(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Juli 2007 (26.07.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/082847 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07C 403/08 (2006.01) *C07C 69/007* (2006.01)
C07C 67/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/050297

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Januar 2007 (12.01.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06100395.0 16. Januar 2006 (16.01.2006) EP

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **ERNST, Hansgeorg** [DE/DE]; Bussardweg 62, 67346 Speyer (DE). **PFAFF, Klaus-Peter** [DE/DE]; Im Schlossgarten 2, 67159 Friedelsheim (DE). **BECK, Karl** [DE/DE]; Heckenweg 1, 76684 Östringen (DE). **SCHUBERT, Jürgen** [DE/DE]; Am Herrgottsacker 2, 67246 Dirmstein (DE). **GOTTWALD, Günther** [DE/DE]; Max-Joseph-Str.6, 68167 Mannheim (DE). **KRAUSE, Wolfgang** [DE/DE]; Frieda-Nadig-Str.8, 68782 Brühl-Rohrhof (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING BISABOLOL WHICH IS FARNESOL FREE OR IS LOW IN FARNESOL

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FARNESOL-FREIEM ODER FARNESOL-ARMEM BISABOLOL

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing pure or enriched bisabolol by separating substance mixtures containing bisabolol and farnesol, by selective esterification of farnesol and subsequent distillation separation. The invention relates specifically to a method as cited above, consisting of selective esterification of mixtures containing formyl-bisabolol and formyl-farnesol and subsequent distillation separation. The invention also relates to a method for producing farnesol esters.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von reinem oder angereichertem Bisabolol durch Trennung von Bisabolol und Farnesol enthaltenden Stoffgemischen durch selektive Veresterung von Farnesol und anschließender destillativer Trennung. Die Erfindung betrifft speziell ein wie vorstehend genanntes Verfahren um- fassend die selektive Umesterung von Formyl-Bisabolol und Formyl-Farnesol enthaltenden Gemischen und anschließender destillativer Trennung. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Farnesolestern.

WO 2007/082847 A1

Verfahren zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol

Technisches Gebiet der Erfindung:

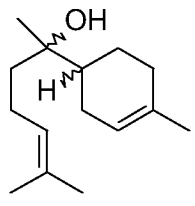
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol durch Trennung von Bisabolol und Farnesol enthaltenden Stoffgemischen durch selektive Veresterung von Farnesol und anschließender destillativer Trennung. Die Erfindung betrifft speziell ein wie vorstehend genanntes Verfahren umfassend die selektive Umesterung von Formyl-Bisabolol und Formyl-Farnesol enthaltenden Gemischen und anschließende destillative Trennung.
Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Farnesolestern.

alpha-Bisabolol stellt einen der wichtigsten Bestandteile des aus kosmetischer wie pharmazeutischer Sicht wertvollen Kamillenöls dar. Es ist ein begehrter Wirkstoff, der in Cremes, Salben und Lotionen für Hautschutz und Hautpflege eingesetzt wird. Darüber hinaus findet er Verwendung in Sonnenschutzpräparaten, After-Sun-Kosmetika, Säuglingspflegemitteln, After-Shave-Produkten und Mundpflegepräparaten.

Während der systematische Anbau von Arzneipflanzen aufgrund einer gestiegenen Nachfrage nach ,,nachwachsenden Rohstoffen“ sowie an natürlichen Wirkstoffen weiterhin an Bedeutung gewinnt, führten die beschränkten natürlichen Ressourcen gleichzeitig zu der Suche und Entwicklung von Verfahren zur Gewinnung synthetischer Produkte.

Synthetisches “alpha-Bisabolol” stellt üblicherweise ein diastereomeres Racemat aus gleichen Anteilen (+/-)-α-Bisabolol und (+/-)-epi-α-Bisabolol dar. Alle vier Enantiomeren wurden in der Natur gefunden.

Aufgrund seiner beschriebenen Wirkungen besteht ein ständiger Bedarf an (+)-, (-)- und (+/-)-alpha-Bisabolol, und/oder (+)-epi- , (-)-epi- und (+/-)-epi-α-Bisabolol, d.h. an Verbindungen der Formel (Ia)



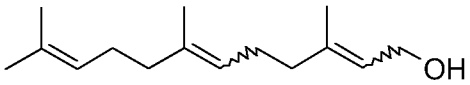
(Ia)

,

in der geschlängelte Linien jeweils unabhängig voneinander für eine S- oder R-Konfiguration am zugehörigen C-Atom stehen. So wurden in der Vergangenheit eine

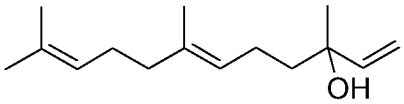
Vielzahl von Verfahren und Prozessen zur Herstellung von Bisabolol ausgehend von Nerolidol beschrieben.

Das in der Kosmetik hauptsächlich verwendete racemische Gemisch aus l - und d-alpha-Bisabolol wird technisch häufig durch säurekatalysierte Cyclisierung von Farnesol der Formel (II)



(II)

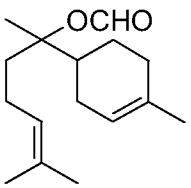
und Nerolidol der Formel (VII)



(VII)

hergestellt wie u.a. auch in der DE 102 46 038 beschrieben.

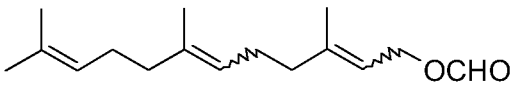
Ein häufig verwendeter Katalysator zur Cyclisierung der genannten Verbindungen der Formeln (II) bzw. (VII) zu alpha-Bisabolol der Formel (I) ist Ameisensäure. Wegen des besseren Umsatzes und der höheren Reaktionsgeschwindigkeit ist Nerolidol für diesen Prozeß besser geeignet, wie in Tetrahedron 24, 859 f. beschrieben. Als Hauptprodukt erhält man dabei alpha-Bisabolol-Formiat der Formel (V)



(V)

;

als Nebenprodukt entsteht durch Allylumlagerung Farnesol-Formiat der Formel (VI)



(VI)

,

wobei die geschlängelten Linien in diesem Fall Isomere bezüglich der Konfiguration der jeweiligen ethylenischen Doppelbindung (E/Z-Isomere) bezeichnen.

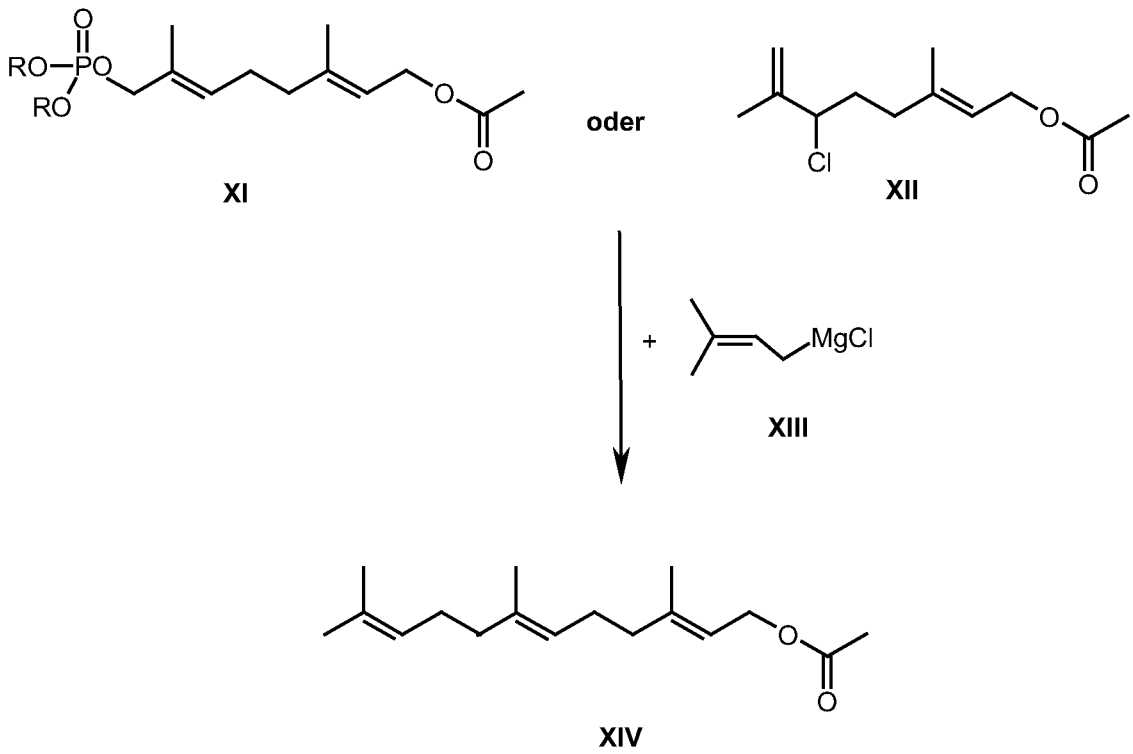
In einem zweiten Schritt werden diese Formiate üblicherweise zu den entsprechenden Alkoholen verseift. Das so erhaltene Gemisch enthält neben Bisabolenen (als Dehydratisierungsprodukten) als Hauptkomponente alpha-Bisabolol und daneben Farnesol. Um ein sauberes Produkt zu erhalten, muss die Nebenkomponente Farnesol destillativ

