



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 469**

51 Int. Cl.:
C07D 317/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04817395 .9**

96 Fecha de presentación : **28.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1720851**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de heliotropina y sus derivados.**

30 Prioridad: **30.10.2003 IT MI03A0210**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2009

73 Titular/es: **Endura S.p.A.**
Viale Pietramellara 5
I-40121 Bologna, IT

72 Inventor/es: **Borzatta, Valerio;**
Capparella, Elisa;
Gobbi, Carlotta y
Poluzzi, Elisa

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 323 469 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de heliotropina y sus derivados.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la síntesis de derivados de aldehído de benzodioxoles o dihidrobencenos.

10 **Técnica anterior**

El 3,4-metilendioxi-benzaldehído (también conocido como heliotropina o piperonal) es un compuesto contenido en aceites etéricos de plantas tropicales y subtropicales. Se usa principalmente en la industria de las fragancias y para la producción de perfumes.

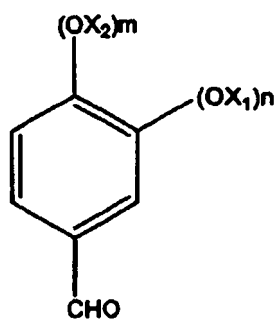
15 Son conocidas muchas rutas de síntesis de heliotropina. Algunas de las rutas de síntesis parten de 1,2-metilendioxi-benceno. Por ejemplo, es conocido tratar este compuesto con HCl gaseoso, $ZnCl_2$ y formaldehído en benceno, formando cloruro de piperonilo; se hace entonces reaccionar el cloruro de piperonilo con una hexamina en alcohol (reacción de Sommelet) y después se hidroliza, obteniendo así heliotropina. Es también conocida la reacción de 1,2-metilendioxi-benceno con formaldehído, HCl y ácido m-nitrobencenosulfónico y un catalizador de aluminio para obtener heliotropina. Otros autores (documento GB 1.591.268) proponen un procedimiento de transformilación (reacción de Vilsmeier-Haack), en el que el 1,2-metilendioxi-benceno, tratado con *N*-alquilformanilida y oxiclóruo de fósforo, se convierte en heliotropina. Ninguno de estos procedimientos es enteramente satisfactorio porque son considerablemente no específicos y/o requieren pasos de purificación intermedios o dan rendimientos insuficientes.

25 En otros procedimientos, se trata 1,2-metilendioxi-benceno con ácido glioxílico y base; se convierte el ácido 3,4-metilendioxi-mandélico así obtenido en heliotropina mediante descarboxilación oxidativa, conseguida con HNO_3 y HCl (documento US 5.095.128) o con ácido fosfórico (documento DE 2.754.490).

30 Actualmente, hay una falta de procedimientos de producción a partir de 1,2-metilendioxi-benceno o sus derivados que tengan alta especificidad, rendimientos excelentes y eviten la necesidad de purificaciones intermedias. La presente invención es una respuesta a esta necesidad.

35 **Resumen**

La presente invención proporciona un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (IV)



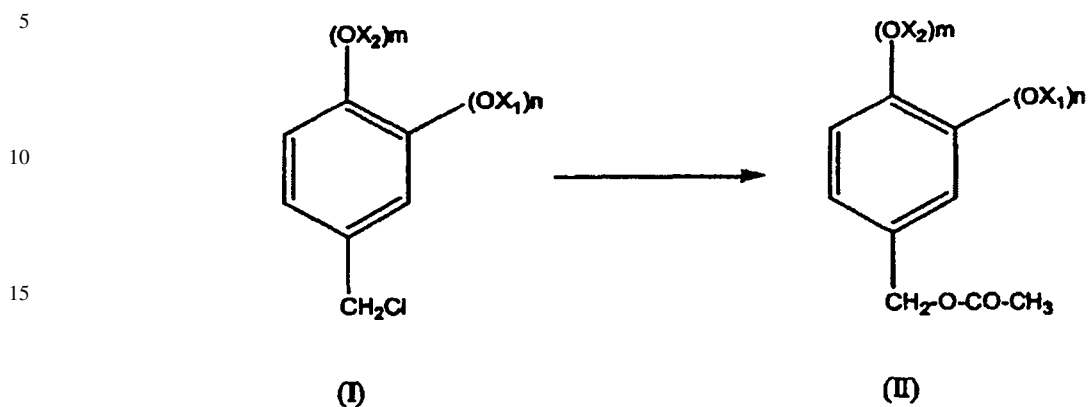
(IV)

