

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 353**

51 Int. Cl.:
C07C 67/00 (2006.01)
C07C 69/017 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02804882 .5**
96 Fecha de presentación: **07.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1463708**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

54 Título: **FABRICACIÓN DE DIACILATOS DE TRIMETILHIDROQUINONA.**

30 Prioridad:
14.12.2001 EP 01129794

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.02.2012

73 Titular/es:
DSM IP ASSETS B.V.
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL

72 Inventor/es:
BONRATH, Werner y
SCHNEIDER, Michael

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

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).

ES 2 375 353 T3

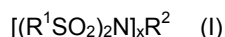
DESCRIPCIÓN

Fabricación de diacilatos de trimetilhidroquinona

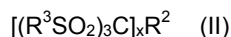
La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de diacilatos de 2,3,5-trimetilhidroquinona haciendo reaccionar cetoisoforona con un agente acilante en presencia de un denominado catalizador NH- o CH-ácido. Los productos del procedimiento son útiles como agentes reaccionantes para la fabricación de 2,3,5-trimetilhidroquinona, un agente reaccionante valioso conocido para la fabricación de (todo-rac)- α -tocoferol, el miembro más activo del grupo de la vitamina E.

Se sabe que los diacilatos de 2,3,5-trimetilhidroquinona son producibles haciendo reaccionar cetoisoforona con un agente acilante en presencia de un catalizador fuertemente ácido. Para este fin, en el pasado se han propuesto muchos de tales catalizadores, en particular ácidos protónicos, por ejemplo ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico; ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico; resinas de intercambio iónico fuertemente ácidas; y ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, trifluoruro de boro, pentafluoruro de antimonio y tetracloruro de titanio: véanse, entre otros, la Offenlegungsschrift alemana 2149159 y las Publicaciones de Patentes Europeas EP 0916642 A1 y EP 1028103 A1. De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que la conversión de cetoisoforona en diacilatos de 2,3,5-trimetilhidroquinona se puede lograr ventajosamente mediante el uso de catalizadores NH-ácidos o CH-ácidos, especialmente aquellos que se ha encontrado que son catalizadores útiles para la condensación de 2,3,5-trimetilhidroquinona con isofitol para producir α -tocoferol, como se describe en la Publicación PCT WO 98/21197 y en las Publicaciones de Patentes Europeas EP 1180517 A1 y EP 1134218 A1. Las ventajas de tales catalizadores usados en el procedimiento según la presente invención son la evitación de la corrosión, la evitación de la contaminación de aguas residuales con iones metálicos pesados, y la elevada selectividad.

En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un diacilato de 2,3,5-trimetilhidroquinona, procedimiento el cual comprende hacer reaccionar cetoisoforona con un agente acilante en presencia de un catalizador NH-ácido de la fórmula general



o un catalizador CH-ácido de la fórmula general



en las que cada uno de R^1 , independientemente, significa un grupo perfluoroalquilo C_nF_{2n+1} o pentafluorofenilo, o ambos símbolos R^1 juntos significan un grupo poli-difluorometilénico $-(CF_2)_m-$,

R^2 significa un protón o un catión metálico seleccionado del grupo que consiste en cationes de boro, magnesio, aluminio, silicio, escandio, titanio, vanadio, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, itrio, circonio, rodio, paladio, plata, estaño, lantano, cerio, praseodimio, neodimio, europio, disprosio, tulio, iterbio, hafnio, platino y oro,

cada uno de R^3 , independientemente, significa un grupo perfluoroalquilo C_nF_{2n+1} o pentafluorofenilo,

m significa un número entero de 2 a 4,

n significa un número entero de 1 a 10, y

x significa un número entero de 1 a 5 que corresponde a la valencia del protón (1) o del catión metálico (1, 2, 3, 4 ó 5) significado por R^2 .

Los ejemplos de los cationes significados por R^2 en ambas fórmulas anteriores, usando sus símbolos químicos, son B^{3+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Si^{4+} , Sc^{3+} , Ti^{4+} , V^{3+} , V^{5+} , Mn^{2+} , Mn^{4+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Y^{3+} , Zr^{4+} , Rh^{3+} , Pd^{2+} , Ag^+ , Sn^{4+} , La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Eu^{2+} , Dy^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Hf^{4+} , Pt^{2+} y Au^{3+} .

