

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 901**

51 Int. Cl.:

C07D 493/08 (2006.01)

B01J 21/06 (2006.01)

B01J 31/12 (2006.01)

B01J 31/14 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2019** **PCT/JP2019/036991**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2020** **WO20066898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2019** **E 19866843 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3862356**

54 Título: **Método para producir un compuesto de enol éter cíclico**

30 Prioridad:

28.09.2018 JP 2018183605

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.09.2024

73 Titular/es:

KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, Nihonbashi Kayabacho 1-chome Chuo-Ku
Tokyo 103-8210, JP

72 Inventor/es:

KASHIWAGI YUKI y
SAKODA DAICHI

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 2 977 901 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

Método para producir un compuesto de enol éter cíclico

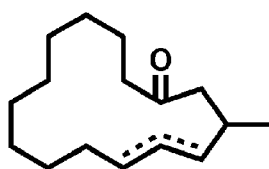
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de enol éter cíclico representado por la fórmula general (I).

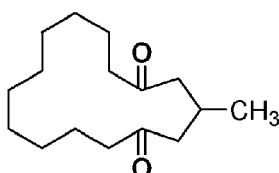
10 **Antecedentes de la técnica**

Se sabe que los compuestos macrocíclicos tienen actividades útiles en los campos tales como medicamentos, fragancias y agroquímicos. Muscenone, que es una de las cetonas macrocíclicas, es un material de fragancia que es excelente en cuanto a biodegradabilidad y retención de fragancia y tiene una sensación elegante. Para satisfacer la reciente necesidad creciente de materiales de almizcle sintéticos fácilmente biodegradables, se demanda el desarrollo de métodos de producción seguros y altamente eficaces.

[Fórmula química 1]



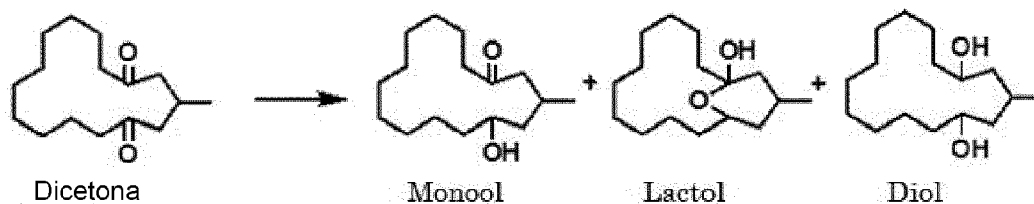
20 Muscenone



3-Metil-ciclopentadecan-1,5-diona

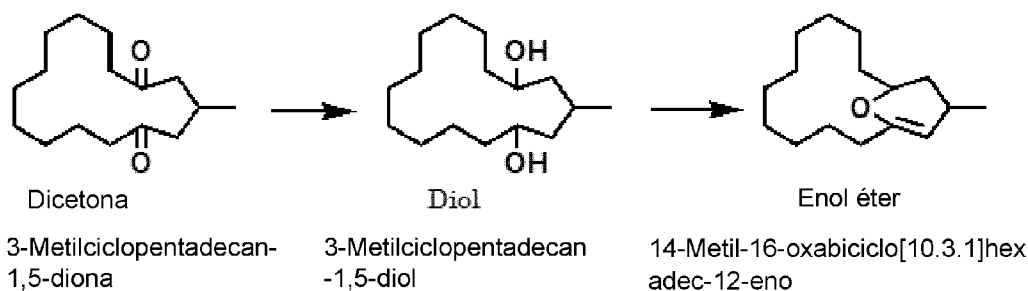
Puede obtenerse Muscenone tratando, con un ácido fuerte, hidroxiketona 5-hidroxi-3-metilciclopentadecan-1-ona o un enol éter (es decir, 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno), ambos derivados de 3-metil-ciclopentadecan-1,5-diona (dicetona). Se conocen varios métodos como el método de derivación. Por ejemplo, la 3-metil-ciclopentadecan-1,5-diona (dicetona) se reduce parcialmente a un monool o lactol y después se deshidrata para dar Muscenone. La reducción parcial se realiza, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de metal de transición o usando un hidruro metálico.

[Fórmula química 2]



El documento WO 2017/089327 ha informado de un método que incluye hidrogenar una dicetona a un diol y después oxidar parcialmente el diol en presencia de cobre Raney. Este método, sin embargo, usa dos etapas de conversión de una dicetona. Además, la oxidación parcial de un diol a un enol éter deja residuos de materia prima y forma compuestos excesivamente oxidados. Por tanto, es necesaria la destilación para obtener un enol éter.

[Fórmula química 3]

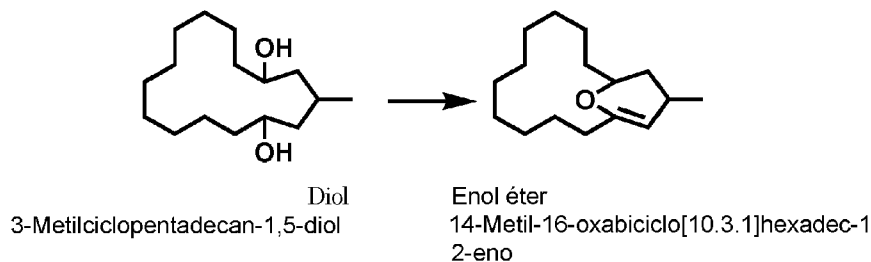


El documento JP 2017-505835 A ha informado de que la 3-metilciclopentadec-5-eno-1-ona y la 3-metilciclopentadec-

4-en-1-ona pueden obtenerse tratando la hidroxiketona (3R)-5-hidroxi-3-metilciclopentadecan-1-ona o un enol éter (es decir, (14R)-14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno) con un ácido fuerte. Para evitar la formación de un diol, la mezcla de reacción también puede contener 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (diol).

- 5 El documento JPS56-46881 A ha informado de que el 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (enol éter) se produce tratando 3-metilciclopentadecan-1,5-diol (diol) con cobre Raney.

[Fórmula química 4]



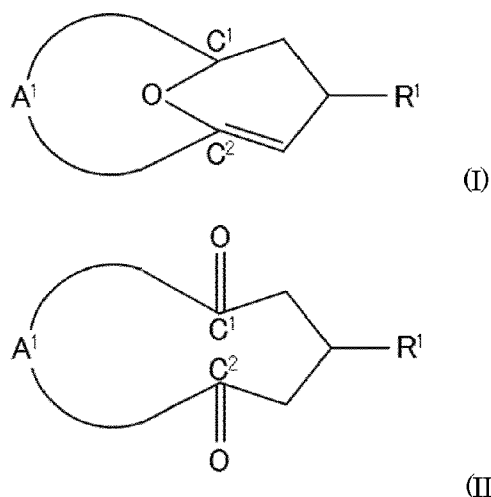
El documento WO 2018/011386 ha informado de que se produce una mezcla de 3-metil-ciclopentadecan-5-ol-1-ona y 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (enol éter) haciendo reaccionar 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (diol) en presencia de borohidruro de sodio.

El documento EP 3 199 514 A1 ha informado de un método para producir una dicetona macrocíclica mediante escisión oxidativa del doble enlace en un alqueno bicyclico usando peróxido de hidrógeno.

Divulgación de la invención

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (I), que incluye una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener el compuesto representado por la fórmula general (I).

[Fórmula química 5]

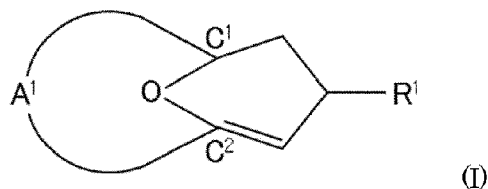
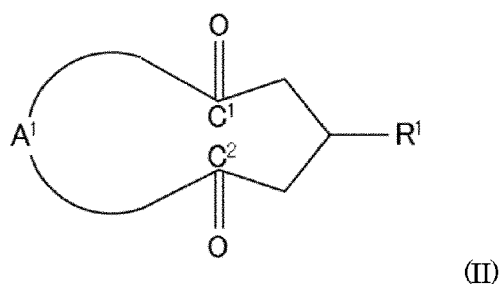
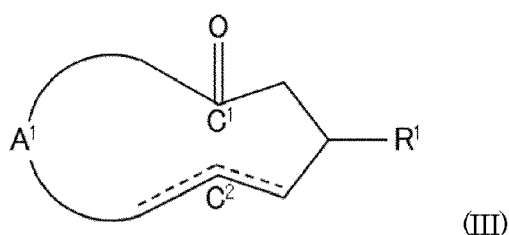


En las fórmulas anteriores, el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alqueno con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

La presente invención se refiere además a un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (III), que incluye las etapas de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que contiene al

menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I); y desciclar el compuesto resultante representado por la fórmula general (I) para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III).