55 en la que X_1 y X_2 , iguales o diferentes, son alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, n y m son 0, 1 ó 2, con la condición de que n y m no sean simultáneamente 0; o $(OX_1)_n$ y $(OX_2)_m$ tomados conjuntamente forman un grupo -O-T-O- en el que T se elige de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, comprendiendo dicho procedimiento los siguientes pasos:

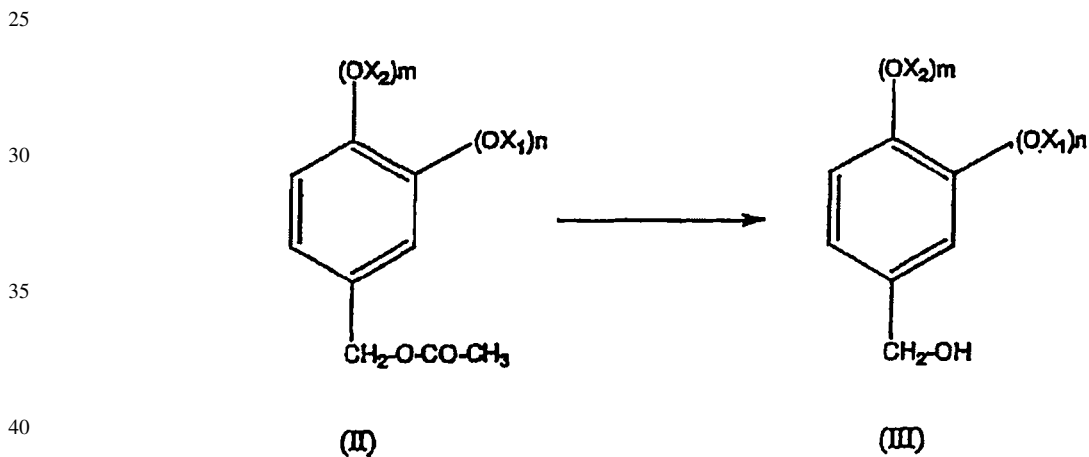
65

ES 2 323 469 T3

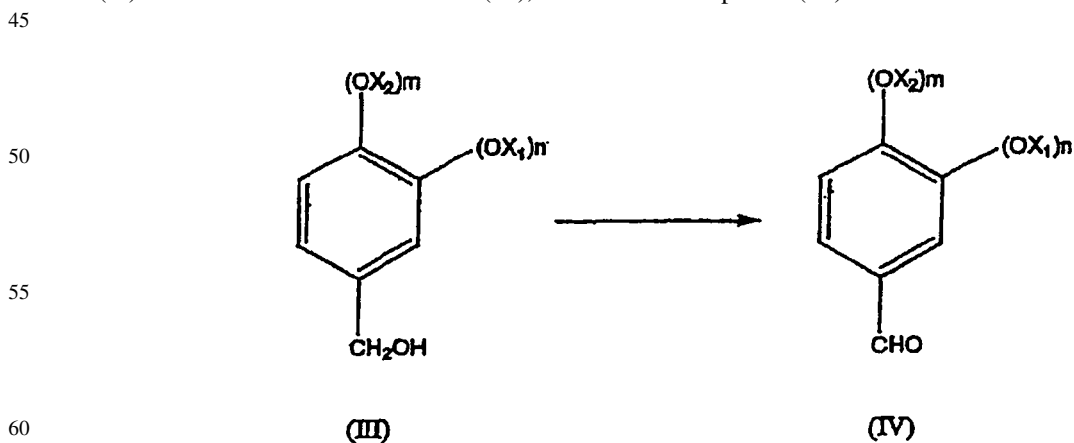
(i) tratar un derivado de clorometilo de fórmula (I) con un acetato alcalino, formando un derivado de acetilo de fórmula (II), en el que en las fórmulas (I) y (II), X_1 , X_2 , m y n tienen los significados anteriormente citados;