Son compuestos químicos no sólo algunos de los catalizadores NH-ácidos definidos anteriormente de la fórmula I, en la que R^2 significa un protón [siendo todos bis(hidrocarbilsulfonilo perfluorado)imidaz], sino también algunas de sus sales metálicas, entre los catalizadores de fórmula I. Aquellos catalizadores de fórmula I que todavía pueden no ser conocidos se pueden producir mediante métodos análogos a los métodos publicados para producir bis(trifluorometilsulfonil)imida y sus sales metálicas, y los miembros superiores de estas sulfonimidaz y sus sales metálicas: véanse, por ejemplo, EP 346340/Patente US 5256821, Publicaciones de Patentes Japonesas (Kokai) 246338/1995, 064238/1996 (con la contraparte americana Patente US 5650244), 057110/1997, 169690/1997, 176063/1997, 176171/1997, 241184/1997, 230166/1998, 330314/1998 y 209338/1999, DOS 4217366/Patente US 5502251, DOS 19533711/Patente US 5723664, Chemiker Zeitung 96, 582-583 (1972), Chem. Lett. 1995, 307-308, Synlett 1996, 171-172, 265-266 and 839-841, Inorg. Chem. 35(7), 1918-1925 (1996), J. Power Sources 68, 307-310 (1997) y Cat. Today 36(1), 81-84 (1997), así como las referencias bibliográficas adicionales mencionadas en este estado de la técnica. Por ejemplo, muchas de las sales se pueden producir a partir de la bis(hidrocarbilsulfonilo perfluorado)imida apropiada de fórmula I, en la que R^2 significa un protón, y representando el acetato, óxido,

hidróxido o alcoholato de metal el catión metálico deseado. En el caso del aluminio, cinc y otras diversas sales metálicas, éstas también se pueden producir usando el hidruro de alquilmetal o de dialquilmetal correspondiente, por ejemplo hidruro de dietilcinc o trietilaluminio o, respectivamente, diisobutilaluminio.

- En algunos casos, las sales metálicas pueden estar presentes en forma monomérica o polimérica, y, en consecuencia, la fórmula I pretende abarcar todas las citadas formas. Además, estos catalizadores se pueden usar en forma aislada, o se pueden producir in situ.

Los ejemplos de un catalizador de fórmula I en la que los símbolos R^1 significan juntos un grupo polidifluorometilénico $-(CF_2)_m-$ son 1,3-dióxido de 4,4,5,5,6,6-hexafluoro-(1,3,2)ditiaciano y su sal de plata.

- Algunos de los catalizadores CH-ácidos de la fórmula II, en la que R^2 significa un protón y sus sales metálicas, son compuestos conocidos. De este modo, en Inorg. Chem. 27, 2135-2137 (1988), K. Seppelt y L. Turowsky describen por primera vez la preparación de tris(trifluorometanosulfonil)metano, $(CF_3SO_2)_3CH$, y de cuatro de sus sales, a saber, las sales de potasio, de rubidio, de plata y de cesio. Las sales de litio y de otros metales de $(CF_3SO_2)_3CH$ y otras tris(perfluoroalcanosulfonil)metidas, y su preparación, se describen en la patente US 5273840. También, desarrollando el trabajo original de Seppelt y Turowsky, F. J. Waller et al. describen en J. Org. Chem. 64, 2910-2913 (1999) la preparación adicional de $(CF_3SO_2)_3CH$ y su sal de cesio, y también la preparación de las sales correspondientes de escandio y de iterbio. En Synlett 1999, n° 12, 1990-1992, J. Nishikido et al. describen la preparación de complejos de tris(perfluorobutanosulfonil)metida de escandio, de itrio y, en general, de lantánido (III). Otra bibliografía que se refiere a la preparación de estas y otras tris(perfluoroalcanosulfonil)metidas metálicas incluyen la patente US 5554664 y las muchas referencias mencionadas en esta y en otras publicaciones mencionadas anteriormente.

Los tris(perfluoroalcanosulfonil o pentafluorobencenosulfonil)metanos, o sus sales, abarcados por la fórmula II aquí anteriormente, y usados como los catalizadores en el procedimiento de la presente invención, se pueden producir según tales métodos publicados, o, en el caso de aquellos metanos o sus sales metálicas que todavía pueden no ser conocidos, según métodos análogos.