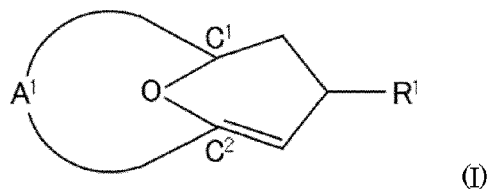
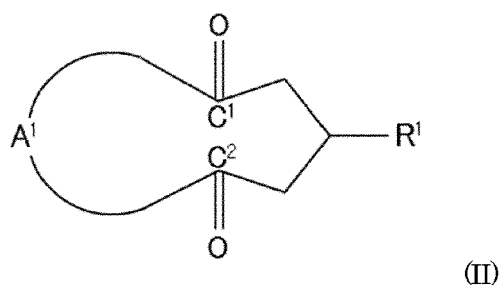
5 [Fórmula química 6]



10 En las fórmulas anteriores, el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquileo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

15 La presente invención se refiere además al uso de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio, para catalizar una reacción de un compuesto representado por la fórmula general (II) para dar un compuesto representado por la fórmula general (I) en presencia de un alcohol que contiene al menos uno
20 seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario.

[Fórmula química 7]

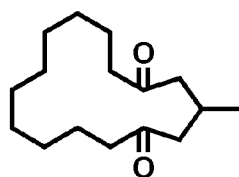


El grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

Descripción detallada de la invención

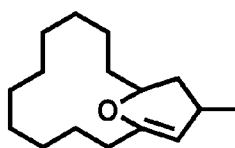
Los únicos métodos conocidos para producir un enol éter usando una dicetona de un compuesto macrocíclico como material de partida son un método de una etapa para realizar una reducción parcial que es difícil de controlar y un método de dos etapas que incluye reducir una dicetona a un diol y realizar una oxidación parcial en presencia de cobre Raney descrito anteriormente.

[Fórmula química 8]



Dicetona

3-Metilciclopentadecan-1,5-diona



Enol éter

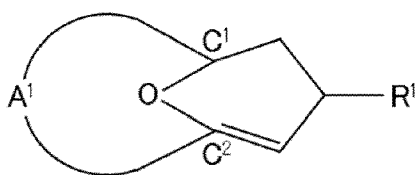
14-Metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir un enol éter en una etapa usando una dicetona de un compuesto macrocíclico como material de partida.

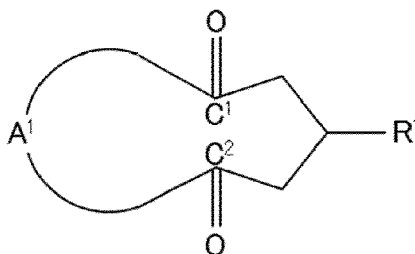
Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que puede producirse un enol éter en una etapa con alta selectividad a partir de la dicetona en presencia de un catalizador metálico específico y un alcohol específico.

Específicamente, la presente invención se refiere a un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (I) (a continuación en el presente documento, también denominado "compuesto de fórmula (I)" o "compuesto (I)"), que incluye una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener el compuesto representado por la fórmula general (I).

[Fórmula química 9]



(I)

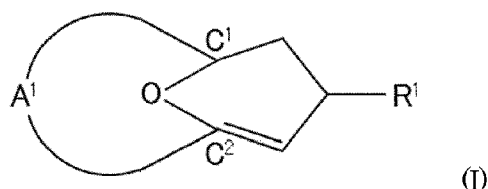
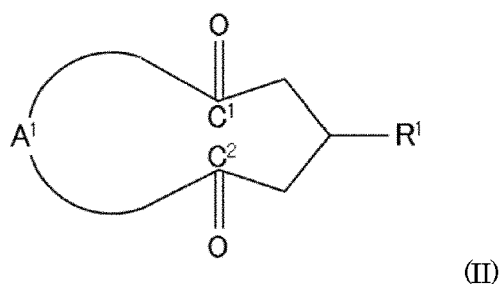
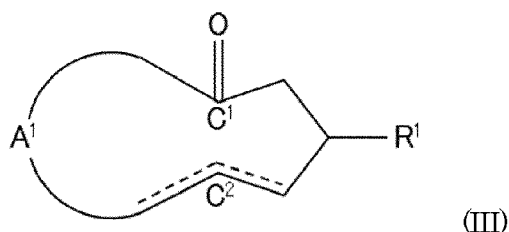


(II)

En las fórmulas anteriores, el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

La presente invención se refiere además a un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (III), que incluye las etapas de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I); y desciclar el compuesto resultante representado por la fórmula general (I) para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III).

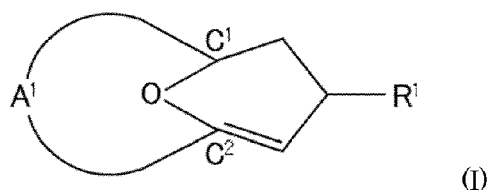
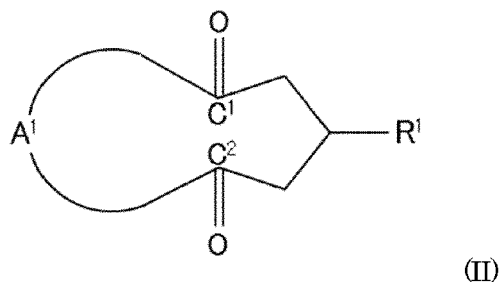
[Fórmula química 10]



En las fórmulas anteriores, el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

Además, la presente invención se refiere al uso de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio, para catalizar una reacción de un compuesto representado por la fórmula general (II) para dar un compuesto representado por la fórmula general (I) en presencia de un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario.

[Fórmula química 11]



El grupo $-A^1$ - (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C^1 mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C^2) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

Según la presente invención, un enol éter puede producirse en una etapa con alta selectividad a partir de la dicetona en presencia de un catalizador metálico específico y un alcohol específico.

<Compuesto de fórmula (I), Compuesto de fórmula (II) y compuesto de fórmula (III)>

En las fórmulas (I), (II) y (III) anteriores, "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono" en la expresión "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente" en el grupo $-A^1$ - se representa mediante, por ejemplo, un grupo $-(CH_2)_4$ -, un grupo $-(CH_2)_5$ -, un grupo $-(CH_2)_6$ -, un grupo $-(CH_2)_7$ -, un grupo $-(CH_2)_8$ -, un grupo $-(CH_2)_9$ -, un grupo $-(CH_2)_{10}$ -, un grupo $-(CH_2)_{11}$ -, un grupo $-(CH_2)_{12}$ -, un grupo $-(CH_2)_{13}$ -, un grupo $-(CH_2)_{14}$ -, un grupo $-(CH_2)_{15}$ - o un grupo $-(CH_2)_{16}$ -. Desde el punto de vista de usar el compuesto resultante de fórmula general (I) como precursor de un compuesto de perfume, "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono" es preferiblemente un grupo $-(CH_2)_4$ -, un grupo $-(CH_2)_6$ -, un grupo $-(CH_2)_8$ -, un grupo $-(CH_2)_{10}$ -, un grupo $-(CH_2)_{12}$ -, un grupo $-(CH_2)_{14}$ - o un grupo $-(CH_2)_{16}$ - y más preferiblemente un grupo $-(CH_2)_6$ -, un grupo $-(CH_2)_8$ -, un grupo $-(CH_2)_{10}$ - o un grupo $-(CH_2)_{12}$ -.