(ii) hidrolizar el compuesto (II) formando el alcohol (III), en el que X_1 , X_2 , m y n tienen los significados anteriormente citados;



(iii) oxidación catalítica del alcohol (III), formando el compuesto (IV) final



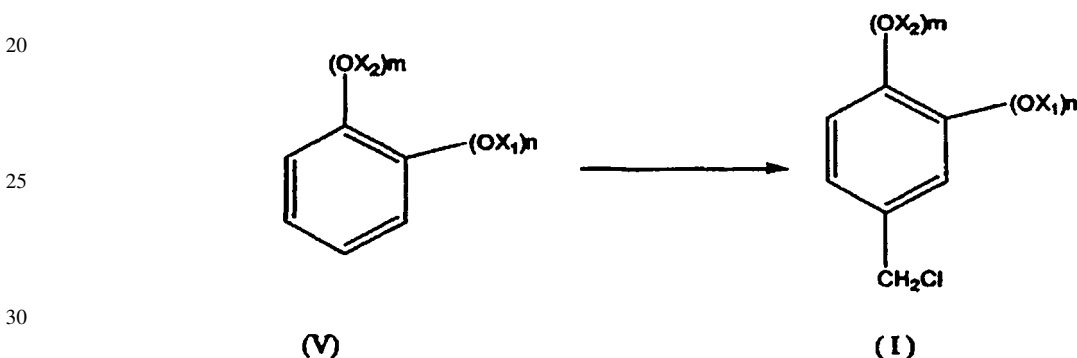
65 en el que el procedimiento (iii) se realiza tratando en la fase líquida el producto del paso (ii) con aire u oxígeno y un hidróxido alcalino usado a una relación de equivalentes de hidróxido/alcohol (III) de entre 1 y 2, en presencia de un catalizador de oxidación adecuado.

Descripción detallada de la invención

En todas las fórmulas dadas en la presente solicitud, X_1 y X_2 , iguales o diferentes, son alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, n y m son 0, 1 ó 2, con la condición de que n y m no sean simultáneamente 0; o $(OX_1)_n$ y $(OX_2)_m$ tomados conjuntamente forman un grupo $-O-T-O$ en el que T se elige de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$. Preferiblemente, los sustituyentes X_1 y X_2 se eligen de alquilo C_1-C_4 o, tomados conjuntamente, corresponden al grupo $-O-CH_2-O-$; en este último caso, la estructura del producto final (IV) corresponde a heliotropina; este compuesto es la sustancia preferida, sintetizable con el procedimiento de la presente invención.

El derivado de clorometilo de fórmula (I), el producto de partida del presente procedimiento, está comercialmente disponible o puede sintetizarse fácilmente mediante procedimientos conocidos.

Un procedimiento preferido para sintetizar el compuesto (I) consiste en clorometilar un compuesto de fórmula (V), en la que X_1 , X_2 , n y m tienen el significado dado anteriormente; la clorometilación se lleva a cabo con formaldehído o paraformaldehído acuoso y ácido clorhídrico en ausencia o presencia de un disolvente orgánico inerte; se prefiere este último procedimiento porque da lugar a un producto (I) con menos impurezas.



El ácido clorhídrico usado puede ser gaseoso o estar en disolución acuosa; se prefiere ácido clorhídrico en forma de una disolución acuosa al 36-37%. Se elige el disolvente orgánico de un disolvente aromático, alicíclico o clorado; se prefieren tolueno, ciclohexano y cloruro de metileno. Se prefieren particularmente tolueno y cloruro de metileno. Los volúmenes de disolvente respecto a sustrato (V) están entre 1:1 y 1:5 (v/v), se prefiere particularmente una relación de 1:2 (v/v).

El ácido clorhídrico en disolución se usa en cantidades de entre 1 y 10 equivalentes respecto al sustrato, y más preferiblemente de 2 a 4 equivalentes, obteniéndose los mejores resultados con 3 equivalentes.