- Los catalizadores NH- y CH-ácidos preferidos para uso en el procedimiento de la presente invención son aquellos catalizadores NH-ácidos de la fórmula I en la que cada uno de R^1 significa trifluorometilo o pentafluoroetilo, o ambos símbolos R^1 significan juntos perfluoro-1,3-propileno, especialmente aquellos en los que además R^2 significa un protón; y aquellos catalizadores CH-ácidos de la fórmula II en la que cada uno de R^3 significa trifluorometilo, especialmente aquellos en los que además R^2 significa un protón o un catión de níquel divalente.
- El agente acilante usado en el procedimiento de la presente invención puede ser cualquier agente acilante que se use convencionalmente en la conversión de cetoisoforona a acilatos de 2,3,5-trimetilhidroquinona, particularmente anhídridos de ácido, haluros de ácido, y ésteres enólicos. Los ejemplos de anhídridos de ácido son anhídridos de ácidos alcanoicos de cadena lineal o ramificada, tales como anhídrido acético, propiónico y butírico. Los ejemplos de haluros de acilo son cloruros de alcanoilo de cadena lineal o ramificada, tales como cloruro de acetilo, propionilo y butirilo. Finalmente, los ejemplos de ésteres enólicos son acetato y butirato de isopropenilo. El agente acilante preferido es anhídrido acético o cloruro de acetilo, especialmente anhídrido acético.

- El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente. Como disolvente, se puede usar cualquier disolvente orgánico polar o no polar inerte, o cualquier mezcla de dos o más de tales disolventes. Las clases adecuadas de disolventes orgánicos polares incluyen cetonas alifáticas y cíclicas, por ejemplo dietilcetona e isobutilmetilcetona, y, respectivamente, ciclopentanona e isoforona; y ésteres alifáticos y cíclicos, por ejemplo acetato de etilo y acetato de isopropilo, y, respectivamente, γ -butirolactona, carbonato de etileno y carbonato de propileno. Como clases adecuadas de disolventes orgánicos no polares, se pueden mencionar hidrocarburos alifáticos, por ejemplo hexano, heptano y octano, e hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, y los xilenos. La reacción se puede efectuar en una fase de un solo disolvente, por ejemplo tolueno solo como el disolvente, o en un sistema bifásico de disolventes, por ejemplo en carbonato de etileno o de propileno y heptano.

Aunque la relación de agente acilante a cetoisoforona no es estrechamente crítica, la relación de agente acilante (equivalentes) a cetoisoforona (moles) es adecuadamente de 1:1 a 5:1, preferiblemente de 2:1 a 3:1, y es muy preferiblemente 3:1.

- La cantidad de catalizador de fórmula I o II usada es adecuadamente 0,1 a 2,0% en moles, preferiblemente 0,5 a 1,5% en moles, y lo más preferible 0,8 a 1,2% en moles, basado en los moles de cetoisoforona presente.

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a temperaturas de 20°C a 60°C, preferiblemente de 30°C a 50°C.

- Además, el procedimiento se lleva a cabo convenientemente en una atmósfera de gas inerte, preferiblemente en nitrógeno o argón gaseoso.

El progreso de la reacción se monitoriza adecuadamente mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas de las muestras tomadas de la mezcla de reacción a diversos intervalos de tiempo durante la reacción.

El diacilato de 2,3,5-trimetilhidroquinona producido se puede aislar tras separar mediante destilación el agente acilante que queda y el producto secundario formado en la acilación, por ejemplo ácido acético cuando se usa anhídrido acético como el agente acilante, mediante extracción de la mezcla de producto bruto con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tolueno. Por ejemplo, al llevar a cabo este procedimiento usando anhídrido acético como el agente acilante, se obtuvo diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona como cristales incoloros después de eliminar por evaporación el tolueno usado como el disolvente de extracción. Otro procedimiento de aislamiento es la cristalización del diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona a partir de la mezcla al finalizar la reacción, enfriando, y, opcionalmente, añadiendo agua a la mezcla para promover la cristalización.

El catalizador se puede recuperar mediante extracción con agua o agua ácida, y concentración del extracto. Como alternativa, el catalizador se puede recuperar añadiendo un sistema bifásico de disolventes, por ejemplo un carbonato (particularmente carbonato de etileno o carbonato de propileno) y un hidrocarburo alifático (particularmente heptano u octano), y aislándolo de la fase polar (carbonato).

El diacilato de 2,3,5-trimetilhidroquinona obtenido mediante el procedimiento de la presente invención se puede convertir en 2,3,5-trimetilhidroquinona mediante transesterificación, es decir, mediante tratamiento con un alcohol, por ejemplo un alcohol alifático tal como isopropanol o n-butanol. Dependiendo de las cantidades de alcohol y catalizador, y de la temperatura en la mezcla de reacción, la transesterificación produce la 2,3,5-trimetilhidroquinona sin esterificar y el éster formado como el producto adicional. El primer producto se puede convertir en (todo-rac)- α -tocoferol mediante reacción con isofitol, preferiblemente en un sistema bifásico de disolvente, por ejemplo un sistema de disolvente que comprende un disolvente polar, tal como carbonato de etileno o de propileno, y un disolvente no polar, particularmente un hidrocarburo alifático tal como heptano.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