abgetrennt werden. Wegen der Ähnlichkeit der Siedepunkte beider Komponenten (Kp. bei 1 mbar: Bisabolol: 110°C; Farnesol: 117°C) ist diese Trennung technisch außerordentlich aufwendig. Zudem ist es kaum möglich, Farnesol-Fraktionen in einer Qualität zu schneiden, die eine Rückführung in den Bisabolol-Prozeß erlauben würde.

Es stellte sich daher die Aufgabe, ein Verfahren zu entwickeln, das es ermöglicht, Farnesol-freies oder Farnesol-armes alpha-Bisabol auf verfahrenstechnisch und wirtschaftlich vorteilhafte Weise aus alpha-Bisabolol und Farnesol enthaltenden Gemischen bereitzustellen.

Farnesol und seine Derivate sind ebenfalls begehrte Wertstoffe. Unter Derivaten des Farnesols soll im Rahmen dieser Erfindung ein Ester der Formel (IX) mit der weiter unten angegebenen Restedefinition verstanden werden. So ist Farnesol-Acetat der Formel (IX) mit $R^3 = CH_3$ ein naturidentisches Produkt und wurde in zahlreichen essentiellen Ölen nachgewiesen. Es ist eine begehrte Spezialität in der Riechstoff- und Aromenindustrie, wo es Anwendung in zahlreichen Kompositionen findet, insbesondere in grünen, herbalen Kompositionen, aber auch in Castoreum- und Rosencompounds. Die wichtigsten Duftaspekte grün-floral-rosenartig sind in der Riechstoffindustrie sehr begehrt. Hier kann Farnesol-Acetat im Bereich von 1% bis 25%, insbesondere 3% bis 8% Einsatz finden.

Nach dem Stand der Technik wird Farnesol-Acetat durch Acetylierung von Farnesol der Formel (II) hergestellt (s.u.a. Tetrahedron 1987, 5499; Chem. Commun. 2003, 1546; J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1992, 1057; Synth. Commun. 1998, 2001). Andere Verfahren gelangen zu Farnesol-Acetat der Formel (XIV) durch Prenylierung von Vorstufen der Strukturen der Formeln (XI) oder (XII) mit (3-Methyl-but-2-enyl)-Magnesiumchlorid der Formel (XIII) (Synthesis 1991, 1130).



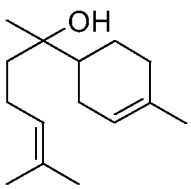
XI XII XIII XIV

Diese Prozesse benötigen Ausgangssubstanzen, die selbst in vielstufigen Verfahren hergestellt werden müssen.

Weiterhin stellte sich somit die Aufgabe, das als Koppelprodukt gegebenenfalls in derivatisierter Form anfallende Farnesol ebenfalls einer wirtschaftlichen Nutzung zuzuführen.

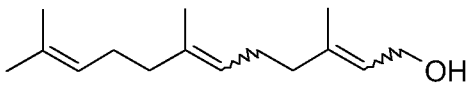
Beschreibung der Erfindung sowie der bevorzugten Ausführungsformen:

Die Aufgabe wurde gelöst durch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol der Formel (I)



(I)

durch Behandlung von Bisabolol der Formel (I) und Farnesol der Formel (II)



(II)

enthaltenden Gemischen, umfassend die Schritte

a) Umsetzung des Gemisches mit einer, bezogen auf die Menge an eingesetztem Farnesol der Formel (II), mindestens äquimolaren Menge eines Esters der Formel (III)

$R^1C(O)OR^2$ (III),

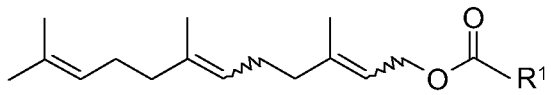
wobei

R^1 einen geradkettigen, verzweigten oder ganz oder teilweise cyclischen, gesättigten oder ganz oder teilweise ungesättigten und/oder aromatischen und gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen und

R^2 einen C_1- bis C_6-Alkylrest

bedeuten,

in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- und/oder Erdalkalialkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, unter selektiver Bildung eines Farnesolesters der Formel (IV)

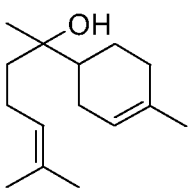


(IV)

und eines Alkohols der Formel R^2OH und unter destillativer Abtrennung des gebildeten Alkohols der Formel R^2OH sowie des gegebenenfalls im Überschuss eingesetzten Esters der Formel (III) und

b) destillative Abtrennung des eingesetzten Bisabolols von dem in Schritt a) gebildeten Ester der Formel (IV).

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol der Formel (I)



(I)

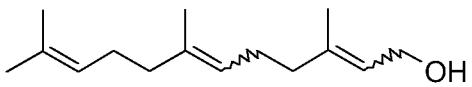
,

das üblicherweise in Form eines wie vorstehend beschriebenen Diastereomerengemisches der Formel (Ia) bezüglich der beiden stereogenen Zentren des Moleküls in ra-

cemischer Form anfällt. Unter dem Begriff Farnesol-freies ist dabei solches Bisabolol bzw. Bisabol enthaltende Gemische zu verstehen, das neben gegebenenfalls vorhandenen weiteren Komponenten oder Verunreinigungen einen Farnesolgehalt von bis zu etwa 0,2 Gew.-%, bevorzugt von bis zu etwa 0,1 Gew-.%, bezogen auf die Gesamtmenge des Bisabolols bzw. Bisabol-haltigen Gemisches aufweist. Unter dem Begriff Farnesol-armes Bisabolol ist dabei solches Bisabolol bzw. Bisabol enthaltende Gemische zu verstehen, das neben gegebenenfalls vorhandenen weiteren Komponenten oder Verunreinigungen einen Farnesolgehalt von etwa 0,2 bis etwa 10 Gew.-%, bevorzugt von etwa 0,2 bis etwa 5 Gew-.% und besonders bevorzugt von etwa 0,2 bis etwa 3 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt von etwa 0,2 bis etwa 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge des Bisabolols bzw. Bisabol-haltigen Gemisches aufweist.

Das erfindungsgemäß herstellbare Bisabolol der Formel (I) fällt im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens üblicherweise auch bezüglich weiterer Komponenten bzw. Verunreinigungen abgesehen vom Farnesol in gereinigter Form, oft nur noch durch leicht abtrennbare Leichtsieder verunreinigter Form an.

Als Ausgangsstoffe zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eignen sich Gemische, die Bisabolol der Formel (I) und Farnesol der Formel (II)



(II)

enthalten, wobei die geschlängelten Linien jeweils E/Z-Gemische bezüglich der ethylenischen Doppelbindungen bezeichnen. Bevorzugt als Ausgangsstoffe einzusetzende Gemische sind solche, die zu etwa 70 bis etwa 99,9 Gew.-%, bevorzugt etwa 80 bis etwa 99 Gew.-% aus Bisabolol und Farnesol als den beiden Hauptkomponenten bestehen. Mögliche weitere Komponenten können beispielsweise Lösemittel oder Nebenprodukte aus der Herstellung der jeweiligen Ausgangstoffe sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst im Rahmen einer Ausführungsform die Schritte a) und b), wobei in Schritt a) das eingesetzte Gemisch mit einer, bezogen auf die Menge an darin enthaltenem eingesetzten Farnesol der Formel (II), mindestens äquimolaren Menge eines Esters der Formel (III)

$R^1C(O)OR^2$ (III),

umgesetzt wird.