Se usa el paraformaldehído en cantidades de entre 0,5 y 0,2 equivalentes respecto al sustrato (V), y más preferiblemente de 0,95 a 1,25 equivalentes.

La temperatura de reacción varía entre 10 y $80^\circ C$, más preferiblemente entre 15 y $50^\circ C$, obteniéndose los mejores resultados entre 20 y $25^\circ C$.

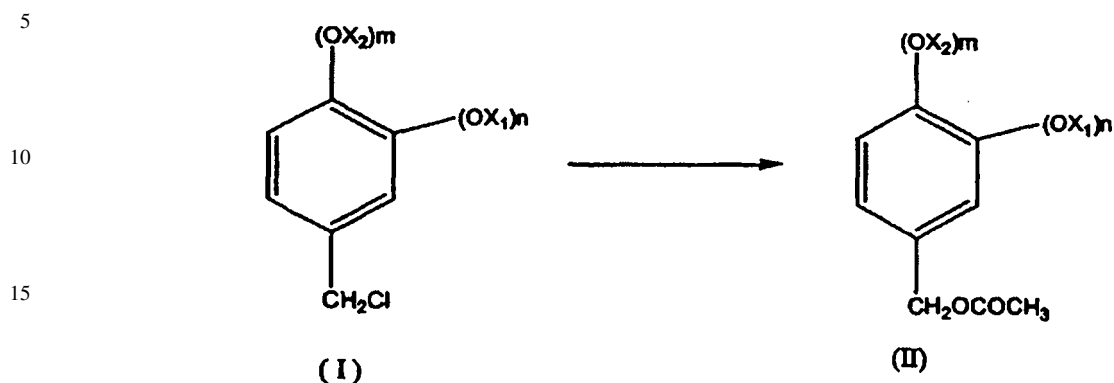
Los tiempos de reacción varían generalmente de 30 minutos a 24 horas. Considerando que la selectividad de la reacción se reduce con el tiempo a expensas de la conversión de sustrato, es conveniente un tiempo de reacción de entre 4 y 5 horas.

Al final de la reacción, se separa la fase orgánica de la fase acuosa. La fase acuosa, que contiene esencialmente ácido a una concentración baja y formaldehído, puede reutilizarse en el siguiente ciclo después de resaturar con ácido clorhídrico gaseoso. La fase orgánica, que contiene el producto clorometilado (I), es utilizable directamente como producto bruto en la reacción de síntesis de aldehído posterior.

Es una característica distintiva del presente procedimiento la síntesis del derivado de alcohol (III) a partir del derivado de clorometilo (I) y pasando por el intermedio éster (II); esta ruta de síntesis es una alternativa adecuada a hidrolizar directamente el derivado de clorometilo con NaOH. A este respecto, en ensayos realizados anteriormente, en los que el producto (I) se hidrolizaba directamente con NaOH, se obtuvieron rendimientos con el alcohol (III) que no eran nunca mayores de 80%; además el paso de oxidación posterior probó ser difícil debido a la presencia de subproductos capaces de inactivar el catalizador.

ES 2 323 469 T3

En el primer paso (i) del procedimiento de la presente invención, ocurre la formación del intermedio éster (II) mediante condensación del derivado de clorometilo (I) con un acetato alcalino, como en el siguiente esquema:

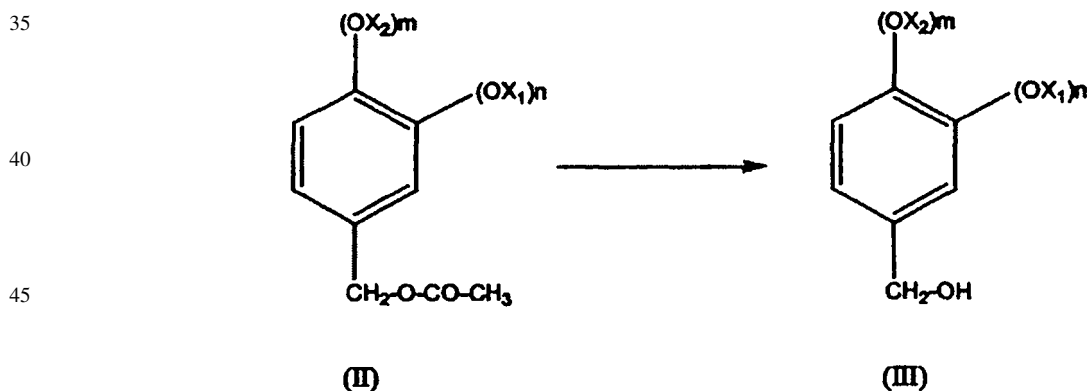


20 La reacción puede realizarse directamente en un sistema bifásico dispensando la disolución orgánica del derivado (I) en una disolución acuosa que contiene un acetato alcalino, preferiblemente acetato de sodio. El volumen de agua usado no debe ser menor de 50% de la fase orgánica.

25 Las relaciones molares de acetato a derivado de clorometilo (I) pueden ser de 1:1 a 3:1, pero preferiblemente de 1,3:1 a 1,6:1, y más preferiblemente de 1,4:1.

La temperatura de reacción puede variar entre 40 y 85°C, más preferiblemente entre 70 y 80°C.

30 El segundo paso (ii) del procedimiento de la invención consiste en hidrolizar el compuesto (II) formando el alcohol (III),



50 La reacción puede realizarse directamente de forma ventajosa en el sistema bifásico derivado del paso (i), sin necesidad de purificación. Se consigue la reacción añadiendo hidróxido de sodio acuoso y un catalizador de transferencia de fase del grupo de sales de amonio, por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio hidratado, Aliquat 336 o bromuro de tetrabutilamonio, al producto del paso (i).

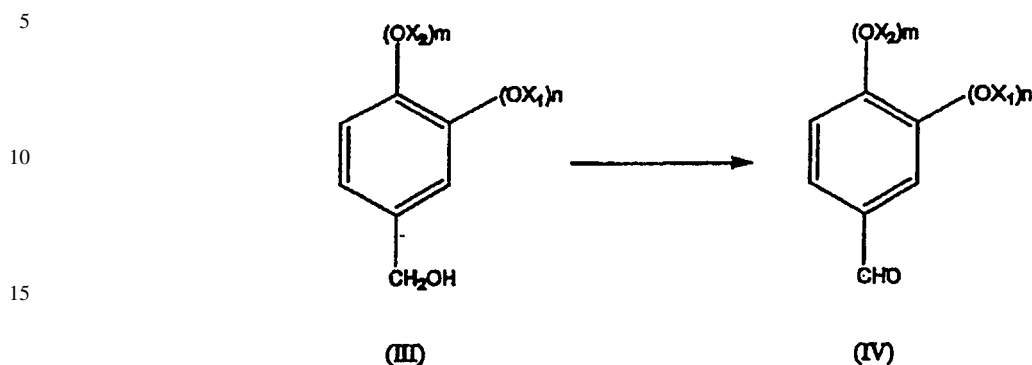
La relación molar de NaOH a derivado de clorometilo (i) está entre 3:1 y 1:1, preferiblemente 1,5:1.

60 La relación molar de catalizador de transferencia de fase a NaOH está entre 1:100 y 1:400, y preferiblemente 1:300.

Se realiza la reacción a entre 60 y 85°C, preferiblemente a 80°C; se completa la conversión del éster (II) después de aproximadamente 2 horas, y el rendimiento del alcohol (III) está entre 90 y 96% respecto al derivado de clorometilo.

65

El tercer paso (iii) del procedimiento de la invención consiste en oxidar el compuesto de fórmula (III), dando el compuesto final de fórmula (IV).



20 Esta reacción puede realizarse también favorablemente con el producto bruto de la reacción precedente, sin necesidad de purificación intermedia.