En las fórmulas (I), (II) y (III) anteriores, "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo" en la expresión "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente" en el grupo $-A^1$ - puede contener, como heteroátomo, un átomo de oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Específicamente, "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo" es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener un enlace éter ($-O-$), un enlace éster ($-C(=O)-O-$ o $-O-C(=O)-$), un grupo amino secundario ($-NH-$), un grupo tioéter ($-S-$) o una combinación de los mismos que no inhibe la reacción. Los ejemplos del "grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener un enlace éter, un enlace éster, un grupo amino secundario, un grupo tioéter o una combinación de los mismos" incluyen un grupo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -, un grupo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6$ -, un grupo $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5$ -, un grupo $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4$ -, un grupo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_7$ -, un grupo $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_6$ -, un grupo $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_5$ -, un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)_9$ -, un grupo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_8$ -, un grupo $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_7$ -, un grupo $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_6$ -, un grupo $-(CH_2)_5-O-(CH_2)_5$ - y un grupo $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2$ -. Desde el punto de vista de usar el compuesto resultante de fórmula general (I) como precursor de un compuesto de perfume, se prefieren un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)_9$ -, un grupo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_8$ -, un grupo $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_7$ -, un grupo $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_6$ - y un grupo $-(CH_2)_5-O-(CH_2)_5$ -.

Además, "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede tener opcionalmente un sustituyente" en la expresión "un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente" en el grupo $-A^1$ - es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede tener al menos un sustituyente, preferiblemente uno o dos sustituyentes. Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilamino, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcanóilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo ariloxilo, un grupo aciloxilo, un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un anillo de carbono y un anillo heterocíclico y es preferiblemente un grupo alquilo, un grupo alcocarbonilo o un grupo alcoxilo y más preferiblemente un grupo alquilo.

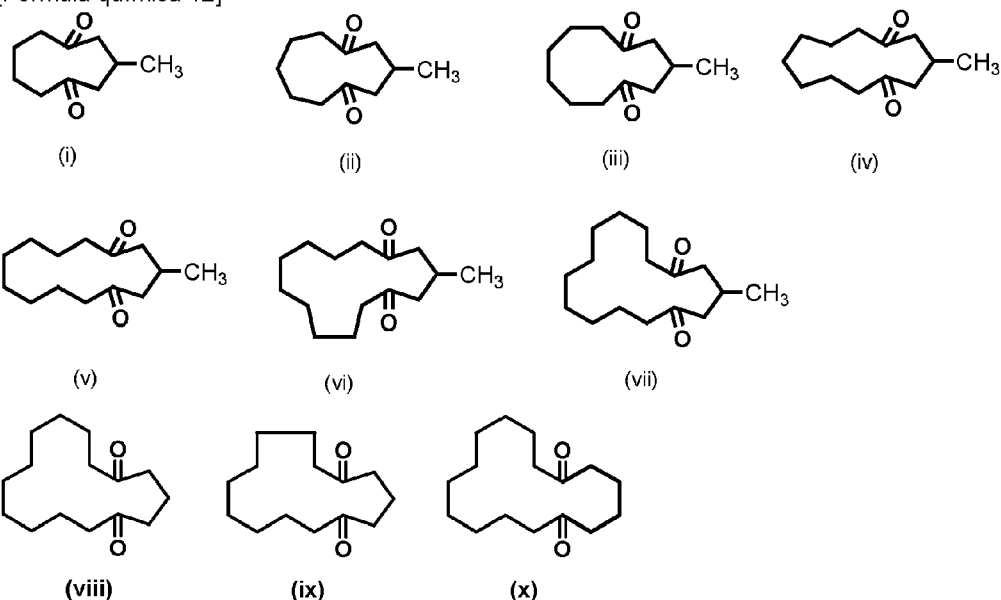
Dos o más de los sustituyentes pueden unirse entre sí formando un anillo de carbono o un anillo heterocíclico.

En las fórmulas (I), (II) y (III) anteriores, R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

Desde el punto de vista de usar el compuesto resultante de fórmula general (I) como precursor de un compuesto de perfume, R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 3 o menos átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, $-CH_3$ o $-C_2H_5$ y de manera adicionalmente preferible $-CH_3$.

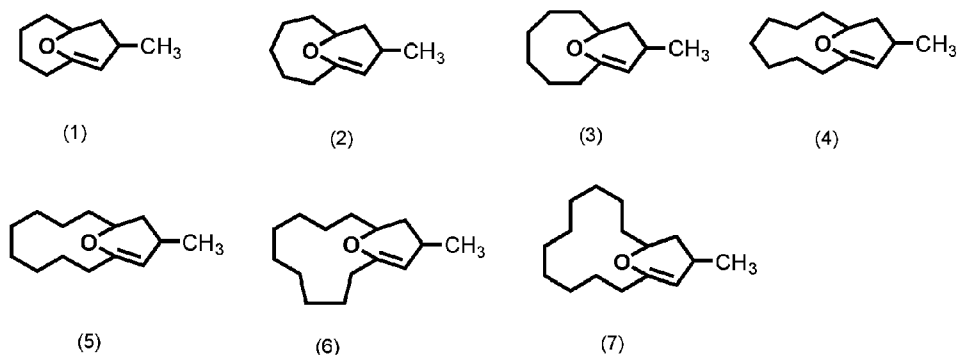
El compuesto representado por la fórmula general (II) se representa, por ejemplo, mediante las siguientes fórmulas. Desde el punto de vista de usar el compuesto resultante de fórmula general (I) como precursor de un compuesto de perfume, es preferiblemente un compuesto representado por fórmula (vi), un compuesto representado por fórmula (vii), un compuesto representado por fórmula (viii), un compuesto representado por fórmula (ix) o un compuesto representado por fórmula (x) y más preferiblemente un compuesto representado por fórmula (vii) o un compuesto representado por fórmula (viii). El compuesto representado por la fórmula (vii) es 3-metilciclopentadecan-1,5-diona.

[Fórmula química 12]



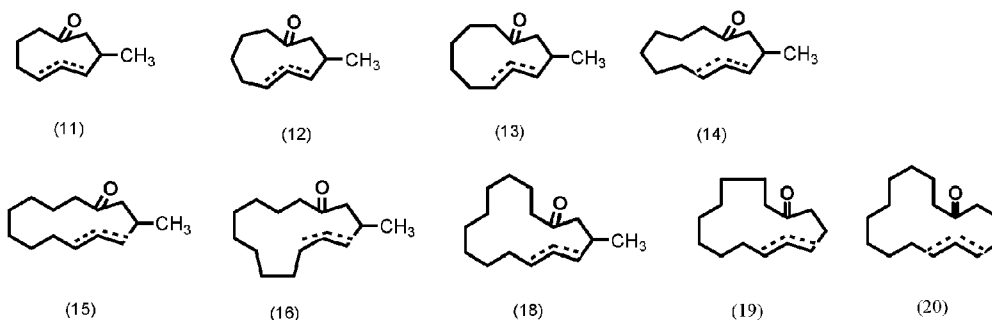
El compuesto representado por la fórmula general (I) es, por ejemplo, 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadecan-12-eno representado por la fórmula (7) a continuación.

[Fórmula química 13]



El compuesto representado por la fórmula general (III) es, por ejemplo, Muscenone representado por la fórmula (18) a continuación.

[Fórmula química 14]



El compuesto representado por la fórmula general (II) puede obtenerse mediante un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento JP 2016-124867 A.

<Catalizador metálico>

En la presente invención, el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio. El catalizador metálico puede ser, por ejemplo, alcóxido de aluminio, alcóxido de circonio, alcóxido de titanio u óxido de circonio. Los ejemplos del alcóxido de aluminio incluyen etóxido de aluminio, isopropóxido de aluminio, n-butóxido de aluminio, sec-butóxido de aluminio y terc-butóxido de aluminio. El catalizador que contiene circonio puede ser, por ejemplo, circonia (dióxido de circonio) o alcóxido de circonio. Los ejemplos del alcóxido de circonio incluyen etóxido de circonio(IV), isopropóxido de circonio(IV), n-propóxido de circonio(IV), n-butóxido de circonio(IV), sec-butóxido de circonio(IV) y terc-butóxido de circonio(IV). El catalizador metálico es preferiblemente alcóxido de aluminio, alcóxido de circonio o alcóxido de titanio y más preferiblemente alcóxido de aluminio o alcóxido de circonio debido a su alta actividad catalítica (es decir, alta velocidad de reacción y alto rendimiento de reacción). El catalizador metálico es preferiblemente alcóxido de circonio y más preferiblemente n-butóxido de circonio(IV), sec-butóxido de circonio o terc-butóxido de circonio, ya que la cantidad de uso puede reducirse a una cantidad catalítica. El catalizador metálico es preferiblemente n-butóxido de circonio(IV) ya que está disponible fácilmente en la industria.