Der Rest R^1 steht dabei für einen geradkettigen, verzweigten oder ganz oder teilweise cyclischen, gesättigten oder ganz oder teilweise ungesättigten und/oder aromatischen und gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffato-

men. Bevorzugt steht R^1 für einen C_6- bis C_{10}-Arylrest wie beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, bevorzugt Phenyl, der unsubstituiert sein kann oder einen oder mehrere, in der Regel 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten C_1- bis C_6-Alkyl, Halogen und C_1- bis C_6-Alkoxy tragen kann. Besonders bevorzugt steht der Rest R^1 für Phenyl, ortho-Methylphenyl, para-Methylphenyl, ortho-para-Dimethylphenyl, ortho-ortho-para-Trimethylphenyl, ortho-Methoxyphenyl oder para Methoxyphenyl.

Der Rest R^1 kann auch für einen geradkettigen oder verzweigten oder ganz oder teilweise cyclischen C_1- bis C_{12}-Alkylrest stehen, der auch einen oder mehrere, in der Regel 1 bis 3, gleiche oder verschiedene der wie vorstehend genannten Substituenten und/oder C_6- bis C_{10}-Arylsubstituenten tragen kann. Dabei bedeutet C_1- bis C_{12}-Alkyl wie nachstehend beschriebenes C_1- bis C_6-Alkyl und darüber hinaus beispielsweise Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl oder Dodecyl. Bevorzugte Bedeutungen des Rests R^1 sind beispielsweise: Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Decyl wie beispielsweise die entsprechenden Reste von Neodecansäuren oder auch die Reste der unter dem Handelsnamen Versatic® Acid bekannten Säuren.

Der Rest R^2 steht für einen C_1- bis C_6-Alkylrest wie beispielsweise: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methyl-propyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, Cyclopentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Di-methylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, Cyclohexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt steht der Rest R^2 für C_1- bis C_3-Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, besonders bevorzugt für Methyl.

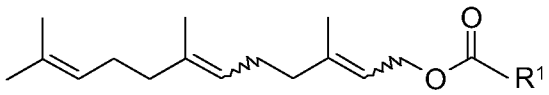
Unter dem Begriff Halogen sind Fluor, Chlor, Brom oder Jod, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom zu verstehen.

Erfindungsgemäß bevorzugte Ester der Formel (III) sind gegebenenfalls substituierte Benzoesäureester, bevorzugt Benzoesäure-C_1- bis C_3-Alkylester. Ein erfindungsgemäß insbesondere bevorzugter Ester der Formel (III) ist Benzoesäuremethylester.

Der gewählte Ester der Formel (III) wird in mindestens äquimolarer Menge, normalerweise in einer Menge von 1 bis etwa 3, bevorzugt 1 bis etwa 2, besonders bevorzugt etwa 1,05 bis etwa 1,7 Äquivalenten, bezogen auf die Menge des im eingesetzten Gemisch enthaltenen Farnesols der Formel (II) eingesetzt.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, dass man einen Ester der Formel (III) einsetzt, der einen höheren Siedepunkt als der korrespondierende Alkohol R^2OH bzw. das eingesetzte C_1- bis C_6-Alkanol aufweist.

Die Umsetzung gemäß Schritt a) erfolgt in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- und/oder Erdalkalialkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, unter selektiver Bildung eines Farnesolesters der Formel (IV)



(IV)

und eines Alkohols der Formel R^2OH, wobei den Resten R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung wie in Formel (III) zukommt. Als bevorzugt einzusetzende Alkoholate seien dabei die Lithium-, Natrium-, Kalium oder Calzium-Alkoholate des Methanols, Ethanols oder n-Propanols genannt. Erfindungsgemäß bevorzugte Alkoholate sind Natrium-Methanolat, Natrium-Ethanolat und Natrium-Propanolat, besonders bevorzugt Natrium-Methanolat.

Unter dem Begriff katalytische Menge ist eine Menge von etwa 0,05 bis etwa 10 mol-% des gewählten Alkoholats, bezogen auf die Menge an eingesetztem Farnesol zu verstehen. Das als bevorzugtes Alkoholat einzusetzende Natrium-Methanolat wird bevorzugte in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 10 mol-%, besonders bevorzugt etwa 1,5 bis etwa 7 mol-%, bezogen auf die Menge an eingesetztem Farnesol, eingesetzt. Aus praktischen Gründen setzt man bevorzugt Natrium-Methanolat in Form einer methanolischen Lösung ein.

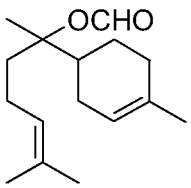
Während der Umsetzung gemäß Schritt a) dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens trennt man den durch Umesterung gebildeten Alkohol der Formel R^2OH sowie den gegebenenfalls im Überschuss eingesetzten Ester der Formel (III) destillativ vom erhaltenen Reaktionsgemisch ab.

Im Falle von Methylestern erhitzt man praktischerweise auf eine Sumpftemperatur von etwa 70 bis etwa 140°C, vorzugsweise etwa 80 bis etwa 100°C. Es ist dabei vorteilhaft, aber nicht unabdingbarer Bestandteil des erfindungsgemäßen Verfahrens, das Abdestillieren des Alkohols zu unterstützen durch: Anlegen von Vakuum bis etwa 5 mbar, Durchleiten eines inerten Strippgases, vorzugsweise Strickstoff und/oder Zusatz eines inerten Schlepplösungsmittels wie beispielsweise Heptan, Toluol oder Xylol. Man erreicht so einen Umsatz von Farnesol zum korrespondierenden Ester der Formel (IV), bevorzugt zum Farnesol-Benzoat von über 99% d.Th.

Gemäß Schritt b) dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens trennt man des eingesetzte Bisabolol in Farnesol-freier oder Farnesol-armer Form von dem in

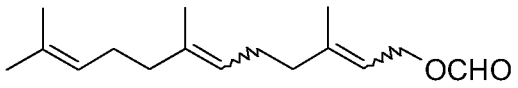
Schritt a) gebildeten Ester der Formel (IV) destillativ ab. Die Destillation wird vorteilhaft im Hochvakuum, d.h. bei Drucken von bis zu 1 mbar durchgeführt wobei nach Abzug von gegebenenfalls noch vorhandenen höhersiedenden Verunreinigungen Bisabolol in der gewünschten Qualität erhalten wird.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man als Ausgangsstoffe Gemische ein, die Bisabolol-Formiat der Formel (V)



(V)

und Farnesol-Formiat der Formel (VI)



(VI)

enthalten.

Derartige Gemische sind bevorzugt solche, die zu etwa 70 bis etwa 99,9 Gew.-%, bevorzugt etwa 80 bis etwa 99 Gew.-% aus Bisabolol-Formiat der Formel (V) und Farnesol-Formiat der Formel (VI) als den beiden Hauptkomponenten bestehen. Mögliche weitere Komponenten können beispielsweise Lösemittel oder Nebenprodukte aus der Herstellung der jeweiligen Ausgangstoffe sein.

Aus den genannten Gemischen der Formiate werden durch einen zusätzlichen Schritt zunächst die freien Alkohole der Formeln (I) und (II) freigesetzt.

Gemäß dem zusätzlichen Schritt dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man das die Formiate der Formeln (V) und (VI) enthaltenden Gemisch mit einer bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Formiate mindestens äquimolaren Menge eines C_1- bis C_6-Alkanols in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen unter Bildung der Verbindungen der Formel (I) und (II) und eines Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters um. Der gebildete Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylester sowie das gegebenenfalls im Überschuss eingesetzte C_1- bis C_6-Alkanol werden währenddessen destillativ vom gebildeten Reaktionsgemisch entfernt unter Erhalt eines Bisabolol der Formel (I) und Farnesol der Formel (II) enthaltenden Gemisches.

