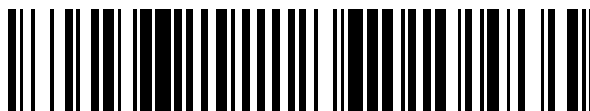


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 619**

51 Int. Cl.:

C07C 45/72 (2006.01)

C07C 49/395 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2008** **E 08868514 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013** **EP 2226310**

54 Título: **Procedimiento para producir 2-(1-hidroxiálquil)cicloalcanona**

30 Prioridad:

28.12.2007 JP 2007340892

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

07.05.2013

73 Titular/es:

KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, NIHONBASHI KAYABACHO 1-CHOME
CHUO-KU
TOKYO 103-8210, JP

72 Inventor/es:

UEDA, JUNKO y
ATAKA, YOSHIHARU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 619 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 producir 2-(1-hidroxialquil)cicloalcanona

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir 2-(1-hidroxialquil)cicloalcanonas.

5 Antecedentes de la invención

Las 2-(1-hidroxialquil)cicloalcanonas son sustancias útiles como un producto intermedio para la síntesis de sustancias fisiológicamente activas o materiales de perfume. Se conocen convencionalmente los procedimientos para producir las 2-(1-hidroxialquil)cicloalcanonas, en los que una cicloalcanona y un aldehído de alquilo son sometidos a reacción de condensación aldólica en presencia de agua y un catalizador básico de una manera discontinua (referencia a los Documentos de Patente 1 a 3). Sin embargo, en estos procedimientos de tipo discontinuo, se requiere neutralizar la disolución acuosa del catalizador básico resultante con un ácido y recuperar agua y cicloalcanona residual contenidas en una capa orgánica de la mezcla de reacción resultante por destilación, siempre que se haya completado cada reacción. Así, los procedimientos convencionales son aún insatisfactorios en productividad. También, en el Documento de Patente 3, se sugiere que se puede reutilizar una capa acuosa formada en una reacción de condensación aldólica. Sin embargo, en este procedimiento, para reutilizar la capa acuosa, se requiere neutralizar una vez la mezcla de reacción resultante mediante la adición de un ácido a la misma, y separar la mezcla de reacción así neutralizada en la capa acuosa y una capa orgánica para retirar la capa orgánica de la capa acuosa, seguido por adición de un catalizador básico a la capa acuosa así separada para hacer básica la capa acuosa. Por esta razón, en el procedimiento descrito en el Documento de Patente 3, tiende a tener lugar dicho problema de que las materias primas usadas para la reacción de condensación aldólica empeoran en solubilidad en la capa acuosa debido al contenido aumentado de la sal neutralizada en la misma, a fin de que el rendimiento del compuesto deseado se reduzca a medida que se reutiliza así repetidamente la capa acuosa. Por lo tanto, en el procedimiento anterior, para evitar la reducción en el rendimiento del compuesto deseado, las veces de reutilización de la capa acuosa deben estar limitadas, y además se debe desechar una gran cantidad de agua que ya no es reutilizable. Además, el procedimiento también tiende a presentar el problema de que la cicloalcanona disuelta en la capa acuosa cause una pérdida de la misma.

Documento de Patente 1: patente japonesa JP-A 56-147740

Documento de Patente 2: patente japonesa JP-A 2001-335529

Documento de Patente 3: patente japonesa JP-A 2004-217619

30

Breve descripción del dibujo

La FIG. 1 es una vista aclaratoria que muestra conceptualmente un ejemplo del procedimiento de producción según la presente invención.

35 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir de manera continua una 2-(1-hidroxialquil)cicloalcanona mientras se elimina la reducción en rendimiento de la misma.