<Alcohol>

En la presente invención, el alcohol es un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario. Los ejemplos del alcohol primario incluyen etanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-metilpropanol, 1-pentanol, 2-metilbutanol, 3-metilbutanol, 1-hexanol, 2-metilpentanol, 3-metilpentanol, 2-etilbutanol, 1-heptanol, 2-metilhexanol, 1-octanol, 1-nonanol y 1-decanol. Como alcohol secundario, la valencia no está limitada y puede usarse cualquier alcohol secundario que tenga al menos un grupo hidroxilo secundario. El alcohol secundario puede tener un grupo alifático lineal, ramificado o cíclico o grupo aromático o ambos. Los ejemplos del alcohol secundario incluyen alcohol isopropílico, 2-butanol, 2-pentanol, 3-pentanol, ciclopentanol, 2-hexanol, 3-hexanol, ciclohexanol, 3-metil-2-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 4-heptanol, 3-metil-2-hexanol, 4-metil-2-hexanol, 5-metil-2-hexanol, cicloheptanol, 2-octanol, 3-octanol, 4-octanol, ciclooctanol, 2-nonanol, 3-nonanol, 4-nonanol y 5-nonanol. Como alcohol secundario, se prefieren ciclohexanol y 2-octanol ya que pueden acelerar la velocidad de reacción con elevación de temperatura.

El alcohol es preferiblemente un alcohol secundario. El alcohol es preferiblemente un alcohol que tiene un punto de ebullición de 100 °C o más ya que puede mejorar la selectividad de la reacción y acortar el tiempo de reacción haciendo que la reacción avance mientras se retira agua como subproducto fuera del sistema. Mientras tanto, el alcohol es preferiblemente un alcohol que tiene un punto de ebullición de 200 °C o menos ya que el punto de ebullición es adecuado y la reacción no avanza excesivamente durante el azeótropo con agua de manera que puede evitarse una disminución en la selectividad de la reacción. El alcohol es preferiblemente un alcohol que tiene un punto de ebullición de 150 °C o más y 200 °C o menos ya que puede acelerar la velocidad de reacción con elevación de temperatura. Específicamente, el isopropanol tiene un punto de ebullición de 82,4 °C, el ciclohexanol tiene un punto de ebullición de 161,8 °C, el 2-butanol tiene un punto de ebullición de 100 °C y el 2-octanol tiene un punto de ebullición de 174 °C. El alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario es preferiblemente 2-octanol o ciclohexanol ya que están disponibles fácilmente en la industria.

<Temperatura de reacción>

En la presente invención, la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en presencia del catalizador metálico y el alcohol para obtener el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo, por ejemplo, a 80 °C o más, preferiblemente a 100 °C o más, más preferiblemente a 150 °C o más, y, por ejemplo, a 280 °C o menos, preferiblemente a 250 °C o menos y más preferiblemente a 190 °C o menos.

<Tiempo de reacción>

En la presente invención, el tiempo de reacción para la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en presencia del catalizador metálico y el alcohol para obtener el compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, de dos horas a cinco días, preferiblemente de cuatro horas a dos días y desde los puntos de vista del coste de producción y la eficiencia de producción, más preferiblemente de seis horas a 24 horas.

<Carga>

En la presente invención, en la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en presencia del catalizador metálico y el alcohol para obtener el compuesto de fórmula (I), la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al alcohol (compuesto de fórmula (II) : alcohol) es, por ejemplo, de 1:1 a 1:100, preferiblemente de 1:1 a 1:50 y desde los puntos de vista del coste de producción y la eficiencia de producción, más preferiblemente de 1:1,5 a 1:5.

En una realización específica, el catalizador metálico, el alcohol y el compuesto representado por la fórmula general (II) se mezclan en un reactor y la reacción se lleva a cabo a una temperatura predeterminada generalmente mientras se agita. El catalizador metálico, el alcohol y el compuesto representado por la fórmula general (II) pueden añadirse en cualquier orden y puede añadirse además un aditivo según sea necesario. Más preferiblemente, se acopla al reactor un aparato Dean-Stark o una columna de rectificación para llevar a cabo la reacción. Después de la finalización de la reacción, el compuesto representado por la fórmula general (I) puede purificarse mediante destilación.

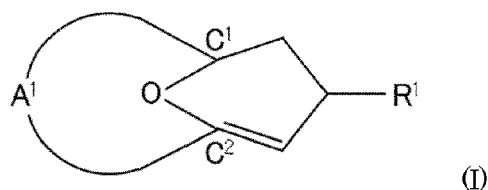
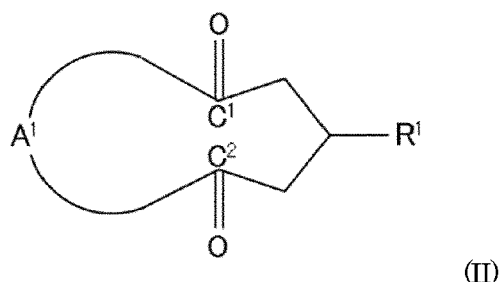
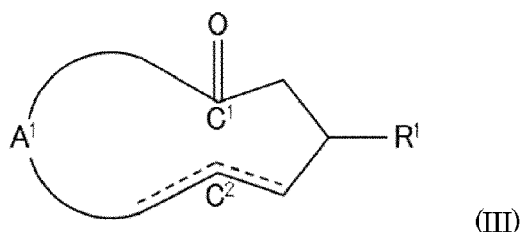
En la presente invención, en la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en presencia del catalizador metálico y el alcohol para obtener el compuesto de fórmula (I), cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene circonio, la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es, por ejemplo, de 1:0,001 a 1:1,5, preferiblemente de 1:0,01 a 1:1,2 y desde el punto de vista del coste de producción, más preferiblemente de 1:0,05 a 1:1,1. Además, cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio y titanio, la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es, por ejemplo, de 1:0,3 a 1:3, preferiblemente de 1:0,5 a 1:1,5 y desde el punto de vista del coste de producción, más preferiblemente de 1:0,8 a 1:1,2.

<Aditivo>

En la presente invención, la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en presencia del catalizador metálico y el alcohol para obtener el compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo en presencia de un aditivo. El aditivo puede ser, por ejemplo, ácido, diol, diamina o aminoalcohol. Los ejemplos del ácido incluyen ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido paratoluenosulfónico, ácido acético, ácido cloroacético y ácido trifluoroacético (TFA). Los ejemplos del diol incluyen etilenglicol (EG), 1,2-ciclohexanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol y 1,6-hexanodiol. Los ejemplos de la diamina incluyen etilendiamina, 1,2-diaminociclohexano y 1,2-fenilendiamina. Los ejemplos del aminoalcohol incluyen 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 2-aminopropanol, 1-amino-2-propanol, valinol y fenilalaninol. Como aditivo, se prefieren ácido y diol y son más preferidos TFA y EG desde el punto de vista de acortar el tiempo de reacción. En el caso de usar el ácido como aditivo, la razón molar del catalizador metálico con respecto al ácido (catalizador metálico: ácido) es, por ejemplo, de 1:0,05 a 1:5, preferiblemente de 1:1 a 1:3. En el caso de usar el diol como aditivo, la razón molar del catalizador metálico con respecto al diol (catalizador metálico: diol) es, por ejemplo, de 1:0,1 a 1:5, preferiblemente de 1:1 a 1:3. En el caso de usar el ácido y el diol como aditivo, la razón molar del catalizador metálico con respecto al ácido y al diol (catalizador metálico : ácido : diol) es, por ejemplo, de 1:0,1 a 5:0,1 a 5, preferiblemente de 1:1 a 3:1 a 3.

La presente invención se refiere además a un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (III), que incluye las etapas de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I); y descilar el compuesto resultante representado por la fórmula general (I) para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III).

[Fórmula química 15]



5 En las fórmulas anteriores, el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

10 <Etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en presencia del catalizador metálico y el alcohol para obtener el compuesto de fórmula (I)>

15 La etapa puede llevarse a cabo de la misma manera que la etapa en el método de producción del compuesto representado por la fórmula general (I).

<Etapa de desciclar el compuesto de fórmula (I) para obtener el compuesto de fórmula (III)>

20 Un método a modo de ejemplo para desciclar el compuesto de fórmula (I) es un método de desciclación llevado a cabo en presencia de un ácido. El ácido puede ser, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bencenosulfónico. Se prefiere ácido fosfórico desde los puntos de vista de la manejabilidad y el rendimiento de reacción. La cantidad del ácido en cuanto a la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto al ácido (compuesto de fórmula (I) : ácido) es preferiblemente de 1:0,01 a 1:1 y más preferiblemente de 1:0,1 a 1:0,5 desde los puntos de vista de la eficiencia de producción y el rendimiento de reacción.

