer Alkenprodukte; und

(4) Hydratisieren des einen Alkenproduktes oder der mehreren Alkenprodukte von Schritt (3) unter Bereitstellung eines 3-Alkylcycloalkanols der Formel 2.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die elektrophile Substitutionsreaktion von Schritt (1) eine Friedel-Crafts-Alkylierung ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Alkylierungsmittel ein Allylalkohol oder -halogenid ist.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Hydrierungsreaktion über ein Einstufenverfahren abläuft.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die elektrophile Substitutionsreaktion von Schritt (1) eine Friedel-Crafts-Acylierung ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die Verbindung der Formel 3 ein Phenolether ist und die Acylierungsreaktion von Schritt (1) unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäure als Katalysator durchgeführt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, wobei die Hydrierungsreaktion von Schritt (2) als Zweistufenverfahren durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Zweistufen-Hydrierungsreaktion unter Verwendung desselben Katalysators, der Palladium-auf-Kohlenstoff getragen umfasst, in dem selben Behälter durch geeignetes Verändern von Druck und Temperatur durchgeführt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die erste Hydrierungsstufe bei einer Temperatur von 100°C und ei-

nem Druck von 20 bar Manometerdruck für eine Zeit von 1 Stunde durchgeführt wird und die zweite Hydrierungsstufe bei einer Temperatur von 140 bis 150°C, einem Druck von 48 bar Manometerdruck und für eine Zeit von 6 bis 10 Stunden durchgeführt wird.

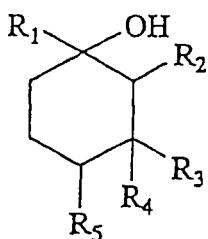
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Hydrierung von Schritt (2) katalytisch durchgeführt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der Hydrierungskatalysator aus Palladium, Platin, Rhodium, Ruthenium und Nickel ausgewählt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, wobei die Hydrierungsreaktion unter Verwendung eines Hydroxysäure-Co-Katalysators, vorzugsweise Milchsäure, durchgeführt wird.

13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Eliminierungsreaktion von Schritt (3) unter Verwendung von 4-Methylbenzolsulfonsäure als Katalysator durchgeführt wird.

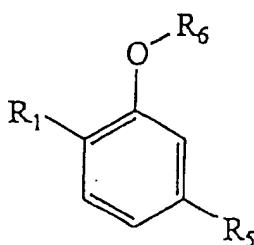
14. Verfahren zur Herstellung eines 3-Alkylcycloalkanols der Formel 2:



Formel 2

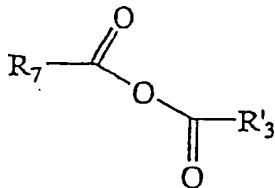
worin R₁ eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, R₂ Wasserstoff darstellt, R₃ eine Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl- oder Isoamylgruppe darstellt, R₄ Wasserstoff darstellt und R₅ Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isobutyl- oder Isoamylgruppe darstellt, umfassend die folgenden Schritte:

(1) Durchführen einer elektrophilen Substitutionsreaktion, wobei die elektrophile Substitutionsreaktion eine Friedel-Crafts-Acylierung ist, an einer ortho-substituierten Alkybenzolverbindung der Formel 3:



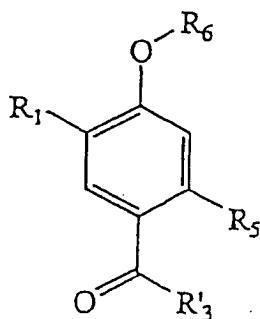
Formel 3

worin R₆ Wasserstoff oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, mit einem Anhydrid der Formel 8:

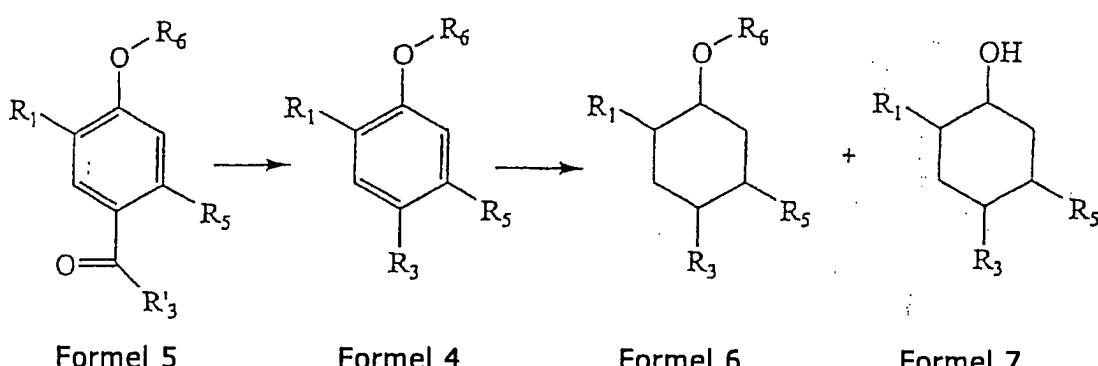


Formel 8

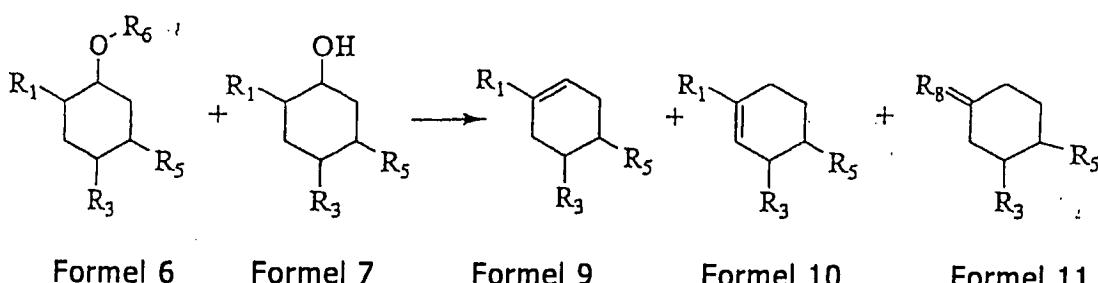
worin R₇ und R'₃ jeweils unabhängig Methyl, Ethyl oder Isopropyl sind, unter Herstellung eines Produktes der Formel 5 wie folgt:



(2) Hydrieren des Produktes der Formel 5 unter Herstellung eines Gemisches aus Ethern der Formel 6 und Alkoholen der Formel 7 über ein Zwischenprodukt der Formel 4, wie folgt:

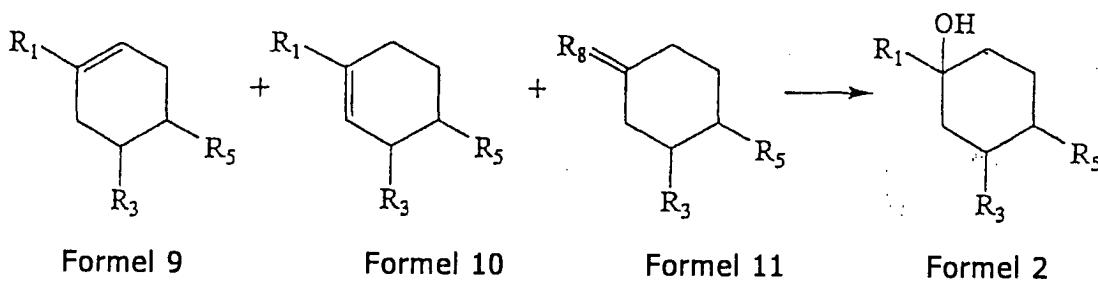


(3) Durchführen einer Eliminierungsreaktion an den Ethern der Formel 6 und den Alkoholen der Formel 7 unter Herstellung von Alkenisomeren, einschließlich denen der Formel 9 und der Formel 10, mit Spurenmengen an Alken der Formel 11, wie folgt:



worin R_8 CH_2 oder CHCH_3 darstellt,

(4) Hydratisieren der Alkenprodukte von Schritt 3 unter Herstellung eines Alkoholproduktes der Formel 2 wie folgt:



15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei R_1 = Methyl, R_5 = Wasserstoff und R_6 = Methyl in Formel 3 und R'_3 = Isopropyl und R_7 = Isopropyl in Formel 8, was zur Herstellung von 1-Methyl-3-(2-methylpropyl)cyclohexan-1-ol führt.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

