



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 236**

51 Int. Cl.:  
**C07C 45/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04785690 .1**

96 Fecha de presentación : **07.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1631536**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **Método para la preparación de cetonas cíclicas alfa,beta-insaturadas por deshidrogenación de alcoholes alílicos cíclicos secundarios.**

30 Prioridad: **30.05.2003 US 449859**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.04.2011**

73 Titular/es: **MILLENNIUM SPECIALTY CHEMICALS**  
**601 Crestwood Street, Building 68**  
**Jacksonville, Florida 32208, US**

72 Inventor/es: **Kolomeyer, Gennadiy, G. y**  
**Oyloe, Jacob, S.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 357 236 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

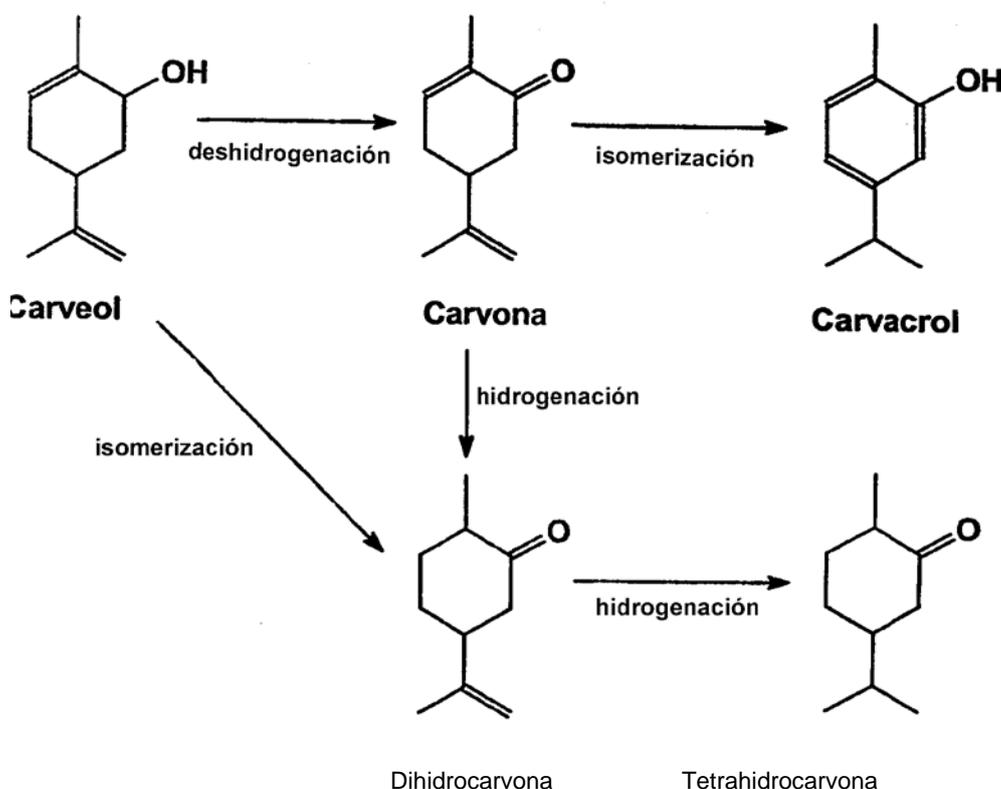
Campo de la Invención

La presente invención se refiere en general al campo de la síntesis orgánica y más en particular a un procedimiento para la fabricación de una cetona cíclica alfa, beta-insaturada, que comprende la deshidrogenación de un alcohol alílico secundario en presencia de al menos un carboxilato de metal.

Fundamento de la Invención

Se sabe que muchos alcoholes se pueden deshidrogenar catalíticamente a los correspondientes compuestos carbonílicos (para información general véase Hydlicky Milos, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, American Chemical Society, Washington, DC, 1.990, pág. 132 y Smith M. B. y March J. Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 2.001, págs. 1.515-1.516). Normalmente, la deshidrogenación de alcoholes permite la preparación de los compuestos carbonílicos objetivo con altos rendimientos y producciones. Con ese fin, se han usado típicamente catalizadores a base de cobre, níquel y paladio para realizar la deshidrogenación de alcoholes.

Se realizó un intento de producir cetonas cíclicas alfa, beta-insaturadas, tales como carvona, por deshidrogenación catalítica de un alcohol cíclico alílico secundario correspondiente, tal como carveol, en 1.927 (Treibs W. y Schmidt H, Ber., 1.927, 60 B, págs. 2.335-2.341). Sin embargo, este intento fracasó ya que los catalizadores tanto a base de cobre como de níquel transformaron el carveol en carvacrol y tetrahydrocarvona, pero no en carvona. Esto fue debido, en parte, a las dos potenciales reacciones secundarias que pueden acompañar a la deshidrogenación catalítica de un alcohol cíclico alílico secundario, tal como carveol. Primero, tanto el material de partida como el producto posee dobles enlaces, que pueden reaccionar con el hidrógeno que se produce como resultado de la deshidrogenación. En segundo lugar, estos dobles enlaces se isomerizan fácilmente a alta temperatura en presencia de catalizadores para proporcionar una estructura aromática. El esquema a continuación representa estas reacciones secundarias que pueden tener lugar durante, por ejemplo, la deshidrogenación de carveol.