25 La temperatura de reacción en la etapa de reacción de desciclación es preferiblemente a 20 °C o más, más preferiblemente a 50 °C o más y de manera adicionalmente preferible a 70 °C o más desde el punto de vista de mejorar el rendimiento de reacción, mientras es preferiblemente a 200 °C o menos, más preferiblemente a 150 °C o menos y de manera adicionalmente preferible a 130 °C o menos desde el punto de vista de reducir reacciones secundarias.

30 El tiempo de reacción en la etapa de reacción de desciclación es preferiblemente de 0,5 horas o más y más preferiblemente de una hora o más, mientras es preferiblemente de 20 horas o menos, más preferiblemente de diez horas o menos y de manera adicionalmente preferible de cinco horas o menos desde el punto de vista de mejorar el rendimiento de reacción.

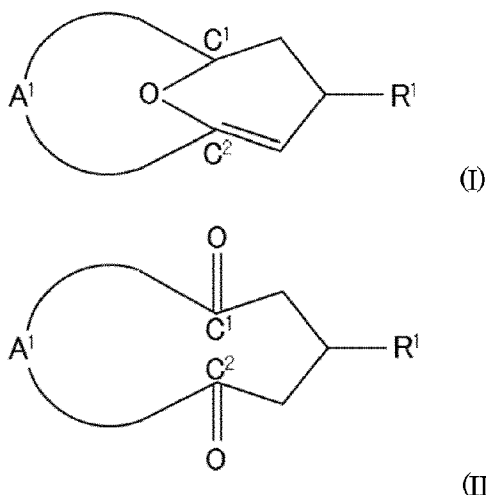
35 La etapa de reacción de desciclación puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico. El disolvente orgánico no está limitado particularmente siempre que forme un azeótropo con agua. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos y se prefiere tolueno desde el punto de vista de eficiencia de deshidratación.

40 Además, la presente invención se refiere al uso de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el

que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio, para catalizar una reacción de un compuesto representado por la fórmula general (II) para dar un compuesto representado por la fórmula general (I) en presencia de un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario.

5

[Fórmula química 16]



El grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

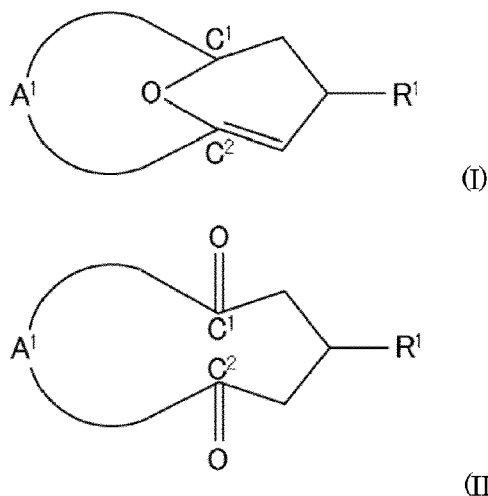
En el uso del catalizador metálico, el catalizador metálico, el compuesto representado por la fórmula general (II), el compuesto representado por la fórmula general (I) y el alcohol son tal como se describieron anteriormente.

En el uso del catalizador metálico, el catalizador metálico cataliza una reacción del compuesto representado por la fórmula general (II) para dar el compuesto representado por la fórmula general (I) en presencia del alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el alcohol primario y el alcohol secundario. La cantidad del catalizador metálico se ajusta de manera que cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene circonio, la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es, por ejemplo, de 1:0,001 a 1:1,5, preferiblemente de 1:0,01 a 1:1,2 y desde el punto de vista del coste de producción, más preferiblemente de 1:0,05 a 1:1,1. Además, la cantidad del catalizador metálico se ajusta de manera que cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio y titanio, la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es, por ejemplo, de 1:0,3 a 1:3, preferiblemente de 1:0,5 a 1:1,5 y desde el punto de vista del coste de producción, más preferiblemente de 1:0,8 a 1:1,2.

Con respecto a las realizaciones descritas anteriormente, la presente invención divulga además métodos de producción del compuesto representado por la fórmula general (I).

<1> Un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (I), que incluye una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener el compuesto representado por la fórmula general (I).

[Fórmula química 17]



- En las fórmulas anteriores, el grupo $-A^1-$ (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C^1 mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C^2) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.
- <2> El método según el punto <1>, en el que el catalizador metálico es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcóxido de aluminio, alcóxido de circonio y alcóxido de titanio, más preferiblemente al menos uno seleccionado de alcóxido de aluminio y alcóxido de circonio y de manera adicionalmente preferible alcóxido de circonio.
- <3> El método según uno cualquiera de los puntos <1> o <2>, en el que el grupo $-A^1-$ es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente, preferiblemente un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo, de manera adicionalmente preferible un grupo alquileo con 6 o más y 14 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y de manera todavía adicionalmente preferible un grupo alquileo con 8 o más y 12 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo.
- <4> El método según uno cualquiera de los puntos <1> a <3>, en el que R^1 es preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo saturado con 1 o más y 3 o menos átomos de carbono, de manera adicionalmente preferible $-H$, $-CH_3$ o $-C_2H_5$ y de manera todavía adicionalmente preferible $-CH_3$.
- <5> El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el alcohol preferiblemente contiene un alcohol secundario, más preferiblemente contiene isopropanol, ciclohexanol, 2-butanol o 2-octanol y de manera adicionalmente preferible contiene ciclohexanol o 2-octanol.
- <6> El método según uno cualquiera de los puntos <1> a <5>, en el que la temperatura de reacción es de 100 °C o más y de 250 °C o menos.
- <7> El método según uno cualquiera de los puntos <1> a <6>, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al alcohol (compuesto de fórmula (II) : alcohol) es preferiblemente de 1:1 a 1:100, más preferiblemente de 1:1 a 1:50, más preferiblemente de 1:1 a 1:10, más preferiblemente de 1:1 a 1:5 y más preferiblemente de 1:1,5 a 1:5.
- <8> El método según uno cualquiera de los puntos <1> a <7>, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,01 a 1:1,2 cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene circonio.
- <9> El método según uno cualquiera de los puntos <1> a <7>, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,5 a 1:1,5 cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio y titanio.

<10> El método según el punto <1>, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio, el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅ y el alcohol contiene un alcohol secundario.

<11> El método según el punto <1>, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es aluminio o circonio, el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅ y el alcohol contiene isopropanol, ciclohexanol, 2-butanol o 2-octanol.

<12> El método según el punto <1>, en el que el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅, el alcohol contiene un alcohol secundario y la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al alcohol (compuesto de fórmula (II) : alcohol) es de 1:1 a 1:50.

<13> El método según el punto <1>, en el que el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 6 o más y 14 o menos átomos de carbono, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅, el alcohol contiene un alcohol secundario y la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al alcohol (compuesto de fórmula (II) : alcohol) es de 1:1 a 1:10.

<14> El método según el punto <1>, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es circonio, el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅ y la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,01 a 1:1,2.

<15> El método según el punto <1>, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es circonio, el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅, el alcohol contiene isopropanol, ciclohexanol, 2-butanol o 2-octanol y la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,01 a 1:1,2.

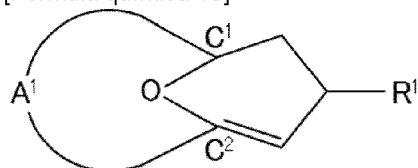
<16> El método según el punto <1>, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aluminio y titanio, el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅ y la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,5 a 1:1,5.

<17> El método según el punto <1>, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aluminio y titanio, el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo, R¹ es -H, -CH₃ o -C₂H₅, el alcohol contiene isopropanol, ciclohexanol, 2-butanol o 2-octanol y la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,5 a 1:1,5.

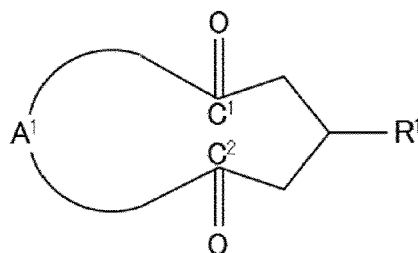
<18> Un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (III), que incluye una etapa de desciclar el compuesto representado por la fórmula general (I) obtenido en el método según los puntos <1> a <17> para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III).