Das gewählte C_1- bis C_6-Alkanol, bevorzugt Methanol, wird dem Gemisch der Ausgangsstoffe in mindestens äquimolarer Menge, üblicherweise in einem Überschuss von

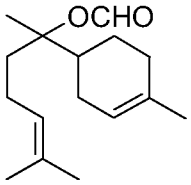
etwa 1,05 bis etwa 1,5, bevorzugt etwa 1,05 bis etwa 1,3 Äquivalenten, bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Formiate eingesetzt. Unter Einwirkung der wie vorstehend beschriebenen katalytischen Menge des eingesetzten Alkali- oder Erdalkalialkoholats, bevorzugt ein Alkoholat des in dieser Stufe eingesetzten C_1- bis C_6-Alkanols, besonders bevorzugt Natrium-Methanolat erhält man durch Umesterung die freien Alkohole der Formeln (I) und (II) sowie den jeweiligen Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylester, vorzugsweise Ameisensäuremethylester. Die Umsetzung wird vorteilhaft bei einer Temperatur von etwa 60 bis etwa 90°C durchgeführt wobei man den gebildeten Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters, vorzugsweise den gebildeten Ameisensäuremethylester, sowie das gegebenenfalls im Überschuss eingesetzte C_1- bis C_6-Alkanol von dem erhaltenen Reaktionsgemisch abdestilliert.

Die dazu erforderliche Temperatur hängt vom Siedepunkt des jeweiligen Ameisensäureesters ab. Im Falle von Methylformiat erhitzt man vorteilhaft bei Normaldruck auf etwa 60 bis etwa 90°C, vorzugsweise auf etwa 70 bis etwa 80°C. Bei längerkettigen Alkoholen kann das Abdestillieren des Ameisensäureesters auch durch Anlegen von Vakuum oder Ausstrippen mit einem Inertgas, vorzugsweise Stickstoff, unterstützt werden.

Man erhält dabei als Rückstand ein Gemisch umfassend Bisabolol der Formel (I) und Farnesol der Formel (II), das gemäß den Stufen a) und b) der eingangs beschriebenen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens weiter umgesetzt werden kann.

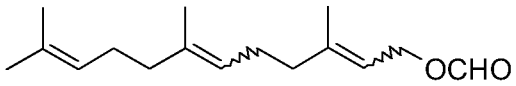
Im Rahmen einer bevorzugten Ausführungsform lässt sich das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol ausgehend von Bisabolol-Formiat der Formel (V) und Farnesol-Formiat der Formel (VI) enthaltenden Gemischen vorteilhaft auch so durchführen, dass die im Rahmen der vorstehend beschriebenen Reaktionsschritte durchlaufenen Reaktionen in einer Stufe durchlaufen werden, wobei die sich im Gleichgewicht befindenden basenkatalysierten Umesterungsreaktionen nebeneinander ablaufen.

Die vorliegende Erfindung betrifft demgemäss auch ein Verfahren zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol der Formel (I) ausgehend von Bisabolol-Formiat der Formel (V)



(V)

und Farnesol-Formiat der Formel (VI)



(VI)

enthaltenden Gemischen, umfassend die Schritte:

i) Umsetzung eines die Formiate der Formeln (V) und (VI) enthaltenden Gemischs mit einer bezogen auf die Menge des eingesetzten Formiats der Formel (V) mindestens äquimolaren Menge eines C_1- bis C_6-Alkanols und mit einer auf die Menge an eingesetztem Formiat der Formel (VI) mindestens äquimolaren Menge eines Esters der Formel (III), wobei die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, unter Bildung von Bisabolol der Formel (I), eines Esters der Formel (IV) sowie eines Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters und unter destillativer Abtrennung des gegebenenfalls im Überschuss eingesetzten C_1- bis C_6-Alkanols sowie des gebildeten Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters und

ii) destillativer Abtrennung des in Schritt i) gebildeten Bisabolols der Formel (I) vom Ester der Formel (IV).

Gemäß Schritt i) dieser Ausführungsform der vorliegenden Erfindung setzt man das die Formiate der Formeln (V) und (VI) enthaltende Gemisch mit einer bezogen auf die Menge des eingesetzten Bisabolol-Formiats der Formel (V) mindestens äquimolaren Menge eines C_1- bis C_6-Alkanols und mit einer auf die Menge an eingesetztem Formiat der Formel (VI) mindestens äquimolaren Menge eines Esters der Formel (III) um, wobei die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats, unter Bildung von Bisabolol der Formel (I), des Esters der Formel (IV) sowie eines Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters.

Das gewählte C_1- bis C_6-Alkanol entspricht dabei vorzugsweise dem Alkoholrest R^2 des eingesetzten Esters der Formel (III) und ist bevorzugt Methanol. Der jeweils gewählte Alkohol wird in einer mindestens äquimolaren Menge, bezogen auf die Menge des im Eduktgemisch vorhandenen eingesetzte Bisabolol-Formiat der Formel (V) eingesetzt. Bevorzugt setzt man den jeweiligen Alkohol in einer Menge von 1,05 bis etwa 1,5 Äquivalenten ein.

Der gewählte Ester der Formel (III), bevorzugt Benzoesäuremethylester, wird in mindestens äquimolarer Menge, bezogen auf die Menge des im Eduktgemisch vorhandenen eingesetzten Farnesol-Formiats der Formel (VI) eingesetzt. Bevorzugt setzt man den jeweiligen Ester in einer Menge von 1,05 bis etwa 2 Äquivalenten, besonders bevorzugt von etwa 1,05 bis etwa 1,7 Äquivalenten ein.

Zur Umsetzung gibt man außerdem eine katalytische Menge eines wie vorstehend beschriebenen Alkali- oder Erdalkali-alkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu. Unter dem Begriff katalytische Menge ist im Rahmen dieser Ausführungsform eine Menge von etwa 0,05 bis etwa 5 mol-% des gewählten Alkoholats, bezogen auf die Menge an eingesetzten Formiaten der Formeln (V) und (VI) zu verstehen. Das als bevorzugtes Alkoholat einzusetzende Natrium-Methanolat wird bevorzugte in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 3 mol-%, besonders bevorzugt etwa 1,5 bis etwa 5 mol-%, bezogen auf die Menge an eingesetzten Formiaten der Formeln (V) und (VI), eingesetzt. Aus praktischen Gründen setzt man bevorzugt Natrium-Methanolat in Form einer methanolischen Lösung ein.

Während der Umsetzung destilliert man auch im Rahmen dieser Ausführungsform das jeweils eingesetzte C_1- bis C_6-Alkanol, speziell Methanol, sowie den gebildeten Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters, speziell Ameisensäure-methylester (Methylformiat), von dem erhaltenen Reaktionsgemisch ab. Die dazu erforderliche Temperatur hängt vom Siedepunkt des jeweiligen Ameisensäureesters ab. Im Falle von Methylformiat erhitzt man vorteilhaft bei Normaldruck auf etwa 60 bis etwa 90°C, vorzugsweise auf etwa 70 bis etwa 80°C. Bei längerkettigen Alkoholen kann das Abdestillieren des Ameisensäureesters auch durch Anlegen von Vakuum oder Ausstrippen mit einem Inertgas, vorzugsweise Stickstoff, unterstützt werden. Zur Unterstützung des Destillationsvorganges empfehlen sich die vorstehend an entsprechender Stelle genannten Maßnahmen.

Aus dem in Schritt i) erhaltenen Rückstand lässt sich anschließend das gebildete Bisabolol der Formel (I) gemäß Schritt ii) destillativ vom Ester der Formel (IV) abtrennen und so in der gewünschten Farnesol-freien oder Farnesol-armen Form erhalten.

Wegen der hohen Reaktionsgeschwindigkeiten dieser Umesterungskaskade kann der gesamte Prozeß einschließlich der Destillation von Bisabolol gewünschtenfalls auch kontinuierlich, beispielsweise in einer Verdampferapparatur oder einer Kolonne, durchgeführt werden.