A la vista de los problemas convencionales anteriores, los presentes inventores han encontrado dicho procedimiento para producir una 2-(1-hidroxialquil)cicloalcanona en que cuando se realiza la etapa de goteo y mezcla de una disolución mixta de una cicloalcanona y un aldehído de alquilo en una disolución acuosa de un catalizador básico al tiempo que se retira la mezcla de reacción resultante del sistema de reacción, se añade una cantidad adicional de agua que contiene el catalizador básico al sistema de reacción para mantener una concentración constante del catalizador básico y/o una cantidad constante de agua en el sistema de reacción para permitir de ese modo que una reacción de condensación aldólica entre la cicloalcanona y el aldehído de alquilo transcurra de una manera continua. Además, los presentes inventores han encontrado que para llevar a cabo la reacción de condensación aldólica de una manera continua, cuando se separa la mezcla de reacción retirada del sistema de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa y se recupera después y se reutiliza la capa acuosa así separada en el sistema de reacción, se requiere añadir de manera continua el catalizador básico al sistema de reacción para compensar una pérdida del catalizador básico debido a que el catalizador básico tiende a convertirse en una sal neutralizada por la reacción con una pequeña cantidad de un ácido alquilcarboxílico contenido en el aldehído de alquilo como una materia prima y, por lo tanto, desactivarse. Además, los presentes inventores han encontrado que puesto que se puede mantener constante la concentración y la cantidad del catalizador básico en el sistema de reacción por adición de manera continua del agua que contiene el catalizador básico al sistema de la reacción, es posible suprimir la disminución de la velocidad de reacción así como la desactivación del catalizador básico, a fin de que se permita que transcurra la reacción de condensación aldólica sustancialmente de manera semipermanente y se pueda producir la 2-(1-hidroxialquil)cicloalcanona como el compuesto deseado con una alta eficacia de una manera continua.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir una 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona sometiendo una cicloalcanona y un aldehído de alquilo a condensación aldólica en presencia de agua y un catalizador básico, que incluye las siguientes etapas (i) a (iii):

5 Etapa (i): mezclar de manera continua la cicloalcanona y el aldehído de alquilo en el agua y el catalizador básico para formar un sistema de reacción y permitir que los dos compuestos reaccionen entre sí;

Etapa (ii): retirar de manera continua una mezcla de reacción producida en la etapa (i) del sistema de reacción, al tiempo que se permite que transcurra la etapa (i) y

10 Etapa (iii): añadir una cantidad adicional de agua que contiene el catalizador básico al sistema de reacción para mantener una concentración constante del catalizador básico y/o una cantidad constante de agua en el sistema de reacción, al tiempo que se permite que transcurra la etapa (ii).

Efecto de la invención

Según el procedimiento de producción de la presente invención, la 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona se puede producir de manera continua, al tiempo que se suprime la reducción en el rendimiento de la misma.

Descripción detallada de la invención

15 La FIG. 1 es una vista aclaratoria que muestra de manera conceptual una realización preferida del procedimiento de producción según la presente invención. En la FIG. 1, un reactor sirve para someter una cicloalcanona y un aldehído de alquilo que se añaden de manera continua al mismo y se mezclan en el mismo, a reacción de condensación aldólica en presencia de agua y un catalizador básico. Así, se suministra de manera continua al reactor la cicloalcanona y el aldehído de alquilo así como el agua que contiene el catalizador básico. La mezcla de reacción
20 obtenida en el reactor se retira de manera continua del mismo y se introduce en un separador en que la mezcla de reacción se separa después en una capa orgánica y una capa acuosa. Las respectivas etapas del procedimiento de producción según la presente invención se describen con detalle a continuación.

[Etapa (i)]

25 En la etapa (i), la cicloalcanona y el aldehído de alquilo se añaden de manera continua al reactor en presencia de agua y el catalizador básico para formar un sistema de reacción. En el sistema de reacción, la cicloalcanona y el aldehído de alquilo son sometidos a reacción de condensación aldólica. El reactor usado en la etapa (i) no está limitado en particular mientras el reactor esté provisto de tomas de alimentación para la cicloalcanona, el aldehído de alquilo, agua, el catalizador básico o similares, una toma de descarga para retirar la mezcla de reacción por la misma y otras tomas para reutilizar la capa acuosa, etc. Por ejemplo, como reactor, se puede usar un reactor de un tipo de
30 recipiente de agitación.

La temperatura usada en la reacción anterior no está limitada en particular, y es preferiblemente de -5 a 40°C y más preferiblemente de -5 a 30°C, por ejemplo, para los fines de evitar la solidificación de la capa acuosa y eliminar la producción de subproductos tales como un dímero de la cicloalcanona. También, la presión usada en la reacción de condensación aldólica es preferiblemente de 10 kPa a 1 MPa en términos de una presión absoluta y más
35 preferiblemente de 50 a 300 kPa y aún más preferiblemente de 80 a 120 kPa, desde el punto de vista de la economía de los aparatos usados en la misma.