<19> Un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (III), que incluye las etapas de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I); y desciclar el compuesto resultante representado por la fórmula general (I) para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III).

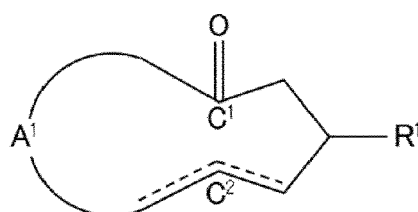
[Fórmula química 18]



(I)



(II)

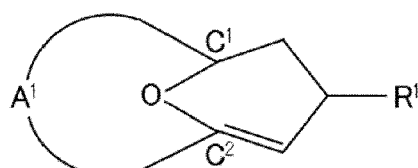


(III)

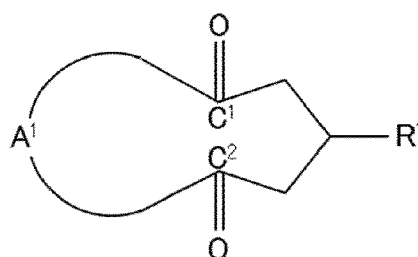
En las fórmulas anteriores, el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquileo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

<20> Uso de un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio, para catalizar una reacción de un compuesto representado por la fórmula general (II) para dar un compuesto representado por la fórmula general (I) en presencia de un alcohol que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario.

[Fórmula química 19]



(I)



(II)

El grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente y R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

<21> El uso según el punto <20>, en el que la cantidad del catalizador metálico se ajusta de manera que cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene circonio, la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es, por ejemplo, de 1:0,001 a 1:1,5, preferiblemente de 1:0,01 a 1:1,2 y desde el punto de vista del coste de producción, más preferiblemente de 1:0,05 a 1:1,1 y cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que contiene un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio y titanio, la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es, por ejemplo, de 1:0,3 a 1:3, preferiblemente de 1:0,5 a 1:1,5 y desde el punto de vista del coste de producción, más preferiblemente de 1:0,8 a 1:1,2.

<Aparato y condiciones analíticas para cromatografía de gases>

Aparato para CG: fabricado por Agilent Technologies, Inc., tipo: GC-6850

Columna: fabricada por J&W, DB-1 (diámetro interno: 0,25 mm, longitud: 30 m y grosor de película: 0,25 µm)

Gas portador: He, 1,5 ml/min

Condición de inyección: 300 °C, razón de fraccionamiento: 100/1

Cantidad de inyección: 1 µl

Condición de detección: sistema FID, 300 °C

Condición de temperatura de la columna: 80 °C → elevar la temperatura a 10 °C/min → 300 °C mantenida durante 10 minutos

[Identificación del compuesto]

Se confirmó que los compuestos obtenidos en los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales eran idénticos a compuestos producidos por separado usando CG (cromatografía de gases). Los compuestos producidos por separado se prepararon según el método descrito en el documento JPS56-46881 A.

[Tasa de conversión de la materia prima]

Las tasas de conversión de la materia prima en los ejemplos 1-9 se calcularon según la siguiente fórmula. Obsérvese que en este caso la materia prima es 3-metilciclopentadeca-1,5-diona (II-1).

Tasa de conversión de la materia prima = (pureza de la materia prima al inicio de la reacción [% de área de CG] – pureza de la materia prima al final de la reacción [% de área de CG]) / (pureza de la materia prima al inicio de la reacción [% de área de CG]) x 100

[Selectividad de la reacción]

Las selectividades de la materia prima en los ejemplos 1-9 se calcularon según la siguiente fórmula. Obsérvese que en este caso la materia prima es 3-metilciclopentadeca-1,5-diona (II-1) y el enol éter es 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1).

Selectividad de la reacción = (pureza de enol éter [% de área de CG]) / (100 – pureza de la materia prima [% de área de CG]) x 100

[Tasa de conversión de la materia prima]

Las tasas de conversión de la materia prima en los ejemplos 10-11 se calcularon según la siguiente fórmula. Obsérvese que en este caso la dicetona es 3-metilciclopentadeca-1,5-diona (II-1).

Tasa de conversión de la materia prima = (cantidad de dicetona cargada [mol] – cantidad de dicetona obtenida después de la destilación [mol]) / (cantidad de dicetona cargada [mol]) x 100

*(Cantidad de dicetona obtenida después de la destilación [mol]) = (peso del destilado [g]) x (pureza [% de área de CG]) / peso molecular [g/mol]

[Selectividad de la reacción]

Las selectividades de la materia prima en los ejemplos 10-11 se calcularon según la siguiente fórmula. Obsérvese que la dicetona es 3-metilciclopentadeca-1,5-diona (II-1) y el enol éter obtenido es 14-metil-16-

oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1).

Selectividad de la reacción = (cantidad de enol éter obtenida después de la destilación [mol]) / (cantidad de dicetona convertida [mol]) x 100

*(Cantidad de enol éter obtenida después de la destilación [mol]) = (peso del destilado [g]) x (pureza [% de área de CG]) / peso molecular [g/mol]

[Ejemplo de producción 1]

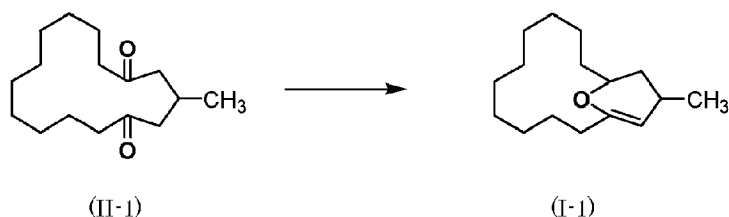
Síntesis de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1)

En un matraz de cuatro bocas de 1 l al que se acoplaron un agitador mecánico, un termómetro, un septo y una línea de nitrógeno, se colocaron ácido ortotúngstico (5,20 g, 20,8 mmol, 0,05 eq.) y una disolución de peróxido de hidrógeno al 60 % en masa (59,0 g, 1,04 mol, 2,50 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego, se añadieron alcohol t-butílico (350 g) y 14-metilbicyclo[10.3.0]pentadeceno (100 g, 41,6 mmol) a la mezcla y se llevó a cabo la reacción a 40 °C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de sulfito de sodio al 10 % en masa (150 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo para su extinción, a la que se añadieron agua (100 ml) y hexano (100 ml) para la separación de las fases. Se extrajo la fase acuosa con hexano (100 ml) y se lavó una fase orgánica combinada dos veces con una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 10 % en masa (50 ml). Luego, se evaporó a presión reducida el disolvente de la fase orgánica para obtener 99,0 g de un producto en bruto que se componía principalmente de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1). La masa del compuesto contenido en el producto bruto se midió mediante análisis cuantitativo de patrón interno por cromatografía de gases. Como resultado, la pureza de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) fue del 51,8 %.

[Ejemplo 1]

En un matraz de dos bocas de 30 ml, se colocaron 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (252 mg, pureza: 100 %, 1 mmol), isopropóxido de aluminio (306 mg, 1,05 mmol, 1,05 eq.) e isopropanol (1,5 ml). Se acoplaron al matraz el condensador Dimroth y una tapa de septo. Se realizó un soplado de nitrógeno en la parte superior del condensador Dimroth. Se calentó el matraz hasta 110 °C en un baño de aceite y se llevó a cabo la reacción con calentamiento y reflujo durante ocho horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1). La desaparición de la materia prima se confirmó mediante la medición por CG de la mezcla de reacción y después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Como resultado del análisis por CG, la tasa de conversión de la materia prima fue del 100 % y la selectividad de la reacción fue del 20 %.

[Fórmula química 20]



[Ejemplo 2]

En un matraz de dos bocas de 30 ml, se colocaron isopropóxido de aluminio (428 mg, 2,10 mmol, 1,05 eq.), ácido trifluoroacético (46 ml, 0,60 mmol, 0,30 eq.) e isopropanol (1,5 ml). Se acoplaron al matraz un condensador Dimroth y una tapa de septo. Se realizó un soplado de nitrógeno en la parte superior del condensador Dimroth. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora, se añadió a la misma 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (504 mg, pureza: 100 %, 2,00 mmol). Se calentó el matraz hasta 110 °C en un baño de aceite y se llevó a cabo la reacción con calentamiento y reflujo para obtener una mezcla de reacción que contenía 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1). La desaparición de la materia prima se confirmó mediante la medición por CG y después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 100 % y la selectividad de la reacción fue del 83 %.