Previamente al descubrimiento de la presente invención, la mayoría de los métodos conocidos para la preparación de cetonas cíclicas alfa, beta-insaturadas a partir de un alcohol cíclico alílico secundario correspondiente, tal como la preparación de carvona a partir de carveol, implica algún tipo de reacción de oxidación. Estos métodos se pueden dividir en dos categorías.

El primero de estos dos métodos es conocido como oxidación de Oppenauer, donde se transfiere

5 hidrógeno de carveol a un compuesto carbonílico auxiliar. La patente japonesa JP 50/58031 describe oxidación de carveol en presencia de isopropóxido de aluminio como catalizador, ciclohexanona como aceptor de hidrógeno y xileno como disolvente. El rendimiento del 88% de carvona pura fue 82%. Se obtuvo un mejor rendimiento de carvona (91%) empleando un catalizador de aluminio complejo y tres equivalentes de pivalaldehído como aceptor de hidrógeno en una disolución de cloruro de metileno (Takashi Ooi, et al, *Synthesis*, 2.002, N° 2, págs. 279-291). El nuevo catalizador de complejo de aluminio usado en este método (2,7-dimetil-1,8-bifenildioxi)bis(dialcoxialuminio) se tiene que preparar a partir de trialquilaluminio, que impone preocupaciones de seguridad a escala industrial. Desventajas comunes de todos los métodos de oxidación de tipo Oppenauer incluyen la sensibilidad catalítica a la hidrólisis, la necesidad de uso de un compuesto carbonílico auxiliar (a veces un gran exceso) y un tratamiento final largo y que requiere mucha mano de obra.

10 El segundo de estos métodos se conoce como oxidación con un reactivo. La patente japonesa JP 50/58031 ya mencionada también describe la oxidación de carveol a carvona con trióxido de cromo en ácido sulfúrico concentrado con rendimiento del 93%. Entre otros reactivos sugeridos para la oxidación de carveol a carvona están, peróxido de hidrógeno en presencia de catalizador de molibdeno (Trost, B. M. et al., *Israel Journal of Chemistry*, 1.984, Vol. 24, págs. 134-143); N-metilmorfolina-N-óxido en presencia de catalizador de rutenio (Sharpless K. B. et al., *Tetrahedron Letters*, 1.976, N° 29, págs. 2.503-2.506); hidroperóxidos en presencia de catalizadores de molibdeno y vanadio (Lempers H.E.B. et al., *J. Org. Chem.*, 1.998, Vol. 63, págs. 1.408-1.413) y catalizadores de cobre (Rothenberg G., *J. Chem. Soc, Perkin Trans.* 1.998, N° 2, págs. 2.429-2.434). En la mayoría, si no en todas, estas reacciones se usan reactivos caros o catalizadores tóxicos y se requiere un gran exceso del reactivo de oxidación, que hace una oxidación de reactivo muy poco atractiva para comercialización.

15 El doble enlace en la carvona que está conjugado con el grupo carbonilo es considerablemente activo como aceptor de hidrógeno. Esto es por qué en las condiciones de deshidrogenación usadas comúnmente la dihidrocarvona llega a ser el principal producto de deshidrogenación de carveol (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 4160786, que describe la isomerización de cicloalquenos a cicloalcanonas en presencia de catalizadores de cromo de cobre y menciona específicamente la conversión de carveol en dihidrocarvona). Los catalizadores de paladio, platino y rutenio soportados, que se usan con frecuencia en reacción de deshidrogenación, proporcionan fenoles y ciclohexanonas en la deshidrogenación de cicloalquenos (carveol) o cicloalquenonas (carvona). Se pueden encontrar ejemplos de tales transformaciones en la patente de EE.UU. 4929762 y la patente de EE.UU. 5817891.

20 En algunos casos se emplea un método denominado deshidrogenación oxidativa para producir compuestos carbonílicos alfa, beta-insaturados a partir de los correspondientes alcoholes alílicos. Los catalizadores utilizados en este procedimiento incluyen cobre metálico o plata metálica. Usando este procedimiento se convierte geraniol en citral (patente de EE.UU. 5241122) y prenol en prenal (patente de EE.UU.6013843) a la temperatura por encima de 360°C. El nombre de este procedimiento – deshidrogenación oxidativa – sugiere que esto no es una verdadera deshidrogenación, ya que requiere la presencia de oxígeno, que podría ser o un oxidante o un aceptor de hidrógeno. Sin embargo, la deshidrogenación oxidativa no se ha usado nunca con éxito para producir carvona, probablemente debido a que transcurre a la temperatura por encima de 360°C, que causa la descomposición de carveol y carvona y conduce a bajos rendimientos y deficiente calidad.