Der im Destillationssumpf verbleibende Farnesol-Ester der Formel (IV) kann nach dem Fachmann an sich bekannten Standardmethoden wässrig-alkalisch verseift werden und das so zurückgewonnene Farnesol wiederverwendet werden. Alternativ kann man den gebildeten Ester der Formel (IV) nach Abtrennung des Bisabolols der Formel (I) in Gegenwart eines Alkohols R^2OH umestern, beispielsweise unter sauer oder basisch katalysierten Bedingungen, und den dabei gebildeten Ester der Formel (III) in das erfindungsgemäße Verfahren zurückführen.

Der Destillationssumpf der Verfahrenschritte b) oder ii) enthält üblicherweise etwa 70 bis 90 Gew.% Ester der Formel (IV). Er kann folgendem erfindungsgemäßen Verfahren unterworfen werden: α) der gebildete Ester der Formel (IV) wird nach Abtrennung des Bisabolols der Formel (I) in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholates mit einem Ester der Formel (VIII)

$R^3C(O)OR^4$ (VIII),

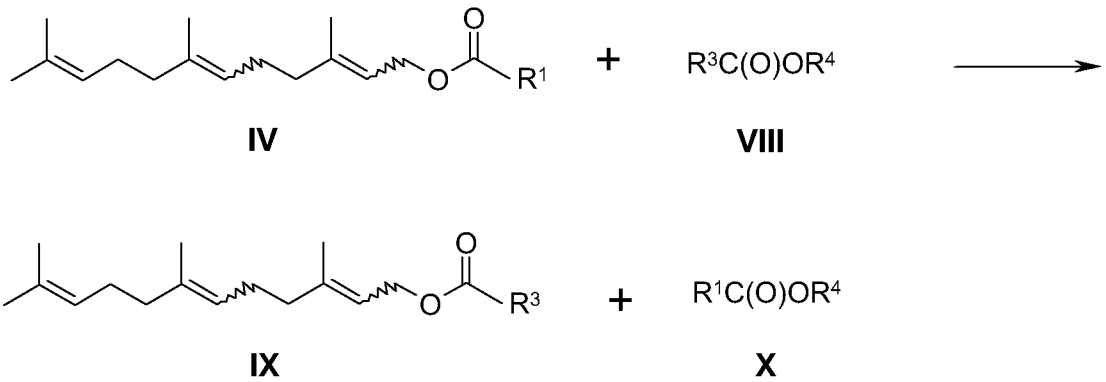
umgesetzt.

Nach der Umsetzung kann β) der Katalysator durch Zugabe einer mindestens äquimolaren Menge einer schwachen Säure neutralisiert werden. Falls erforderlich, kann γ) der Ester der Formel (IX) aufgereinigt werden.

Bevorzugt beinhaltet das Verfahren die Verfahrensschritte α,β und γ.

Die Reste können dabei so gewählt werden, dass der Ester der Formel (IX) einen niedrigeren Siedepunkt aufweist als der Ester der Formel (IV). Bevorzugt hat der Ester der Formel (IX) einen niedrigeren Siedepunkt als der Ester der Formel (IV).

Die nachfolgende Reaktionsgleichung stellt die Umsetzung schematisch dar. Neben den aufgeführten Verbindungen können im Reaktionsgemisch gegebenenfalls auch andere Verbindungen, insbesondere andere Ester vorliegen.



Als bevorzugt einzusetzende Alkoholate seien dabei die Lithium-, Natrium-, Kalium oder Calzium-Alkoholate des Methanols, Ethanols oder n-Propanols genannt. Erfindungsgemäß bevorzugte Alkoholate sind Natrium-Methanolat, Natrium-Ethanolat und Natrium-Propanolat, besonders bevorzugt Natrium-Methanolat.

Die Alkoholate werden bevorzugt in Form einer Lösung im korrespondieren Alkohol eingesetzt. Beispielsweise kann Natrium-Methanolat in Form einer 30 gew.-% Lösung in Methanol eingesetzt werden.

Unter dem Begriff katalytische Menge ist eine Menge von 0,05 bis 7 mol-%, vorzugsweise 1 bis 5 mol-% des gewählten Alkoholats, bezogen auf die Menge an eingesetz-

tem Ester der Formel (IV) zu verstehen. Das als bevorzugtes Alkoholat einzusetzende Natrium-Methanolat wird bevorzugt in Mengen von 0,05 bis 7 mol-%, besonders bevorzugt 1,5 bis 7 mol-%, bezogen auf die Menge an eingesetztem Ester der Formel (IV), eingesetzt. Aus praktischen Gründen setzt man bevorzugt Natrium-Methanolat in Form einer methanolischen Lösung ein.

Als Umesterungsreagenz werden erfindungsgemäß Ester der Formel (VIII)

$R^3C(O)OR^4$ (VIII),

eingesetzt.

Dabei gilt für R^3 die gleiche Restedefinition wie für R^1 und für R^4 gilt die gleiche Restedefinition wie für R^2, mit der Maßgabe, dass R^1 und R^3 voneinander verschieden sind. R^4 kann so gewählt werden, dass er gleich R^2 ist. Es ist aber auch möglich, R^4 so zu wählen werden, dass er nicht gleich R^2 ist.

Bevorzugt wird R^3 so gewählt, dass der entstehende Ester der Formel (IX) eine naturidentische Verbindung ist. So sind beispielsweise Ester der Formel (IX) mit R^3=CH_3, CH_2CH_3, $(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_3$, $(CH_2)_4CH_3$, $(CH_2)_5CH_3$, $(CH_2)_6CH_3$, $(CH_2)_7CH_3$, $(CH_2)_8CH_3$, als Pheromone bekannt (J.Appl.Entomol. 1996, 120, 463-466).

Unter dem Begriff Halogen sind Fluor, Chlor, Brom oder Jod, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom zu verstehen.

Erfindungsgemäß bevorzugte Ester der Formel (VIII) sind Essigsäuremethylester (Methylacetat), Essigsäureethylester (Ethylacetat), Essigsäure-n-propylester (n-Propylacetat) und Essigsäure-iso-propylester (iso-Propylacetat). Besonders bevorzugt ist Essigsäuremethylester (Methylacetat).

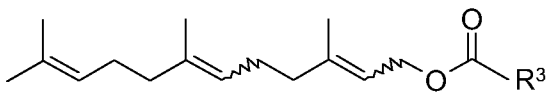
Der gewählte Ester der Formel (VIII) wird bevorzugt in mindestens äquimolarer Menge, normalerweise in einer Menge von 1 bis 30, bevorzugt 5 bis 20, besonders bevorzugt 10 bis 15 Äquivalenten, bezogen auf die Menge des im eingesetzten Gemisch enthaltenen Esters der Formel (IV) eingesetzt.

Da der gegebenenfalls überschüssige Ester der Formel (VIII) und der entstehende Ester der Formel (X) vom Ester der Formel (IX) bevorzugt abgetrennt werden, bietet es sich an, ~~einen Ester der Formel (VIII) einzusetzen und~~ die Reste so zu wählen, dass der Ester der Formel (VIII) und der Ester der Formel (X) einen niedrigeren Siedepunkt aufweisen als der Ester der Formel (IX). Der Ester der Formel (VIII) kann dabei einen Siedepunkt haben, der oberhalb oder unterhalb des Siedepunktes des Ester der Formel (X) liegt oder diesem gleich ist. Bevorzugt liegt der Siedepunkt des Esters (VIII) unterhalb des Siedepunktes des Esters (X).

Weiterhin bevorzugt liegen die Siedepunkte der Ester der Formel (VIII), der Ester der Formel (X) und die Ester der Formel (IX) genügend weit voneinander entfernt, um bei einer destillativen Aufreinigung die jeweiligen Ester rein erhalten zu können.

Werden im Rahmen dieser Anmeldung Siedepunkte von Verbindungen miteinander verglichen, so werden die Siedepunkte der Reinsubstanzen verglichen, die bei dem gleichen Druck bestimmt wurden. Dieser Druck ist normalerweise der Normaldruck, kann aber höher oder niedriger liegen; bei zersetzlichen Substanzen wird der Siedepunkt üblicherweise bei Drücken bestimmt, die niedriger sind als der Normaldruck.

Die Umsetzung gemäß Schritt α) erfolgt unter Bildung eines Farnesolesters der Formel (IX)



(IX)

und eines Esters der Formel (X)

$R^1C(O)OR^4$ (X),

wobei dem Rest R^1 die gleiche Bedeutung wie in Formel (III) zukommt und den Resten R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel (VIII) zukommt.