A una mezcla de 20,28 g (199 mmoles) de anhídrido acético y 218,4 mg (0,777 mmoles) de bis(trifluorometanosulfonil)amina se añadieron, con agitación, 10,17 g (66,82 mmoles) de cetisofoforona en 30 minutos bajo un caudal de nitrógeno. Después de 20 minutos, la temperatura se elevó desde alrededor de 25°C hasta alrededor de 46°C. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a la mayor temperatura, y se dejó que la reacción transcurriera con agitación durante 2,5 horas adicionales. Se encontró que la mezcla de reacción contiene 88% de diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona (porcentaje dado como % de área según cromatografía de gases) y cantidades minoritarias de cetisofoforona sin reaccionar. El producto así obtenido se pudo tratar mediante cristalización a alrededor de 4°C, por ejemplo en hexano, o mediante destilación.

Ejemplo 2

La reacción de acilación se llevó a cabo sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1. Después de un tiempo de reacción de 3 horas, se añadieron 3,88 g (alrededor de 4,9 ml; 66,88 mmoles) de isopropanol, con agitación continua y caudal de nitrógeno a fin de paralizar la reacción mediante conversión del anhídrido acético que queda en ácido acético y acetato de isopropilo. La mezcla se calentó hasta 90°C y, después de 8 horas, se concentró mediante destilación. El diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona se aisló de la mezcla mediante cristalización a temperatura ambiente y filtración.

Ejemplo 3

La reacción de acilación se llevó a cabo sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1. Después de terminar la acilación, el anhídrido acético que queda se eliminó a 75°C/20 mbares (2 kPa). Después, se añadieron dos veces 25 ml de tolueno y se eliminaron mediante evaporación después de cada adición. El residuo se secó a 60°C/30 mbares (3 kPa). Al residuo así obtenido, que contiene 15,11 g de diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona bruto, se añadieron 78,48 g (0,8912 mmoles) de carbonato de etileno en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó hasta 90°C. Después se añadieron 3,88 g (alrededor de 4,9 ml; 66,88 mmoles) de isopropanol a la mezcla, con el mismo fin como en el caso del Ejemplo 2 anterior. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró mediante destilación, y el diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona cristalizó a temperatura ambiente y se pudo eliminar de la mezcla mediante filtración. El licor madre que contiene el catalizador se recicló.

Ejemplo 4

La reacción de acilación se llevó a cabo sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1. Después de terminar la acilación, el anhídrido acético que queda se eliminó a 75°C/20 mbares (2 kPa). Después, se añadieron dos veces 25 ml de tolueno, y se eliminaron por evaporación después de cada adición. El residuo se secó a 60°C/30 mbares (3 kPa). Al residuo así obtenido, que contiene 15,2 g de diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona bruto (contenido de 90%), se añadieron 78,48 g (0,8912 mmoles) de carbonato de etileno en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se

calentó hasta 100°C, y entonces se añadieron 37,31 g (270 mmoles) de isopropanol. Después de un tiempo de reacción de 5 horas, se añadieron 120 ml de heptano de una sola vez, seguido de 58 mmoles de isofitol durante 30 minutos, manteniéndose la temperatura de la mezcla de reacción a 100°C. Para aislar el (todo-*rac*)- α -tocoferol bruto resultante, el disolvente se eliminó a presión reducida; esto produjo 22,9 g de (todo-*rac*)- α -tocoferol.

- 5 Este ejemplo ilustra un procedimiento de múltiples etapas partiendo de cetoisoforona y el agente acilante anhídrido acético vía el diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona (no aislado), seguido de la transesterificación con isopropanol hasta la 2,3,5-trimetilhidroquinona sin esterificar, y finalmente implicando la reacción del producto nombrado finalmente con isofitol para dar (todo-*rac*)- α -tocoferol. La cantidad en exceso de isopropanol usada sirve para saponificar el diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona formado y para esterificar el anhídrido acético, siendo la relación de equivalentes de isopropanol usados aproximadamente 3:1 para estos dos fines.
- 10

Ejemplo 5

Análogamente al Ejemplo 1, se llevaron a cabo reacciones de acilación/transposición usando diversos catalizadores y/u otras condiciones de reacción. Los resultados se dan en la Tabla más abajo.