25 En otros intentos, se ha encontrado que algunas enzimas afectan a esta clase de transformación química (Hirata, T., et al., *Phytochemistry*, 2.000, vol. 55, N° 4, págs. 297-303). El método enzimático tiene en su mayor parte un interés teórico y no se puede usar para producción a gran escala de carvona.

30 En general, los catalizadores homogéneos apenas se usan en el procedimiento de deshidrogenación (Blum, J., Biger, S. *Tetrahedron Letters*, 1.970, N° 21, págs. 1.825-1.828). En particular, en presencia de esos catalizadores homogéneos que podían afectar posiblemente a la deshidrogenación de los alcoholes alílicos se observó la isomerización a compuestos carbonílicos saturados pero no deshidrogenación a los compuestos carbonílicos insaturados correspondientes (véase la revisión por van der Drift, R. C. et al., *J. Organomet. Chem.*, 2.000, N° 650, págs. 1-24). Hay algunos ejemplos de la deshidrogenación homogénea de alcoholes. Sin embargo, sólo se usaron alcoholes saturados como sustratos (Fragale, C. et al. *J. Molecular Catalysis*, 1.979, Vol. 5, págs. 65-73). Curiosamente, la mayoría de los ejemplos indicados no eran deshidrogenación, sino más bien reacciones de transferencia de hidrógeno, que implicaban aceptores de hidrógeno. Así, no hay indicios en la patente o en la bibliografía científica de que la carvona o cualquier otra cetona cíclica alfa, beta-insaturada conjugada se pueda preparar por deshidrogenación catalítica del correspondiente alcohol alílico.

35 Por otra parte, los catalizadores de deshidrogenación homogénea que se han usado son compuestos complejos de los metales de transición elegidos de los grupos seis a diez de la Tabla Periódica. Por contraste, la presente invención proporciona además un método que utiliza carboxilatos de los metales elegidos de los grupos dos y doce de la Tabla Periódica. Como se discute más adelante y de acuerdo con la presente invención, estos carboxilatos son catalizadores de deshidrogenación homogéneos eficaces que permiten la producción selectiva de cetonas cíclicas alfa, beta-insaturadas del correspondiente alcohol cíclico alílico secundario por un mecanismo de deshidrogenación verdadera.

Matsumoto M et al, Chem. Soc, CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 17, 1.981, páginas 907-908, describen la conversión de alcoholes alílicos a cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas por oxígeno molecular en presencia de un catalizador de Rutenio, a temperatura ambiente y presión atmosférica.

5 Moody, C. J. et al, Tetrahedron Letters, vol. 43, 2.002, páginas 139-141, describen la deshidrogenación oxidativa de alcoholes alílicos de cetona catalizada por carboxilatos de dirodio (II) con hidróperóxido de terc-butilo como oxidante.

Yoshinao Tamaru et al, J. Org. Chem., vol. 48, n<sup>o</sup> 8, 1.983, páginas 1.286-1.292, describen la deshidrogenación oxidativa de carveol a carvona mediante un haluro alílico como oxidante y acetato de Paladio como catalizador en presencia de trifenilfosfina.

10 Muldoon, J. et al. Organic Letters, vol. 4, n<sup>o</sup> 6, 2.002, páginas 1.043-1.045, indican la deshidrogenación oxidativa de alcoholes alílicos a temperatura ambiente y presión de 1 atm usando 2-etilhexanoato de cobre como catalizador y tetróxido de osmio activado por quinuclidina como oxidante y usando aire u oxígeno molecular para regenerar el compuesto de osmio.

15 La patente europea EP-A-0043309 desvela un procedimiento para la producción de cetonas por deshidrogenación en fase líquida de alcoholes secundarios. El procedimiento se realiza a 170-230°C en presencia de (a) un disolvente parafínico que contiene 12-20°C; (b) un catalizador de Ni Raney que contiene 0,1-10% en peso de al menos un metal adicional seleccionado de Cu, Ag, Au, Sn, Pb, Zn, Cd, In y Ge. El metal adicional está en forma de compuesto organometálico, tal como carboxilato de metal (C1-C6).

#### Sumario de la Invención

20 Entre otros aspectos, la presente invención se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que los carboxilatos de metales de los grupos dos y doce de la Tabla Periódica pueden actuar como catalizadores homogéneos selectivos para la deshidrogenación de un alcohol cíclico alílico secundario para formar una cetona cíclica alfa, beta-insaturada.

25 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una cetona cíclica alfa, beta-insaturada, que comprende la deshidrogenación de un alcohol cíclico alílico secundario en presencia de al menos un carboxilato de metal del Grupo 2 o el Grupo 12, en un entorno de reacción en condiciones eficaces para proporcionar una cetona cíclica alfa, beta-insaturada.