[Ejemplo 3]

En un matraz de dos bocas de 30 ml al que se acoplaron un Dimroth con una línea de nitrógeno y un septo, se colocaron 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (1,0 g, pureza: 100 %, 3,96 mmol), óxido de circonio (ZRO-5) (fabricado por DAIICHI KIGENSO KAGAKU KOGYO CO., LTD., 500 mg, 4,1 mmol, 1,02 eq.), ácido trifluoroacético (0,045 g, 0,40 mmol, 0,10 eq.) e isopropanol (5 g). Luego, se calentó el matraz hasta 110 °C en un baño de aceite y

se llevó a cabo la reacción con calentamiento y reflujo durante 120 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1). Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 31% y la selectividad de la reacción fue del 24%.

5 [Ejemplo 4]

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el ejemplo 3, excepto que se cambió isopropanol a ciclohexanol, se cambió la temperatura de desde 110 °C hasta 180 °C y se cambió el tiempo de reacción de desde 120 horas hasta 72 horas. Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 92 % y la selectividad de la reacción fue del 72 %.

[Ejemplo 5]

En un matraz de dos bocas de 30 ml al que se acoplaron un septo y un tubo Dean-Stark con un Dimroth, se colocaron n-butoxido de circonio al 85 % (536 mg, 1,19 mmol, 0,10 equiv.), ácido trifluoroacético (136 mg, 1,19 mmol, 0,10 equiv.) e isopropanol (10 ml). Después de agitar la mezcla en el matraz a temperatura ambiente durante cinco minutos, se añadió a la misma 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (3,0 g, pureza: 100 %, 11,9 mmol). Se calentó el matraz hasta 100 °C en un baño de aceite y se llevó a cabo la reacción con calentamiento y reflujo durante seis horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1). Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 6 % y la selectividad de la reacción fue del 100 %.

[Ejemplo 6]

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el ejemplo 5, excepto que se cambió isopropanol a 2-butanol y se cambió la temperatura de desde 100 °C hasta 120 °C. Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 20 % y la selectividad de la reacción fue del 99 %.

[Ejemplo 7]

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el ejemplo 5, excepto que se cambió isopropanol a ciclohexanol y se cambió la temperatura de desde 100 °C hasta 180 °C. Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 55 % y la selectividad de la reacción fue del 99 %.

35 [Ejemplo 8]

En un matraz de dos bocas de 30 ml al que se acoplaron un septo y un tubo Dean-Stark con un Dimroth, se colocaron n-butoxido de circonio al 85 % (536 mg, 1,19 mmol, 0,10 eq.), etilenglicol (74 mg, 1,19 mmol, 0,10 eq.), ácido trifluoroacético (272 mg, 1,19 mmol, 0,20 eq.) y ciclohexanol (10 g, 9,98 mmol, 8,40 eq.). Después de agitar la mezcla en el matraz a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió a la misma 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (3,0 g, pureza: 100 %, 11,9 mmol). Se calentó el matraz hasta 180 °C en un baño de aceite y se llevó a cabo la reacción con calentamiento y reflujo durante siete horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1). Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 92 % y la selectividad de la reacción fue del 97 %.

45 [Ejemplo 9]

En un matraz de tres bocas de 500 ml al que se acoplaron un septo, una entrada de nitrógeno y una columna de rectificación (columna de relleno de Sulzer Laboratory de 10 etapas), se colocó ciclohexanol (60 g, 595 mmol, 1,00 eq.) y posteriormente se añadieron n-butoxido de circonio al 85 % (13,4 g, 29 mmol, 0,05 eq.), etilenglicol (1,85 g, 29 mmol, 0,05 eq.) y ácido trifluoroacético (3,40 g, 29 mmol, 0,05 eq.) en este orden. Después de agitar la mezcla en el matraz a temperatura ambiente durante cinco minutos, se añadió a la misma 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (150 g, pureza: 100 %, 595 mmol). Se calentó el matraz hasta 180 °C en un baño de aceite y se llevó a cabo la reacción a una razón de reflujo de 40:1. Cinco horas después del inicio de la reacción, se añadió ciclohexanol (30 g, 298 mmol) a la mezcla de reacción. Se llevó a cabo la reacción durante cuatro horas más para obtener una mezcla de reacción que contenía 14-metil-16-oxabicyclo[10.3.1]hexadec-12-eno (I-1). Como resultado del análisis por CG de la mezcla de reacción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 95 % y la selectividad de la reacción fue del 99 %.

60 [Ejemplo 10]

En un matraz de tres bocas de 200 ml al que se acoplaron un termómetro, un septo, un KIRIYAMA Pac (FR64-4-C, diámetro interno de la columna: 16 mm, número de etapas teóricas: 10 etapas), un cabezal de fraccionamiento pequeño KIRIYAMA, un fraccionador y un receptor de destilado, se colocaron ciclohexanol (30,9 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 308 mmol, 5,00 eq.), n-butoxido de circonio al 85 % (2,78 g, Wako, 6,16 mmol, 0,10 eq.) y 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (30,0 g, pureza: 51,8 %, 61,6 mmol) preparado mediante el método descrito

en el ejemplo de producción 1. Se calentó el matraz en un baño de aceite en una atmósfera de nitrógeno y se llevó a cabo la reacción durante 16 horas a una temperatura en el baño de 175 °C y una razón de reflujo de 80:2. Después de la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción y se transfirió a un matraz en forma de pera de tres bocas de 200 ml. Se acoplaron al matraz un tubo capilar, un termómetro, un KIRIYAMA Pac (FR64-4-C, diámetro interno de la columna: 16 mm, número de etapas teóricas: 10 etapas), un cabezal de fraccionamiento pequeño KIRIYAMA, un fraccionador y un receptor de destilado. Se redujo la presión dentro del matraz hasta 1,0 torr usando una bomba de vacío y un regulador de presión mientras se soplaba nitrógeno desde el tubo capilar. Luego, se ajustó la razón de reflujo a 20:1 y se rectificó la mezcla de reacción mientras se elevaba la temperatura interna por etapas desde temperatura ambiente hasta 180 °C usando un baño de aceite. Se recogió el destilado en varias fracciones y se analizó cada fracción mediante cromatografía de gases. Después de que se detuvo la destilación, se liberó la despresurización después del enfriamiento y se detuvo la operación. Como resultado del análisis por CG de cada fracción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 90 % y la selectividad de la reacción fue del 95 %.

[Ejemplo 11]

En un matraz de tres bocas de 200 ml al que se acoplaron un termómetro, un septo, un KIRIYAMA Pac (FR64-4-C, diámetro interno de la columna: 16 mm, número de etapas teóricas: 10 etapas), un cabezal de fraccionamiento pequeño KIRIYAMA, un fraccionador y un receptor de destilado, se añadieron 2-octanol (38,9 g, TCI, 293 mmol, 5,00 eq.), n-butoxido de circonio al 85 % (2,69 g, 5,97 mmol, 0,10 eq.) y 3-metilciclopentadecan-1,5-diona (II-1) (29,1 g, pureza: 51,8 %, 59,7 mmol) preparado mediante el método descrito en el ejemplo de producción 1. Se calentó el matraz en un baño de aceite en una atmósfera de nitrógeno y se llevó a cabo la reacción durante 14,5 horas a una temperatura en el baño de 190 °C y una razón de reflujo de 80:2. Después de la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción y se transfirió a un matraz en forma de pera de tres bocas de 200 ml. Se acoplaron al matraz un tubo capilar, un termómetro, un KIRIYAMA Pac (FR64-4-C, diámetro interno de la columna: 16 mm, número de etapas teóricas: 10 etapas), un cabezal de fraccionamiento pequeño KIRIYAMA, un fraccionador y un receptor de destilado. Se redujo la presión dentro del matraz hasta 1,0 torr usando una bomba de vacío y un regulador de presión mientras se soplaba nitrógeno desde el tubo capilar. Luego, se ajustó la razón de reflujo hasta 20:1 y se rectificó la mezcla de reacción mientras se elevaba la temperatura interna por etapas desde temperatura ambiente hasta 180 °C usando un baño de aceite. Se recogió el destilado en varias fracciones y se analizó cada fracción mediante cromatografía de gases. Después de que se detuvo la destilación, se liberó la despresurización después del enfriamiento y se detuvo la operación. Como resultado del análisis por CG de cada fracción, la tasa de conversión de la materia prima fue del 99 % y la selectividad de la reacción fue del 85 %.