Catalizador	Cantidad de catalizador	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	KIP % de área de GC	TMHQ-DA % de área de GC
(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	1,1% en moles	45°C*	18 h	6,5	82,7
(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	1,1% en moles	45°C	14 h	1,2	88,0
(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	2,2% en moles	45°C	5 h	0,2	88,5
(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	2,2% en moles	45°C	6 h	0,0	88,3
(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	1,1% en moles	70°C	2,5 h	3,7	85,0
(C ₂ F ₅ SO ₂) ₂ NH	1,1% en moles	45°C	8,5 h	0,4	88,0
(SO ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ SO ₂)NH	1,1% en moles	45°C*	6,5 h	6,1	83,9
(SO ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂ SO ₂)NH	1,1% en moles	45°C	7,5 h	0,0	88,2
(CF ₃ SO ₂) ₃ CH	1,1% en moles	45°C*	6 h	7,7	82,5
Ni((CF ₃ SO ₂) ₃ C) ₂	1,1% en moles	45°C	24,5 h	5,3	83,9

* enfriamiento hasta 0-10°C durante adición de KIP

KIP: cetoisoforona

TMHQ-DA: diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona

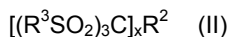
% de área de GC: porcentaje de área según cromatografía de gases

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de un diacilato de 2,3,5-trimetilhidroquinona, que comprende hacer reaccionar cetisofoforona con un agente acilante en presencia de un catalizador NH- o CH-ácido, en el que el catalizador NH-ácido es un compuesto de la fórmula general



y el un catalizador CH-ácido es un compuesto de la fórmula general



en las que cada uno de R^1 , independientemente, significa un grupo perfluoroalquilo C_nF_{2n+1} o pentafluorofenilo, o ambos símbolos R^1 juntos significan un grupo poli-difluorometilénico $-(CF_2)_m-$,

10 R^2 significa un protón o un catión metálico seleccionado del grupo que consiste en cationes de boro, magnesio, aluminio, silicio, escandio, titanio, vanadio, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, itrio, circonio, rodio, paladio, plata, estaño, lantano, cerio, praseodimio, neodimio, europio, disprosio, tulio, iterbio, hafnio, platino y oro,

cada uno de R^3 , independientemente, significa un grupo perfluoroalquilo C_nF_{2n+1} ,

m significa un número entero de 2 a 4,

15 n significa un número entero de 1 a 10, y

x significa un número entero de 1 a 5, que corresponde a la valencia del protón (1) o del catión metálico (1, 2, 3, 4 ó 5) significado por R^2 .

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador es un catalizador NH-ácido de la fórmula general I, y cada uno de R^1 en ella significa trifluorometilo o pentafluoroetilo, o ambos símbolos R^1 en ella significan juntos perfluoro-1,3-propileno.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 en el catalizador NH-ácido de la fórmula general I significa un protón.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador es un catalizador CH-ácido de la fórmula general II, y cada uno de R^3 en ella significa trifluorometilo.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que R^2 en el catalizador CH-ácido de la fórmula general II significa un protón o un catión de níquel divalente.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente acilante es un anhídrido de ácido, un haluro de ácido o un éster enólico.

30 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente acilante es un anhídrido de ácido alcanoico de cadena lineal o ramificada, preferiblemente anhídrido acético, propiónico o butírico, un cloruro de alcanoilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente cloruro de acetilo, propionilo o butirilo; o, como un éster enólico, acetato o butirato de isopropenilo.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la relación de agente acilante (equivalentes) a cetisofoforona (moles) es de 1:1 a 5:1, preferiblemente 2:1 a 3:1, lo más preferible 3:1.

35 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la cantidad de catalizador de la fórmula general I o II usado es 0,1 a 2,0% en moles, preferiblemente 0,5 a 1,5% en moles, lo más preferible 0,8 a 1,2% en moles, basado en los moles de cetisofoforona presente.

40 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la reacción acilante se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es un disolvente orgánico polar o no polar inerte, o cualquier mezcla de dos o más de tales disolventes.

45 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente orgánico polar es una cetona alifática o cíclica, preferiblemente dietilcetona o isobutilmetilcetona, o, respectivamente, ciclopentanona o isofoforona; o un éster alifático o cíclico, por ejemplo acetato de etilo o acetato de isopropilo, o, respectivamente, γ -butirolactona, carbonato de etileno o carbonato de propileno, y el disolvente orgánico no polar es un hidrocarburo alifático o aromático, preferiblemente hexano, heptano u octano, o, respectivamente, benceno, tolueno o un xileno.

12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la reacción acilante se lleva a cabo a temperaturas de 20°C a 60°C, preferiblemente de 30°C a 50°C.