30 Serán evidentes ventajas y realizaciones adicionales de la invención a partir de la descripción o se pueden aprender por la práctica de la invención. Más ventajas de la invención se realizarán también y se conseguirán por medio de los elementos y combinaciones señaladas en particular en las reivindicaciones adjuntas. Así, se tiene que entender que tanto la siguiente descripción general como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas de ciertas reivindicaciones de la invención y por lo tanto no restringen la invención como se reivindica.

#### Descripción Detallada de la Invención

35 La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada y cualquier ejemplo proporcionado en la misma. También se tiene que entender que esta invención no está limitada a las realizaciones específicas y pueden variar los métodos descritos más adelante, como componentes específicos y/o las condiciones de reacción. Además, la terminología usada en la presente memoria sólo se usa con fines de descripción de realizaciones particulares de la presente invención y no se desea que sean limitantes de ningún modo.

40 También se debe observar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el" comprenden referentes plurales a menos que el contexto indique lo contrario claramente. Por ejemplo, se pretende que la referencia a un componente en singular comprenda una pluralidad de componentes.

45 Los intervalos pueden expresarse en la presente memoria como desde "alrededor de" o "aproximadamente" un valor particular y/o a "alrededor de" o "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización comprende desde el valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por uso del antecedente "aproximadamente," se entenderá que el valor particular forma otra realización.

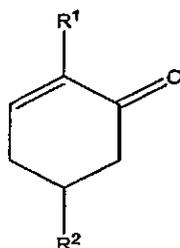
Como se usa en la presente memoria, se pretende que los metales del Grupo II y XXII incluyan los metales que pertenecen a los Grupos II y XXII de la Tabla Periódica.

50 Como se usa en la presente memoria, la terminología "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado parafínico que puede proceder de un alcano eliminando un hidrógeno de la fórmula. Ejemplos no limitantes incluyen derivados de alcano C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo e isobutilo. Con ese fin, se debería entender que un sustituyente alquilo adecuado para uso en la presente invención puede ser un sustituyente alquilo ramificado o de cadena lineal.

5 Como se usa en la presente memoria, se pretende que la terminología "alqueno" se refiera a un sustituyente procedente de la clase de hidrocarburos insaturados con uno o más dobles enlaces. Los que contienen sólo un doble enlace se refieren como alquenos o sustituyentes alqueno. Aquéllos con dos o más dobles enlaces se denominan alcadienos (alcadieno), alcatrienos (alcatrieno), etcétera. Ejemplos no limitantes incluyen etileno, propileno, butileno y similares. Con ese fin, se debería entender que un sustituyente alqueno adecuado para uso en la presente invención puede estar sustituido o no sustituido.

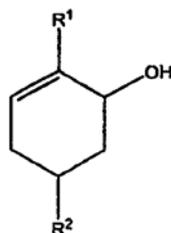
10 Como se usa en la presente memoria, la terminología "arilo" se refiere a un compuesto o sustituyente cuyas moléculas tienen la estructura de anillo característica de benceno, naftaleno, fenantreno, antraceno y similares. Es decir, un grupo arilo contiene típicamente o el anillo de 6 carbonos de benceno o los anillos de 6 carbonos condensados de otros derivados aromáticos. Por ejemplo, un grupo arilo puede ser un grupo fenilo o naftilo. Con ese fin, se debería entender que los sustituyentes arilo adecuados para uso con la presente invención pueden ser sustituidos o no sustituidos.

15 Como se usa en la presente memoria, cetona cíclica alfa, beta-insaturada se refiere a cetonas cíclicas con la siguiente estructura:



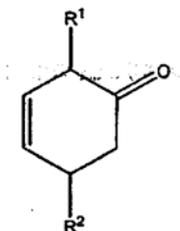
en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de entre grupos alquilo  $C_1 - C_5$ , grupos alqueno  $C_1 - C_5$  o grupos arilo  $C_6 - C_{10}$ , de cadena lineal o ramificados.

20 Como se usa en la presente memoria, el alcohol cíclico alílico secundario se refiere a un alcohol cíclico alílico con la siguiente estructura genérica:



en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de entre grupos alquilo  $C_1 - C_5$ , grupos alqueno  $C_1 - C_5$  o grupos arilo  $C_6 - C_{10}$ , de cadena lineal o ramificados.

25 Como se usa en la presente memoria, una cetona cíclica beta, gamma-insaturada se refiere a una cetona cíclica con la siguiente estructura general:



en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de entre grupos alquilo  $C_1 - C_5$ , grupos alqueno  $C_1 - C_5$  o grupos arilo  $C_6 - C_{10}$ , de cadena lineal o ramificados.

30 Como se usa en la presente memoria, por el uso de la terminología "eficaz," "cantidad eficaz" o "condiciones eficaces para" se quiere decir que dicha cantidad o condición de reacción es capaz de realizar la función del compuesto o la propiedad para la que se expresa una cantidad eficaz. Como se señalará a continuación,

5 la cantidad exacta requerida variará de una realización a otra, dependiendo de variables reconocidas tales como los compuestos o materiales empleados y las condiciones de tratamiento observadas. Así, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" o "condición eficaz para." exacta. Sin embargo, se debería entender que una cantidad eficaz apropiada se determinará fácilmente por un experto en la materia usando sólo experimentación de rutina.