Las tablas 1 y 2 a continuación resumen el contenido de los ejemplos.

[Tabla 1]

[Tabla 1] (Pureza de la materia prima: toda 100 %)

Ejemplo	Tipo de catalizador metálico		Alcohol	Aditivo	Tiempo de reacción	Rendimiento del compuesto (I-1)	
N.º	Tipo	Equivalente (en relación con el compuesto (II-1))	Tipo	Tipo	Tiempo	Tasa de conversión (%)	Selectividad (%)
1	Al(OiPr) ₃	105 % en mol	Isopropanol	-	8 horas	100	20
2	Al(OiPr) ₃	105 % en mol	Isopropanol	TFA	Después de la confirmación de la desaparición de la materia prima	100	83
3	ZrO ₂	102 % en mol	Isopropanol	TFA	5 días	31	24
4	ZrO ₂	102 % en mol	Ciclohexanol	TFA	3 días	92	72
5	Zr(OnBu) ₄	10 % en mol	Isopropanol	TFA	6 horas	6	100
6	Zr(OnBu) ₄	10 % en mol	2-Butanol	TFA	6 horas	20	99
7	Zr(OnBu) ₄	10 % en mol	Ciclohexanol	TFA	6 horas	55	99
8	Zr(OnBu) ₄	10 % en mol	Ciclohexanol	TFA, EG	7 horas	92	97
9	Zr(OnBu) ₄	5 % en mol	Ciclohexanol	TFA,	9 horas	95	99

				EG			
--	--	--	--	----	--	--	--

[Tabla 2]

[Tabla 2] (Pureza de la materia prima: toda 100 %)

Ejemplo	Pureza de la materia prima	Tipo de catalizador metálico		Alcohol	Tiempo de reacción	Rendimiento del compuesto (I-1)	
N.º	% en peso	Tipo	Equivalente (en relación con el compuesto (II-1))	Tipo	Hora	Tasa de conversión (%)	Selectividad (%)
10	51,8 %	Zr(OnBu) ₄	10 % en mol	Ciclohexanol	16 horas	90	95
11	51,8 %	Zr(OnBu) ₄	10 % en mol	2-Octanol	14,5 horas	99	85

- 5 Las tablas 1 y 2 indicaron que el método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de fórmula (I) en una etapa a partir del compuesto de fórmula (II). Además, la tabla 1 indica que no sólo puede obtener una alta selectividad, sino también una alta tasa de conversión dependiendo del tipo de catalizador metálico que va a usarse.

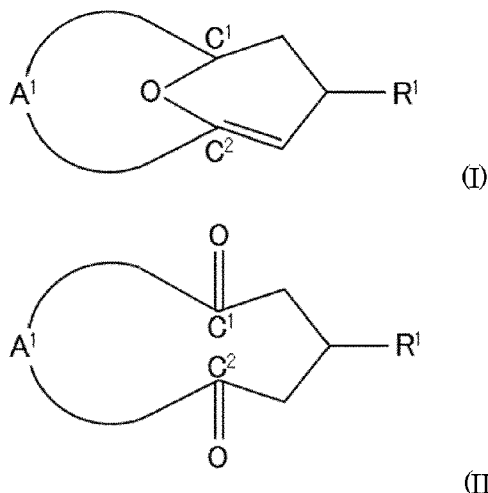
- 10 El método de producción de la presente invención puede proporcionar enol éter en una etapa a partir de la dicetona en presencia de un catalizador metálico específico y un alcohol específico.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un compuesto representado por la fórmula general (I), que comprende una etapa de:

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que comprende un elemento metálico, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener el compuesto representado por la fórmula general (I),

[Fórmula química 21]



en la que el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente, y

R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

2. Método según la reivindicación 1, en el que el catalizador metálico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcóxido de aluminio, alcóxido de circonio, óxido de circonio y alcóxido de titanio.
3. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el grupo -A¹- es un grupo alquileo con 6 o más y 14 o menos átomos de carbono.
4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es un grupo alquilo con 1 o más y 3 o menos átomos de carbono.
5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el alcohol comprende un alcohol secundario.
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el alcohol tiene un punto de ebullición de 100 °C o más.
7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el alcohol secundario es ciclohexanol o 2-octanol.
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la temperatura de reacción es de 100 °C o más y de 250 °C o menos.
9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al alcohol (compuesto de fórmula (II) : alcohol) es de 1:1 a 1:50.
10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

en el que la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,01 a 1:1,2 cuando el catalizador metálico es un catalizador

metálico que comprende circonio, y

la razón molar del compuesto de fórmula (II) con respecto al catalizador metálico (compuesto de fórmula (II) : catalizador metálico) es de 1:0,5 a 1:1,5 cuando el catalizador metálico es un catalizador metálico que comprende al menos un elemento metálico seleccionado del grupo que consiste en aluminio y titanio.

11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (II) en presencia del catalizador metálico y el alcohol para obtener el compuesto de fórmula general (I) se lleva a cabo en presencia de al menos un aditivo seleccionado de un ácido y un diol.

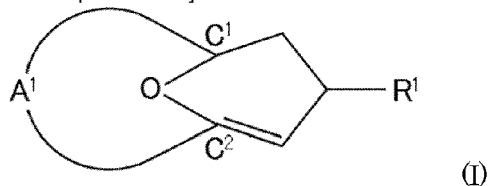
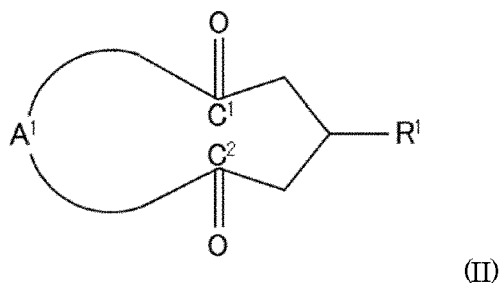
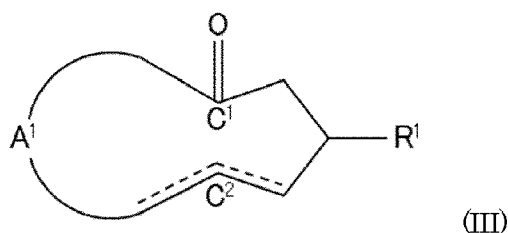
12. Método según la reivindicación 11, en el que el ácido es ácido trifluoroacético y el diol es etilenglicol.

13. Método para producir un compuesto representado por la fórmula general (III), que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador metálico que comprende un elemento metálico, en el que el elemento metálico del catalizador metálico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio y un alcohol que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I); y

desciclar el compuesto resultante representado por la fórmula general (I) para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III),

[Fórmula química 22]

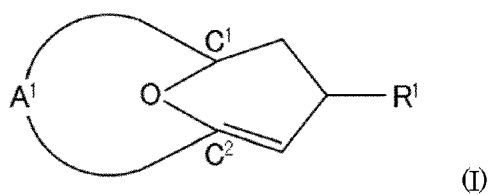
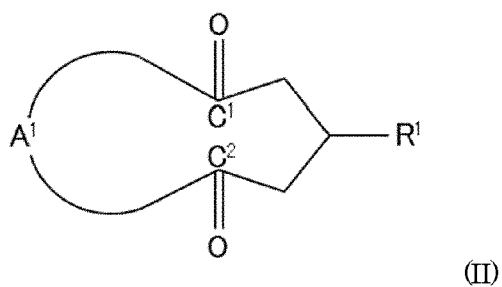


en la que el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente, y

R¹ es hidrógeno o un grupo alquileo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.

14. Uso de un catalizador metálico que comprende un elemento metálico en el que el elemento metálico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aluminio, circonio y titanio, para catalizar una reacción de un compuesto representado por la fórmula general (II) para dar un compuesto representado por la fórmula general (I) en presencia de un alcohol que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol primario y un alcohol secundario,

[Fórmula química 23]



- 5 en la que el grupo -A¹- (donde el enlace anterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C¹ mientras que el enlace posterior denota un enlace que se une con un átomo de carbono C²) es un grupo alquileo con 4 o más y 16 o menos átomos de carbono que puede contener opcionalmente un heteroátomo y que puede tener opcionalmente un sustituyente, y
- 10 R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 o más y 6 o menos átomos de carbono.