Als Ester der Formel (IV) werden beliebige Gemische von E/Z-Isomeren eingesetzt. Die Ester der Formel (IV) können aber auch isomerenrein eingesetzt werden.

Bevorzugt erhält man aus den vorgenannten Isomerengemischen der Formel (IV) durch die erfindungsgemäße Umsetzung Ester der Formel (IX) als Gemisch einer entsprechenden Isomerenzusammensetzung.

Die Reste werden bevorzugt so gewählt, dass der Ester der Formel (IX) einen niedrigeren Siedepunkt als der Ester der Formel (IV) aufweist.

Da der bei der Bisabolol-Destillation anfallende Sumpf neben dem Ester der Formel (IV) weitere nicht identifizierte Nebenkomponenten besitzt, ist es überraschend, dass es in sehr einfacher Wiese gelingt, daraus den Ester der Formel (IX) in guter Ausbeute und Reinheit zu gewinnen.

Als Ausgangsprodukt muss nicht notwendigerweise der Destillationssumpf der Verfahrenschritte b) oder ii) dienen. Vielmehr können generell Ester der Formel (IV) enthaltende Gemische eingesetzt werden. Werden Ester der Formel (IV) enthaltende Gemische eingesetzt, die nicht ein Destillationssumpf der Verfahrensschritte b) oder ii) sind, beinhaltet das Verfahren bevorzugt die Verfahrensschritte α,β und γ.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen und Drücken ausgeführt, dass sich das Gleichgewicht möglichst vollständig auf die Seite der Ester der Formel (IX) schiebt.

Die Reaktion kann bevorzugt bei einer Reaktionstemperatur von Umgebungstemperatur bis Rückfluß des Reaktionsgemisches durchgeführt werden; vorzugsweise arbeitet man bei leicht erhöhter Temperatur, im Bereich von etwa 40 bis 80°C, besonders bevorzugt bei etwa 50 bis 60°C. Der Fortgang der Umsetzung kann beispielsweise mittels Dünnschicht- oder Gaschromatographie verfolgt werden.

Wenn die Umsetzung beendet ist, wird der Katalysator durch Zugabe von einer mindestens äquimolaren Menge, bezogen auf die eingesetzte Katalysatormenge, einer schwachen Säure neutralisiert. Bevorzugt wird der Katalysator durch Zugabe von wenigstens dem Zweifachen der äquimolaren Menge, bezogen auf die eingesetzte Katalysatormenge, einer schwachen Säure neutralisiert.

Erfindungsgemäß weisen schwache Säuren einen pK_s-Wert von 2 oder mehr, bevorzugt von 3 oder mehr, besonders bevorzugt von 4 oder mehr auf. Der pK_s-Wert ist der negativ dekadische Logarithmus der in Wasser ermittelten Säurekonstante.

Als Säuren eignen sich vor allem organische Säuren, vorzugsweise Alkancarbonsäuren, besonders bevorzugt Essigsäure. Durch Zugabe eines leichten Überschusses an dieser Säure (bez. Katalysator) erhält man einen Puffer mit einem pH von ca. 5 (im wässrigen Auszug). Dieses „gequenchte“ Reaktionsgemisch kann ohne wässrige Aufarbeitung zur Isolierung des Wertprodukts fraktioniert destilliert werden. Dabei kann das im Überschuss eingesetzte Umesterungsreagens in reiner Form gewonnen und in den Prozeß rückgeführt werden.

Bevorzugt erfolgt die Aufreinigung im Verfahrensschritt γ) durch fraktionierte Destillation. Die fraktionierte Destillation kann als Rektifikation durchgeführt werden. Es können aber erfindungsgemäß auch andere dem Fachmann bekannte Aufreinigungsmethoden zur Anwendung kommen wie beispielsweise Lösen und (Aus-)Fällen, Adsorptionsverfahren und Chromatographieverfahren, Elektrophorese, Schmelzen, insbesondere Zonenschmelzverfahren, Ausfrieren, normales Erstarren, Kristallisieren, Sublimation, Aufwachsverfahren oder andere Transportreaktionen.
Nach einer erfindungsgemäßen Ausführungsform des Verfahrens werden im Verfahrenschritt γ)

- γ_1) der gegebenenfalls im Überschuss eingesetzte Ester der Formel (VIII);
- γ_2) der Ester der Formel (X);
- γ_3) der Ester der Formel (IX)

fraktioniert destilliert.

Die Reste des Esters der Formel (VIII), des Esters der Formel (X) und des Esters der Formel (IX) werden dabei bevorzugt so gewählt, dass sich die Siedetemperaturen der einzelnen, voneinander zu trennenden Verbindungen ausreichend voneinander unterscheiden.

In einem erfindungsgemäß zu trennenden Gemisch können beispielsweise zu Beginn der Destillation Methylester der Formel (VIII) mit $R^4=CH_3$, Benzoesäureester der Formel (X) mit R^1=Phenyl und Ester der Formel (IX) mit $R^3=CH_3$ nebeneinander vorliegen.

Bevorzugt werden die Destillationsschnitte so gewählt, dass die Verbindungen rein anfallen, d.h. bevorzugt eine Reinheit von 90 %GC oder mehr, besonders bevorzugt 95%GC oder mehr haben.

Es kann vorteilhaft sein, den Druck während der Destillation abzusenken. Dabei kann der Ausgangsdruck beispielsweise der Umgebungsdruck sein. Das Absenken des Drucks kann dabei durch die dem Fachmann bekannten Maßnahmen, beispielsweise durch Anlegen von Vakuum, erfolgen.

Druck und Temperatur werden während der Destillation so eingestellt, dass eine fraktionierte Trennung der Verbindungen erfolgen kann.

Gegebenenfalls wird die Destillation weiterhin durch Durchleiten eines inerten Strippgases, vorzugsweise Stickstoff und/oder Zusatz eines inerten Schlepplösungsmittels, beispielsweise Heptan, Toluol oder Xylol, unterstützt.

Der abdestillierte Ester der Formel (VIII) kann an geeigneter Stelle, beispielsweise im Verfahrensschritt α), in den Prozess zurückgeführt werden.

Der abdestillierte Ester der Formel (X) kann an geeigneter Stelle, beispielsweise in den Verfahrenschritten a) oder i) in den Prozess zurückgeführt werden, wenn er die dort genannten Kriterien für einen Ester der Formel (III) erfüllt. Dabei sind der zurückgeführte Ester der Formel (X) und der im Prozess eingesetzte Ester der Formel (III) nicht notwendigerweise gleich, d.h. ihre Reste R^2 bzw. R^4 können voneinander verschieden sein.
In einer bevorzugten Ausführungsform sind der Ester der Formel (X) und der Ester der Formel (III) gleich, besonders bevorzugt sind der Ester der Formel (X) und der Ester der Formel (III) beide Benzoesäuremethylester, und der Ester der Formel (X) wird als Ester der Formel (III) in den Prozess zurückgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet einen wirtschaftlich und verfahrenstechnisch besonders vorteilhaften Zugang zu reinem oder angereichertem Bisabolol ausgehend von gut zugänglichen Gemischen von Bisabolol- und Farnesol-Formiat. Dabei gelingt

es überraschenderweise in nur einem Prozessschritt die eingesetzten Formiate zu den freien Alkoholen zu spalten und Farnesol völlig selektiv in einen höhersiedenden Ester der Formel (IV) zu überführen. Dadurch kann auch die bislang noch notwendige Verseifung der einzusetzenden Formiate, die eine wässrige Aufarbeitung einschließlich Phasentrennung beinhaltet, eingespart werden. Durch verfahrenstechnisch besonders einfache Destillation kann Bisabolol aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden, wobei keine weiteren Aufarbeitungsschritte erforderlich sind. Darüber hinaus kann der im Destillationssumpf verbleibende Farnesolester durch einfache Esterverseifung wie dargestellt zu Farnesol gespalten werden oder durch Umesterung in ein Farnesolderivat überführt werden. Dieses Farnesol kann wiederum gemäß dem Stand der Technik in Bisabolol überführt werden, was den Gesamtprozess sehr ökonomisch und ressourcensparend gestaltet.