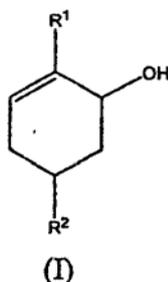
Como se usa en la presente memoria, la terminología "entorno de reacción" se refiere al medio en el que tiene lugar la reacción de deshidrogenación. Por ejemplo, y sin limitación, el entorno de reacción o medio de reacción en el que tiene lugar la reacción de deshidrogenación de la presente invención puede ser un alcohol cíclico alílico secundario.

10 Alternativamente, el entorno de reacción o medio de reacción puede comprender al menos un disolvente opcional.

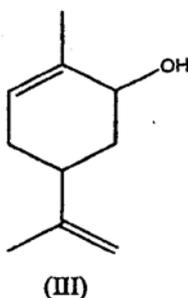
15 Como se usa en la presente memoria, la terminología "opcional" u "opcionalmente" significa que el caso o circunstancia descrita con posterioridad puede tener lugar o no y que la descripción incluye casos en que tiene lugar dicho caso o circunstancia y casos en que no lo hace. Por ejemplo, la expresión "alquilo inferior opcionalmente sustituido" significa que el grupo alquilo inferior puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto alquilo inferior no sustituido como alquilo inferior en que hay sustitución.

20 Como se explicó anteriormente, en un primer aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una cetona cíclica alfa, beta-insaturada, que comprende la deshidrogenación de un alcohol cíclico alílico secundario en presencia de al menos un carboxilato de metal, en un entorno de reacción en condiciones eficaces para proporcionar una cetona cíclica alfa, beta-insaturada.

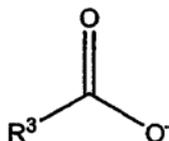
Según la invención, los alcoholes cíclicos alílicos secundarios adecuados incluyen los alcoholes con la estructura general de fórmula (I):



25 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de entre grupos alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>, grupos alqueno C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> o grupos arilo C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>, de cadena lineal o ramificados. En un aspecto preferido de la invención, el alcohol cíclico alílico secundario es carveol y se representa por la estructura de fórmula (III) a continuación:

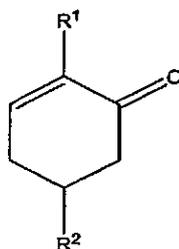


30 Como se indicó anteriormente, el proceso de deshidrogenación de la presente invención transcurre en presencia de al menos un catalizador de carboxilato de metal. Los catalizadores de carboxilato de metal son carboxilatos de los metales seleccionados de los grupos II y XXII de la tabla periódica, incluyendo magnesio, calcio y zinc. Según un aspecto de la invención, los carboxilatos de metal comprenden un resto carboxilato con la estructura general:

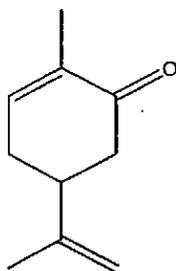


5 en la que  $R^3$  se selecciona de entre grupos alquilo C1-C20 de cadena lineal o ramificados, grupos que pueden estar además sustituidos con uno o más radicales alquilo C1-C20 de cadena lineal o ramificados, adicionales. En un aspecto, un carboxilato preferido es estearato. Alternativamente, en otro aspecto, el carboxilato es un etilhexanoato u octanoato. Por lo tanto, según estos aspectos, el catalizador de carboxilato de metal adecuado para uso en la presente invención incluye, sin limitación, estearato de magnesio (comercialmente disponible en la Aldrich company), 2-etilhexanoato de calcio (comercialmente disponible en Shepherd Chemical Company) y 2-etilhexanoato de zinc (también comercialmente disponible en Shepherd Chemical Company).

10 Como se describe en la presente memoria, el procedimiento de la presente invención es útil para la fabricación de una variedad de cetonas cíclicas alfa, beta-insaturadas con la estructura genérica:



15 en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de entre grupos alquilo  $C_1 - C_5$ , grupos alqueno  $C_1 - C_5$  o grupos arilo  $C_6 - C_{10}$ , de cadena lineal o ramificados. Con ese propósito, se entenderá y se apreciará por un experto en la materia que la cetona cíclica alfa, beta-insaturada particular que se pretende fabricar dependerá del alcohol cíclico alílico secundario de partida como se describió previamente en la presente memoria. En un aspecto, el procedimiento de la presente invención es particularmente útil para la preparación de carvona, una cetona cíclica alfa, beta-insaturada con la estructura como sigue.



20 Usando condiciones de reacción adecuadas, no sólo se podían transformar alcoholes alílicos sino también algunos otros alcoholes en los correspondientes compuestos carbonílicos. Por ejemplo, se transformó dihidrocarveol en dihidrocarvona, aunque la velocidad de esta reacción fue reducida, lo que indica que los alcoholes alílicos experimentan deshidrogenación catalizada por carboxilato de metal más rápido que sus análogos saturados.