25 La oxidación del alcohol (III) tiene lugar en la mezcla orgánica bruta; la relación en peso de agua a disolvente orgánico está preferiblemente entre 0,5:1 y 2:1, prefiriéndose 1:1. La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de oxidación adecuado, aire u oxígeno y un hidróxido alcalino. Se prefiere particularmente aire. Los catalizadores de oxidación son una familia de compuestos conocidos que comprenden Ru, Pd, Pt, Au solos o dopados con metales adecuados tales como Bi, posiblemente soportados sobre carbono o aluminio; son otros ejemplos de catalizadores Ni Raney y Ni Raney heterogeneizado en hidrotalcita.

30 La oxidación ocurre en la fase líquida usando aire como oxidante. Los catalizadores preferidos son aquellos basados en Ru y Pt soportados sobre carbono en cantidades variables entre 1 y 10% (p/p). El porcentaje en peso del catalizador con respecto al alcohol (III), considerado como 50% en peso de catalizador húmedo soportado sobre carbono, varía de 1 a 15%, preferiblemente entre 7 y 14%. Se mostró que la mezcla de tolueno/agua era el mejor disolvente en términos de velocidad de reacción y además se encontró que el entorno de reacción era de importancia fundamental; a este respecto, la velocidad de reacción aumenta a medida que aumenta el pH, sin influir en la selectividad del aldehído. La cantidad de base, preferiblemente hidróxido de sodio, respecto al alcohol (III) está entre 1 y 2 equivalentes, más preferiblemente 1 equivalente.

40 La temperatura de reacción está entre 20 y 85°C, preferiblemente entre 40 y 80°C. El aire alimentado puede usarse como tal o diluirse con nitrógeno; en cualquier caso, los moles de oxígeno alimentado como aire o como oxígeno puro, respecto al sustrato (III) a oxidar, están entre 3:1 y 6:1.

45 Se purifica el producto bruto resultante con las técnicas habituales para aislar el producto (IV) en estado puro.

Los ejemplos no limitantes siguientes sirven para ilustrar la presente invención.

Parte experimental

50 Síntesis de 5-carboxaldehidobenzo[1.3]dioxol

(a) Síntesis de clorometilbenzodioxol

55 Se introduce lo siguiente en un matraz de 2 l:

82,9 g de p-CH₂O (al 96%) (2,6 mol)

300 g de 1,3-benzodioxol (al 99,4%) (2,4 mol)

60 540 ml de tolueno

784 g de HCl (al 37%) (7,9 mol).

65 Se deja reaccionar la mezcla durante 4 horas bajo un espacio de cabeza de N₂, manteniendo la temperatura a 20-25°C con un baño de hielo.

ES 2 323 469 T3

Después de separar las fases, se obtiene un producto bruto de 818,0 g con la siguiente composición:

1,3-benzodioxol 15,6% p/p (127,6 g) (1,05 mol)

5 5-clorometil-1,3-benzodioxol 25,94% p/p (212,19 g) (1,24 mol)

conversión de 1,3-benzodioxol: 57,2%

selectividad de 5-clorometil-1,3-benzodioxol: 89,0%

10

rendimiento de 5-clorometil-1,3-benzodioxol: 50,9%.

(b) *Síntesis de acetato de piperonilo a partir de 5-clorometil-1,3-benzodioxol*

15

Se introducen 144,2 g de CH_3COONa (99%) (1,7 mol) y 365 ml de H_2O en un matraz de 2 l.

Se dispone el matraz con agitación y se lleva la temperatura de la mezcla a 80-85°C bajo un espacio de cabeza de N_2 .

20

Se alimenta gota a gota el producto bruto anteriormente preparado de la síntesis de 5-clorometil-1,3-benzodioxol a la mezcla durante 2 horas.

Se deja reaccionar la mezcla durante otras 2 horas después de la adición gota a gota.

25

(c) *Síntesis de alcohol piperonílico mediante hidrólisis de acetato de piperonilo*

30

Se añaden 1,92 g de cloruro de tetrabutilamonio hidratado (al 98%) (0,00677 mol) y 76,9 g de NaOH (al 97%) (1,9 mol) al producto de síntesis de acetato de piperonilo bruto de la síntesis anterior a temperatura ambiente.

Mientras se añade el NaOH, la temperatura aumenta a 45-50°C.

Se lleva la temperatura a 80-85°C con agitación y bajo flujo de N_2 .