Beispiele:

Die folgenden experimentellen Beispiele erläutern das erfindungsgemäße Verfahren, ohne es in irgend einer Weise zu beschränken:

GC-Methode: Trennsäule 30m DB-WAX / Innendurchmesser 0.25 mm; Filmdicke 0,25 Mikrometer; Startemperatur 120°C; Endtemperatur 250°C; Aufheizrate 5 K/min; Detektion: FID.

Beispiel 1:

192 g eines Gemisches der rohen Formiate (V) und (VI), das 46,0 % Bisabolol-Formiat (V) und 37,6 % Farnesol-Formiat (VI) enthielt (Gehaltsbestimmung jeweils über GC-Fl.-%), wurde mit 20 g Methanol versetzt. Anschließend wurden 2,8 g einer 30 Gew.-%igen methanolischen Natrium-Methanolatlösung zugegeben; es wurde 30 min. bei Umgebungstemperatur nachgerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 80°C erhitzt, wobei gebildeter Ameisensäuremethylester über eine Destillationsbrücke abdestilliert wurde. Bei der Sumpftemperatur von 80°C wurden dann 50,1 g Benzoesäuremethylester zugegeben. Anschließend wurde über ein Gaseinleitungsrohr ein leichter Stickstoffstrom durch das Reaktionsgemisch geleitet. Nach 4 Stunden zeigte eine GC-Probe eine Zusammensetzung des Reaktionsgemisches von 40,6 % Bisabolol und 42,1 % Farnesolbenzoat (jeweils GC-Fl.-%). Freies Farnesol wurde nicht detektiert.
Durch direkte Destillation des Reaktionsgemisches im Hochvakuum (≤ 1 mbar) über eine einfache Destillationsbrücke bis 119°C Übergang gingen 105,3 g Destillat mit einem Gehalt an Bisabolol von 70,1 % (das entspricht einer Ausbeute von 94,2 % bezogen auf Bisabololformiat). Das Destillat enthielt 0,3 % Farnesol. Der Sumpfrückstand von 122,3 g wies einen Gehalt an Farnesolbenzoat von 76,2 % auf.

Beispiel 2:

Der Farnesolbenzoat-Rückstand aus Beispiel 1 (122 g; 76,2 %ig) wurde bei Raumtemperatur mit 180 g einer 10 Gew.-%igen Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol versetzt. Man erhitzte auf Rückfluss. Nach einstündigem Nachrühren unter Rückfluss gab man zur Aufarbeitung 300 ml Wasser und 100 ml Toluol zu. Die wässrige Unterphase wurde abgetrennt, und die organische Phase wurde viermal mit je 150 ml Wasser neutral gewaschen. Dann wurde die organische Phase am Rotationverdampfer bei 60°C bis 15 mbar eingeengt. Man erhielt als Eindampfrückstand 86,4 g Farnesol als E/Z-Isomerengemisch mit einer Reinheit von 72,2 %.

Beispiel 3:

192 eines Gemisches der rohen Formiate, (V) und (VI), das 46,0 % Bisabololformiat (V) und 37,6 % Farnesolformiat (VI) enthielt (nach GC-Fl.-%), wurde bei 60°C vorgelegt. Anschließend gab man 50,1 g Benzoesäuremethylester, 13 g Methanol und 2,8 g einer 30 Gew.-%igen Natrium-Methanolatlösung zu. Unter Einleiten eines leichten Stickstoffstroms mittels eines Gaseinleitungsrohrs erhöhte man die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 120°C. Nach GC-Analyse enthielt das Gemisch dann 41,94 % Bisabolol, 0,38 % Farnesol und 43,1 % Farnesolbenzoat. Durch Destillation im Vakuum ($\leq$ 1 mbar bis 134°C Übergang) wurden Bisabolol und andere leichtsiedende Nebenkomponenten abdestilliert. Als Destillat wurden 103,5 g mit einem Gehalt an Bisabolol von 69,0 % und an Farnesol von 0,87 % aufgefangen. Das entspricht einer Ausbeute an Bisabolol von 91,1 %, bezogen auf eingesetztes Bisabololformiat. Im Destillationssumpf verblieben 110 g Farnesolbenzoat mit einem Gehalt nach GC von 85,2 %.

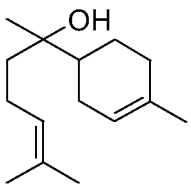
Beispiel 4:

150 g Farnesolbenzoat der Formel (IV) mit R^1=Phenyl (78,1%ig; = 0,36 mol) wurden bei Umgebungstemperatur mit 970 mg (18 mmol) Natrium-Methanolat versetzt. Man erwärmte auf +50°C und ließ 340 g (4,60 mol) Essigsäuremethylester der Formel (VIII) mit R^3= R^4=CH_3 zulaufen. Man rührte 3 h bei + 50°C nach, kühlte auf Umgebungstemperatur ab und gab 2,16 g (36 mmol) Essigsäure zu. Anschließend wurde das Gemisch destilliert. Im Vorlauf gingen bei Normaldruck bis 100 mbar 281 g überschüssiger Essigsäuremethylester mit einer Reinheit von > 99% (nach GC) über. Im Mittellauf (1mbar /41-43°C Übergangstemperatur) erhielt man 44,4 g Benzoesäuremethylester der Formel (X) mit R^1=Phenyl und R^4= CH_3 mit einer Reinheit von 99,0%. Die Hauptfraktion des Wertprodukts Farnesol-Acetat der Formel (IX) mit R^3=CH_3 destillierte bei 0,5-1 mbar und einer Übergangstemperatur von 112-119°C.

Man erhielt 71,3 g Farnesol-Acetat (dies entspricht einer Ausbeute von 75 % d.Th.) mit einer Reinheit von 96,7% (nach GC).

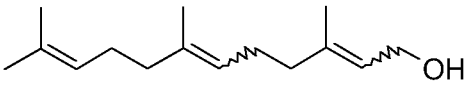
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol der Formel (I)



(I)

durch Behandlung von Bisabolol der Formel (I) und Farnesol der Formel (II)



(II)

enthaltenden Gemischen, umfassend die Schritte

a) Umsetzung des Gemisches mit einer, bezogen auf die Menge an eingesetztem Farnesol der Formel (II), mindestens äquimolaren Menge eines Esters der Formel (III)

$R^1C(O)OR^2$ (III),

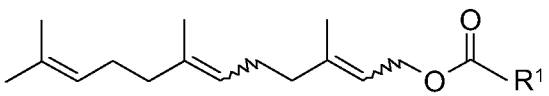
wobei

R^1 einen geradkettigen, verzweigten oder ganz oder teilweise cyclischen, gesättigten oder ganz oder teilweise ungesättigten und/oder aromatischen und gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen und

R^2 einen C_1- bis C_6-Alkylrest

bedeuten,

in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- und/oder Erdalkalialkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, unter selektiver Bildung eines Farnesolesters der Formel (IV)

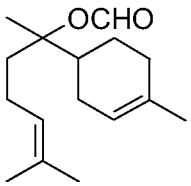


(IV)

und eines Alkohols der Formel R^2OH und unter destillativer Abtrennung des gebildeten Alkohols der Formel R^2OH sowie des gegebenenfalls im Überschuss eingesetzten Esters der Formel (III) und

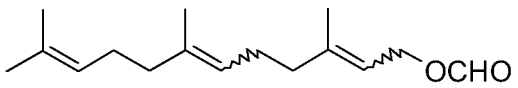
b) destillative Abtrennung des eingesetzten Bisabolols von dem in Schritt a) gebildeten Ester der Formel (IV).

2. Verfahren nach Anspruch 1, ausgehend von Bisabolol-Formiat der Formel (V)



(V)

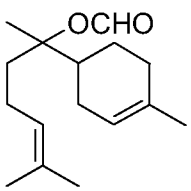
und Farnesol-Formiat der Formel (VI)



(VI)

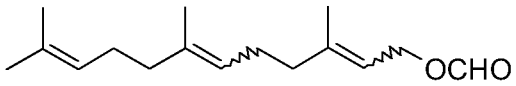
enthaltenden Gemischen, zusätzlich umfassend die Umsetzung des die Formiate der Formeln (V) und (VI) enthaltenden Gemischs mit einer bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Formiate mindestens äquimolaren Menge eines C_1- bis C_6-Alkanols in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen unter Bildung der Verbindungen der Formel (I) und (II) und eines Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters und destillativer Entfernung des gebildeten Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters sowie des gegebenenfalls im Überschuss eingesetzten C_1- bis C_6-Alkanols unter Erhalt eines Bisabolol der Formel (I) und Farnesol der Formel (II) enthaltenden Gemisches.