25 En presencia de carboxilatos de metal se puede observar una velocidad apreciable de deshidrogenación de carveol a aproximadamente 210°C. Sin embargo, para conseguir una velocidad de reacción razonable el procedimiento se debería llevar a cabo a 215-260°C. A mayor temperatura la selectividad de deshidrogenación de carveol a carveol empieza a disminuir.

30 Según la presente invención, la deshidrogenación de carveol se lleva a cabo en presencia de carboxilato de metal a temperatura elevada a presión atmosférica o reducida como proceso en lotes o semicontinuo con una adición opcional de un disolvente.

Con este propósito, la optimización del procedimiento, como se describe en la presente memoria, sería posible usando sólo experimentación de rutina. Por ejemplo, controlando la presión residual (por ejemplo, vacío), se puede calentar para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción a la temperatura deseada en el sistema. Además, la

elección de una combinación deseada de temperatura y presión residual puede controlar la concentración de carveol en el sistema y así el tiempo de contacto entre el catalizador y carveol. Y finalmente, se puede usar esta combinación de parámetros, por ejemplo, presión, concentración de carveol y tiempo de contacto, para seleccionar una velocidad de alimentación de, por ejemplo, carveol o mezcla que contiene carveol, al sistema.

5 La reacción no requiere un disolvente, aunque la adición de disolvente puede ser beneficiosa para conseguir altos rendimientos en un modo por lotes o para mejorar la transferencia de calor y la disminución de la viscosidad en un modo semicontinuo. Ejemplos de disolventes incluyen pero no están limitados a hidrocarburos individuales de alto punto de ebullición y sus mezclas (pentadecano, aceites de parafina blancos, etc.), éteres (difeníl éter, tetraetilenglicol dimetil éter, etc.) o mezclas de hidrocarburos y éteres. La cantidad de disolvente puede variar desde 10% a 200% basado en carveol de partida. Se pueden emplear incluso cantidades mayores de disolvente. Sin embargo, conduciría a una utilización del equipo menos eficaz.

El procedimiento de la presente invención como se describe en la presente memoria se puede realizar con éxito en virtualmente cualquier escala.

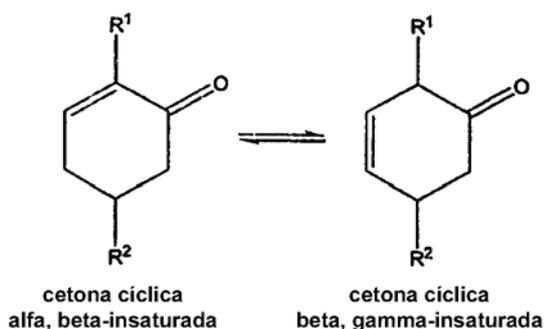
15 La cantidad de catalizador se puede expresar en términos del alcohol secundario de partida o la mezcla total de reacción. Por ejemplo, la cantidad del carboxilato puede variar desde aproximadamente 0,5% en peso o menos a aproximadamente 100% en peso o más con respecto al alcohol secundario. Por ejemplo, los ejemplos específicos de cantidades adecuadas pueden incluir 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 y 90 % en peso y oscila entre ellos.

20 Por otra parte, la cantidad de catalizador de carboxilato de metal se selecciona para proporcionar la velocidad de reacción deseada y puede variar dependiendo de la técnica de reacción empleada. Por ejemplo, en el caso de que se realice el procedimiento en un modo discontinuo, el carboxilato puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso basado en el alcohol secundario de partida o aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2 % en peso basado en la mezcla de reacción total. Para procesos realizados en el modo continuo, el carboxilato de metal puede estar presente en el sistema, basado en producción, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 g de alcohol secundario por 1 g de catalizador por hora.

25 Para realizar una deshidrogenación por lotes se mezcla carveol o corrientes que contienen carveol con catalizador y posiblemente un disolvente en cualquier secuencia. Entonces la mezcla resultante se calienta a la temperatura deseada. Es aconsejable, aunque no se requiere, retirar el agua contenida en el disolvente opcional o en la alimentación por destilación (posiblemente añadiendo un agente formador de azeótropo) previamente a la adición de catalizador para proteger el catalizador de la hidrólisis. Diversos hidrocarburos con puntos de ebullición apropiados pueden servir como agentes formadores de azeótropo. La deshidrogenación se puede realizar a temperatura de reflujo, presión atmosférica o a vacío. La temperatura de reflujo se puede controlar por adición de uno o más disolventes o por ajuste de la presión.