35

Se deja reaccionar la mezcla durante 2 horas en estas condiciones. Después de enfriar, se filtra la mezcla. Se separan las fases y se obtiene un producto bruto de 777,9 g de peso con la siguiente composición:

alcohol piperonílico 23,74% p/p (184,67 g) (1,2 mol)

40

1,3-benzodioxol 16,12% p/p (125,4 g) (1,03 mol)

conversión de 5-clorometil-1,3-benzodioxol: 100%

45

rendimiento de alcohol piperonílico respecto a 5-clorometil-1,3-benzodioxol: 97,6%.

(d) *Oxidación de la mezcla de alcohol piperonílico/1,3-benzodioxol*

50

Se introduce el producto de síntesis de alcohol piperonílico anteriormente obtenido en un matraz de 1 l.

Se añaden 50,1 g de lentejas de NaOH (al 97%) (1,21 mol) disueltas en 750 ml de H_2O y 24 g de catalizador de Pt/C al 5% humedecido al 53,6%.

55

Se lleva la temperatura a 80-85°C bajo flujo de N_2 , después de lo cual se suministra un flujo de aire a aproximadamente 540 ml/min medido al dejar el entorno de reacción.

La conversión de alcohol es esencialmente completa después de 10 horas de tiempo de reacción.

60

Se detiene el flujo de aire y se lleva la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo flujo de N_2 . Se elimina el catalizador por filtrado y se separan entonces las fases.

Se obtiene un producto bruto de 1.035,45 g de peso compuesto por lo siguiente:

65

alcohol piperonílico 0,08% p/p (0,828 g)

heliotropina 14,48% p/p (150 g)

ES 2 323 469 T3

1,3-benzodioxol 11,9% p/p (123,22 g)

conversión de alcohol piperonílico = 99,6%

5 rendimiento de heliotropina = 82,3%.

(e) Purificación del producto bruto y cristalización de heliotropina

10 Se destila el producto de reacción bruto separando en primer lugar el 1,3-benzodioxol no reaccionado a 40°C/0,15 kPa (121,8 g) y después la heliotropina o 5-carboxaldehído-1,3-benzodioxol a 91°C/0,15 kPa, obteniéndose 145,5 g de heliotropina al 95,8% (% a/a).

Rendimiento de heliotropina por destilación: 92,7%

15 La heliotropina así obtenida puede cristalizarse adecuadamente usando una mezcla de isopropanol/H₂O.

Después de secar a 30°C/0,23 kPa, se obtienen 131 g de heliotropina de:

20 - concentración: 99,2% (% p/p)

- concentración: 99,95% (% a/a)

Rendimiento de cristalización 89,3%.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

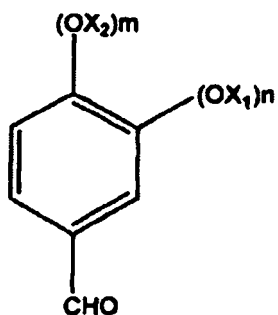
1. Procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (IV)

5

10

15

20



(IV)

25

en la que X_1 y X_2 , iguales o diferentes, son alquilos C_1 - C_8 lineales o ramificados, n y m son 0, 1 ó 2, con la condición de que n y m no sean simultáneamente 0; o $(OX_1)_n$ y $(OX_2)_m$ tomados conjuntamente forman un grupo -O-T-O- en el que T se elige de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, comprendiendo dicho procedimiento los siguientes pasos:

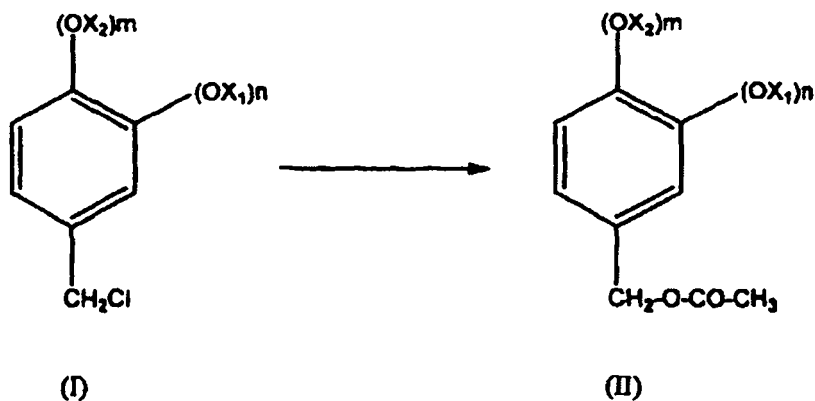
30

(i) tratar un derivado de clorometilo de fórmula (I) con un acetato alcalino, formando un derivado de acetilo de fórmula (II), en el que X_1 , X_2 , m y n tienen los significados anteriormente citados;

35

40

45



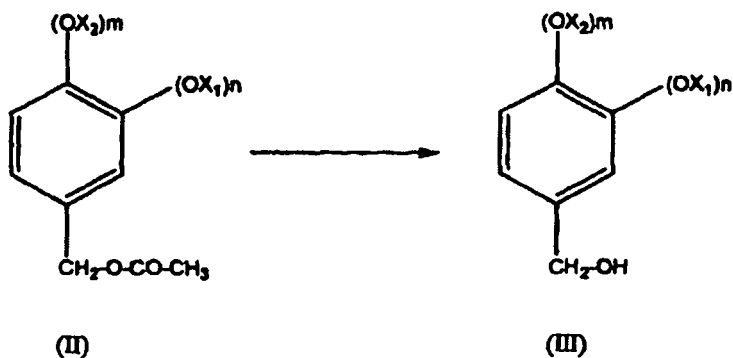
50

(ii) hidrolizar el compuesto (II) para formar el alcohol (III), en el que X_1 , X_2 , m y n tienen los significados anteriormente mencionados;

55

60

65



ES 2 323 469 T3

(iii) oxidación catalítica del alcohol (III) para formar el compuesto (IV) final

5 en el que el procedimiento (iii) se realiza tratando en la fase líquida el producto del paso (ii) con aire u oxígeno y un hidróxido alcalino usado a una relación de equivalentes de hidróxido/alcohol (III) de entre 1 y 2, en presencia de un catalizador de oxidación adecuado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X_1 y X_2 se eligen de alquilo C_1 - C_4 o tomados conjuntamente corresponden al grupo $-O-CH_2-O-$.

10 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1-2, en el que el paso (i) se realiza añadiendo una disolución orgánica del derivado (I) a una disolución acuosa que contiene un acetato alcalino de tal modo que, en la mezcla resultante, el volumen de agua constituya al menos un 50% de la fase orgánica.

15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que las relaciones molares de acetato alcalino a derivado de clorometilo (I) están entre 1:1 y 3:1 y la temperatura de reacción está entre 40 y 85°C.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que las relaciones molares de acetato alcalino a derivado de clorometilo (I) están entre 1,3:1 y 1,6:1 y la temperatura de reacción está entre 70 y 80°C.

20 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1-5, en el que el paso (ii) se realiza añadiendo NaOH acuoso y un catalizador de transferencia de fase del grupo de sales de amonio al producto del paso (i).

25 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la relación molar de NaOH a derivado de clorometilo (I) está entre 3:1 y 1:1 y la del catalizador de transferencia de fase a NaOH está entre 1:100 y 1:400, realizándose la reacción a una temperatura entre 60 y 85°C.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 1-7, en el que el paso (iii) se realiza en una mezcla de agua:disolvente orgánico, en el que la relación de agua a disolvente orgánico presente está entre 0,5:1 y 2:1.

30 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, en el que en el paso (iii) el porcentaje en peso del catalizador, considerado como 50% en peso humedecido con respecto al alcohol (III), varía de 1 a 15%, el disolvente de reacción es una mezcla de tolueno/agua, la cantidad de base está entre 1 y 2 equivalentes respecto al alcohol (III), la temperatura de reacción está entre 20 y 85°C y los moles de oxígeno alimentado son 3-6 veces en exceso del sustrato a oxidar.

35

40

45

50

55

60

65