3. Verfahren zur Herstellung von Farnesol-freiem oder Farnesol-armem Bisabolol der Formel (I) ausgehend von Bisabolol-Formiat der Formel (V)



(V)

und Farnesol-Formiat der Formel (VI)



(VI)

enthaltenden Gemischen, umfassend die Schritte:

i) Umsetzung eines die Formiate der Formeln (V) und (VI) enthaltenden Gemischs mit einer bezogen auf die Menge des eingesetzten Formiats der Formel (V) mindestens äquimolaren Menge eines C_1- bis C_6-Alkanols und mit einer auf die Menge an eingesetztem Formiat der Formel (VI) mindestens äquimolaren Menge eines Esters der Formel (III), wobei die Reste R^1 und R^2 die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, unter Bildung von Bisabolol der Formel (I), eines Esters der Formel (IV) sowie eines Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters und unter destillativer Abtrennung des gegebenenfalls im Überschuss eingesetzten C_1- bis C_6-Alkanols sowie des gebildeten Ameisensäure-C_1- bis C_6-alkylesters und

ii) destillativer Abtrennung des in Schritt i) gebildeten Bisabolols der Formel (I) vom Ester der Formel (IV).

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Ester der Formel (III) einsetzt, der einen höheren Siedepunkt als der korrespondierende Alkohol R^2OH bzw. das eingesetzte C_1- bis C_6-Alkanol aufweist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ester der Formel (III) einen gegebenenfalls substituierten Benzoesäureester einsetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ester der Formel (III) Benzoesäuremethylester einsetzt.

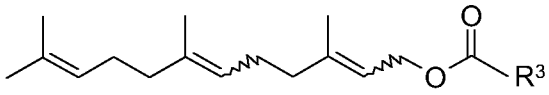
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkali- oder Erdalkalialkoholat Natrium-Methanolat einsetzt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als C_1- bis C_6-Alkanol Methanol einsetzt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel (IV) nach Abtrennung des Bisabolols der Formel (I) unter sauren oder basischen Bedingungen zum Farnesol der Formel (II) verseift.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel (IV) nach Abtrennung des Bisabolols der Formel (I) in Gegenwart eines Alkohols R^2OH umestert und den dabei gebildeten Ester der Formel (III) in das erfindungsgemäße Verfahren zurückführt.

11. Verfahren zur Herstellung von Farnesolestern der Formel (IX)



(IX)
,

dadurch gekennzeichnet, dass man

α) Ester der Formel (IV) enthaltende Gemische in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholates mit einem Ester der Formel (VIII)

$R^3C(O)OR^4$ (VIII),

wobei für R^3 die gleiche Restedefinition wie für R^1 und für R^4 die gleiche Restedefinition wie für R^2 in Anspruch 1 gilt, mit der Maßgabe, dass R^1 und R^3 voneinander verschieden sind,

umsetzt,

β) das Alkali- oder Erdalkalialkoholat durch Zugabe einer mindestens äquimolaren Menge einer schwachen Säure neutralisiert und

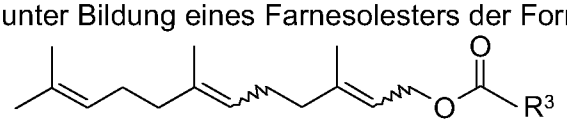
γ) den Ester der Formel (IX) aufreinigt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10 umfassend einen nachfolgenden Verfahrensschritt, bei dem der gebildeten Ester der Formel (IV) nach Abtrennung des Bisabolols der Formel (I) in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkali- oder Erdalkalialkoholates mit einem Ester der Formel (VIII)

$R^3C(O)OR^4$ (VIII),

wobei für R^3 die gleiche Restedefinition wie für R^1 und für R^4 die gleiche Restedefinition wie für R^2 in Anspruch 1 gilt, mit der Maßgabe, dass R^1 und R^3 voneinander verschieden sind,

unter Bildung eines Farnesolesters der Formel (IX)



(IX)

umgesetzt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man nach der Umsetzung

β) das Alkali- oder Erdalkalialkoholat durch Zugabe einer mindestens äquimolaren Menge einer schwachen Säure neutralisiert und

γ) den Ester der Formel (IX) aufreinigt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ester der Formel (VIII) Methylacetat einsetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/050297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C403/08 C07C67/02 C07C69/007

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RUZICKA L ET AL: "HOEHERE TERPENVERBINDUNGEN XXIV RINGBILDUNGEN BEI SESQUITERPENEN. TOTALSYNTHESE DES BISABOLENS UND EINES HEXAHYDRO-CADALINS" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 8, 1925, pages 259-274, XP009026973 ISSN: 0018-019X page 263, line 1 - line 12 page 269, paragraph 2 - page 270, last paragraph	1,2, 4-10, 12-14
A	DE 102 46 038 B3 (SYMRISE GMBH & CO KG [DE]) 15 April 2004 (2004-04-15) cited in the application page 4, left-hand column, line 40 - right-hand column, line 3; claims; examples	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 May 2007	11/06/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seufert, Gudrun

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/050297

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUTSCHE C D ET AL: "Acid-catalyzed cyclization of farnesol and nerolidol" TETRAHEDRON, vol. 24, no. 2, 1967, pages 859-876, XP002418881 ISSN: 0040-4020 cited in the application table 1	1-14
X	"RÖMPP CHEMIE LEXIKON, 10. Ausgabe" 1999, J. FALBE M. REGITZ , STUTTGART (DE) , XP002433375 Seite 4742, "Umesterung"	11
A	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002433377 Database accession no. BRN 8929841 abstract & HU, TAO, COREY E. J.: ORG. LETT., vol. 3, no. 22, 2001, pages 3547-3548,	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/050297

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10246038 B3	15-04-2004	AU 2003287957 A1	04-05-2004
		WO 2004033401 A1	22-04-2004
		EP 1549596 A1	06-07-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/050297

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07C403/08 C07C67/02 C07C69/007

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	RUZICKA L ET AL: "HOEHERE TERPENVERBINDUNGEN XXIV RINGBILDUNGEN BEI SESQUITERPENEN. TOTALSYNTHESE DES BISABOLENS UND EINES HEXAHYDRO-CADALINS" HELVETICA CHIMICA ACTA, Bd. 8, 1925, Seiten 259-274, XP009026973 ISSN: 0018-019X Seite 263, Zeile 1 - Zeile 12 Seite 269, Absatz 2 - Seite 270, letzter Absatz	1,2, 4-10, 12-14
A	DE 102 46 038 B3 (SYMRISE GMBH & CO KG [DE]) 15. April 2004 (2004-04-15) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, linke Spalte, Zeile 40 - rechte Spalte, Zeile 3; Ansprüche; Beispiele	1-14

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Mai 2007	11/06/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seufert, Gudrun

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/050297

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GUTSCHE C D ET AL: "Acid-catalyzed cyclization of farnesol and nerolidol" TETRAHEDRON, Bd. 24, Nr. 2, 1967, Seiten 859-876, XP002418881 ISSN: 0040-4020 in der Anmeldung erwähnt Tabelle 1	1-14
X	"RÖMPP CHEMIE LEXIKON, 10. Ausgabe" 1999, J. FALBE M. REGITZ , STUTTGART (DE) , XP002433375 Seite 4742, "Umesterung"	11
A	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002433377 Database accession no. BRN 8929841 Zusammenfassung & HU, TAO, COREY E. J.: ORG. LETT., Bd. 3, Nr. 22, 2001, Seiten 3547-3548,	11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/050297

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10246038 B3	15-04-2004	AU 2003287957 A1	04-05-2004
		WO 2004033401 A1	22-04-2004
		EP 1549596 A1	06-07-2005