35 Para realizar un proceso semicontinuo, se puede calentar una mezcla de catalizador y disolvente a la temperatura deseada (típicamente 220-250°C) y presión (típicamente 10100 mm de Hg) ya en la caldera de una columna de destilación suficientemente eficaz para separar carvona de carveol. Entonces el carveol o la corriente que contiene carveol se añade de manera continua por la aún caldera a una velocidad especificada. Como la carvona tiene un punto de ebullición inferior, se retira de manera continua de la cabeza de la columna de destilación, mientras que queda carveol en la caldera. La adición de carveol y la eliminación de carvona son continuas hasta que el catalizador pierde su actividad (típicamente 96-120 horas). El proceso semicontinuo proporciona mejor rendimiento de carvona comparado con el proceso por lotes debido a que el producto se retira de la zona de reacción tan pronto como se forma evitándose así la formación de subproductos.

45 A altas temperaturas en presencia de catalizador, es posible que la cetona cíclica alfa, beta-insaturada deseada exista en equilibrio con su isómero no conjugado, una cetona cíclica beta, gamma-insaturada, como se ilustra a continuación.



En los casos en que el isómero beta, gamma-insaturado, no conjugado, presenta un punto de ebullición menor que la cetona cíclica alfa, beta-insaturada, conjugada, objetivo, la cetona cíclica beta, gamma-insaturada se eliminaría primero durante las condiciones de reflujo. Por esta razón, un producto de una deshidrogenación semicontinua de un alcohol alílico secundario adecuado puede contener una cantidad apreciable de la cetona cíclica beta, gamma-insaturada además de la cetona cíclica alfa, beta-insaturada objetivo. Por ejemplo, la espicatona, el isómero beta, gamma-insaturado no conjugado de la carvona, presenta un punto de ebullición menor que la carvona y en condiciones de reflujo se elimina primero. Por esta razón, un producto de deshidrogenación semicontinua de carveol puede contener una cantidad notable de espicatona, una cantidad típicamente en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8%.

Una cetona cíclica beta, gamma-insaturada, tal como espicatona, se puede isomerizar de nuevo a la cetona cíclica alfa, beta-insaturada objetivo por calentamiento del producto de la reacción de deshidrogenación a una temperatura por encima de 200°C o por tratamiento del producto de la reacción de deshidrogenación con una disolución de hidróxido de sodio a o por encima de 80°C en un proceso por lotes. Por ejemplo, según el procedimiento de la presente invención, la preparación de carvona a partir de carveol puede proporcionar una cantidad mínima no deseada de espicatona, el isómero de cetona cíclica alfa, gamma-insaturada no conjugada de la carvona. Por calentamiento del producto de deshidrogenación a, por encima de 200°C o por tratamiento con una disolución de hidróxido de sodio a por encima de 80°C en un proceso por lotes, la espicatona se puede isomerizar por lo tanto de nuevo para proporcionar un rendimiento mayor del producto deseado.

Después de la etapa de isomerización de la espicatona, la deshidrogenación semicontinua de carveol proporciona el de rendimiento del 97% en peso de 95% de carvona pura (el resto de 5% es en su mayoría dihidrocarvona, que de por sí es un componente valioso del aceite de menta verde). El fraccionamiento adicional proporciona 99,6% de fragancia pura (o mayor) y carvona de calidad de sabor con rendimiento del 90% basado en carveol de partida.

Se apreciará además en la práctica del procedimiento de la presente invención que el proceso de deshidrogenación descrito en la presente memoria no modifica la actividad óptica del alcohol cíclico alílico secundario de partida. Por lo tanto, un alcohol cíclico alílico secundario levorotatorio, tal como 1-carveol, se puede transformar con éxito en una cetona cíclica alfa, beta-insaturada levorotatoria, tal como 1-carvona. Asimismo, esto mismo es verdad si la cetona cíclica alfa, beta-insaturada dextrorotatoria es el producto deseado. Así, la presente invención ofrece un procedimiento conveniente, práctico, selectivo, relativamente económico y compatible con el medio ambiente para la preparación de isómeros ópticos puros de cetonas cíclicas alfa, beta-insaturadas, cuando poseen un centro asimétrico.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen de manera que se proporcione a los expertos en la materia una exposición y descripción completa de cómo se preparan y se evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en la presente memoria y se pretende que sean puramente ejemplares de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los autores consideren como su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a cifras (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.); sin embargo, pueden haber tenido lugar algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura es grados C.

### EJEMPLO 1

Se calentó una mezcla de 30 g de 1-carveol y 0,6 g de octoato de zinc (contenido en zinc del 18%, Shepherd Chemical Company) a 228-230°C en un matraz equipado con agitador, sonda de temperatura y condensador de reflujo. Periódicamente, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por GC en una columna capilar de 30 metros polar. Después de 2 horas la mezcla de reacción contenía 79% de 1-carvona y 8% de 1-carveol no reaccionado (conversión del 92% de 1-carveol y selectividad del 85,8% para 1-carvona).

### EJEMPLO 2

Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de 100 g de 1-carveol, 3 g de octoato de zinc (contenido en zinc del 22%, Shepherd Chemical Company), 80 g de dodecano a 215-217°C. Se eliminó agua usando trampa Dean-Stark. Se muestreó periódicamente la mezcla de reacción por análisis GC. Después de 10 horas la mezcla de reacción contenía 79% de carvona y 17% de carveol (conversión del 83%, selectividad del 95%).

### EJEMPLO 3

se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de 80 g de 1-carveol, 2,5 g de octoato de calcio (contenido en calcio del 10%, Shepherd Chemical Company), 80 g de tetraetilenglicol dimetil éter y 20 g de cis-pinano a 224-225°C. Se eliminó agua usando trampa Dean-Stark. Se muestreó periódicamente la mezcla de reacción por análisis GC. Después de 5 horas la mezcla de reacción contenía 28% de carvona y 61% de carveol (conversión del 39%, selectividad del 71,8%).

## EJEMPLO 4

5 Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de 80 g de carveol, 2,7 g de estearato de magnesio, 80 g de tetraetilenglicol dimetil éter y 20 g de cis-pineno a 224-225°C. Se eliminó agua usando una trampa Dean-Stark. Se muestreó periódicamente la mezcla de reacción por análisis GC. Después de 5 horas la mezcla de reacción contenía 20% de carvona y 69% de carveol (conversión del 31%, selectividad del 64,5).

## EJEMPLO 5

10 Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de 80 g de carveol, 3 g de octoato de zinc (contenido en zinc del 22%, Shepherd Chemical Company), 80 g de difenil éter y 16 g de cis-pineno a 224-225°C. Se eliminó agua usando una trampa Dean-Stark. Se muestreó periódicamente la mezcla de reacción por análisis GC. Después de 6 horas la mezcla de reacción contenía 82% de carvona y 3% de carveol (conversión del 97%, selectividad del 84%).

## EJEMPLO 6

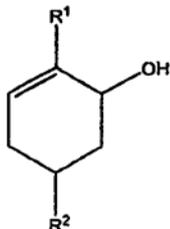
15 Deshidrogenación semi-continua de 1-carveol. Se calentó una mezcla de 450 g de aceite de parafina y 200 g de octoato de zinc (22% de zinc) en una caldera de 2 litros de una columna de destilación (25 platos teóricos) a 240°C a 50 mm de Hg. Después se añadieron 7.080 g de una mezcla que contiene 1-carveol (10,5% de 1-carvona y 72,5% de 1-carveol) por la caldera a una velocidad de 60 g/h durante 118 horas. La relación de reflujo y la velocidad de retirada del producto se ajustaron de tal manera que se mantenía la temperatura de la caldera a 240-250°C y el contenido en carveol residual en el producto (destilado) por debajo de 3,5%. Se recogieron 6.800 g totales de producto de deshidrogenación. Contenía 4,1% de espicatona, 74,3% de carvona y 3,2% de carveol (la conversión de carveol fue 95,7% y la selectividad a carvona más espicatona fue 93%).

20 Isomerización de espicatona a carvona. El producto de deshidrogenación fue agitado a 100°C durante 2 horas con 25% (peso) de disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. La concentración de espicatona disminuyó al 0,2% y la concentración de carvona aumentó a 78,2%. Después de que se hubo separado la disolución cáustica, se neutralizó la capa orgánica con ácido acético y se lavó con agua. Se aisló 1-carvona pura del 99,6% de calidad de fragancia y sabor usando métodos convencionales de separación.

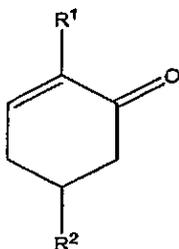
25 Isomerización de espicatona a carvona (método alternativo). El producto de deshidrogenación se agitó a 225°C durante 3 horas. La concentración de espicatona disminuyó a 0,2% y la concentración de carvona aumentó al 78,1%. Se aisló 1-carvona pura del 99,6% de calidad de fragancia y sabor usando métodos convencionales de separación.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de una cetona cíclica alfa, beta-insaturada, que comprende la deshidrogenación de un alcohol cíclico alílico secundario con la estructura general:



5 en presencia de al menos un carboxilato de metal del Grupo 2 o Grupo 12, en un entorno de reacción en condiciones eficaces para proporcionar una cetona cíclica alfa, beta-insaturada de la estructura general:



10 en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de entre grupos alquilo  $C_1 - C_5$ , grupos alquenoilo  $C_1 - C_5$  o grupos arilo  $C_6 - C_{10}$ , de cadena lineal o ramificados.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el alcohol cíclico alílico secundario es carveol y la cetona cíclica alfa, beta-insaturada es carvona.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el metal es magnesio, calcio, zinc o cualquier combinación de los mismos.

15 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que al menos un carboxilato de metal es estearato de magnesio, 2-etilhexanoato de calcio, 2-etilhexanoato de zinc o cualquier combinación de los mismos.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el entorno de reacción comprende un hidrocarburo alifático o disolvente éter.

20 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el entorno de reacción se calienta a una temperatura dentro del intervalo de 210°C a 260°C.