«Cicloalcanona»

La cicloalcanona usada en la presente invención incluye cicloalcanonas que tienen 4 a 8 átomos de carbono. Entre estas cicloalcanonas, se prefieren ciclopentanona y ciclohexanona y se prefiere más la ciclopentanona.

40 «Aldehído de alquilo»

Como el aldehído de alquilo usado en la presente invención, se prefieren los aldehídos que contienen preferiblemente un grupo alquilo con 1 a 15 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alquilo con 1 a 8 átomos de carbono y aún más preferiblemente un grupo alquilo con 3 a 5 átomos de carbono y el aldehído que contiene un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 4 átomos de carbono es lo más preferido. Los aldehídos que
45 contienen un grupo alquilo con 3 a 5 átomos de carbono incluyen: butiraldehído, isobutiraldehído, valeraldehído, isovaleraldehído y hexilaldehído y el aldehído que contiene un grupo alquilo de cadena lineal con 4 átomos de carbono es el valeraldehído.

Para producir el compuesto deseado de la cicloalcanona y el aldehído de alquilo con un buen rendimiento y separar la mezcla de reacción en la capa orgánica y la capa acuosa sin neutralizar la mezcla de reacción con un ácido, la cicloalcanona que tiene que reaccionar se añade preferiblemente en una cantidad excesiva respecto del aldehído de alquilo. Por otra parte, en vista de evitar el deterioro de la productividad debido a la recuperación de una cantidad
50 excedente de la cicloalcanona, etc., la cantidad de la cicloalcanona añadida es preferiblemente de 2 a 6 moles, más preferiblemente de 3 a 5 moles y aún más preferiblemente de 3 a 4 moles por 1 mol del aldehído de alquilo.

La cicloalcanona y el aldehído de alquilo se pueden suministrar por (i) el procedimiento de mezclar previamente la cicloalcanona y el aldehído de alquilo o (ii) el procedimiento de adición de la cicloalcanona y el aldehído de alquilo por separado entre sí. Entre estos procedimientos, se prefiere el procedimiento (i).

«Catalizador básico»

- 5 El catalizador básico usado en la presente invención no está limitado en particular. Ejemplos del catalizador básico adecuado incluyen los compuestos representados por la siguiente fórmula (7).



- 10 En la fórmula (7), M es un metal alcalino tal como Li, Na y K o un metal alcalino-térreo tal como Mg, Ca y Ba. Entre estos metales, para conseguir una buena eficacia de reacción, se prefieren metales alcalinos. El símbolo m es un número entero de 1 ó 2. Entre los catalizadores básicos representados por la fórmula (7) anterior, se prefieren hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio, se prefieren más hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y aún se prefiere más hidróxido de sodio.

- 15 La cantidad del catalizador básico usado en el sistema de reacción se ajusta preferiblemente a desde 0,005 a 0,5 moles, más preferiblemente desde 0,01 a 0,1 moles y aún más preferiblemente desde 0,02 a 0,08 moles por 1 mol del aldehído de alquilo añadido en términos de una cantidad por unidad de tiempo, desde los puntos de vista de la eliminación de la presencia de reacciones secundarias y mejora de la velocidad de reacción.

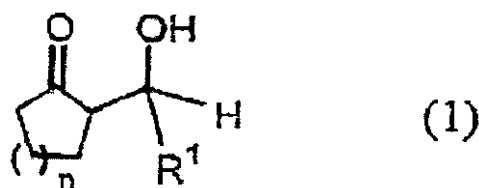
«Agua»

- 20 La cantidad de agua que está presente en el sistema de reacción es importante para determinar una concentración del catalizador básico en el sistema de reacción. Desde el punto de vista de evitar la producción de subproductos tales como dímeros del aldehído de alquilo y de la cicloalcanona y componentes de ebullición alta, la cantidad de agua que está presente en el sistema de reacción se controla de manera que la concentración del catalizador básico en el sistema de reacción es preferiblemente de 0,1 a 3% en masa, más preferiblemente de 0,5 a 2,5% en masa y aún más preferiblemente de 0,8 a 2% en masa en base a una cantidad total de agua y del catalizador básico contenido en el sistema de reacción.

- 25 «Disolvente»

- 30 La reacción entre la cicloalcanona y el aldehído de alquilo se puede llevar a cabo en un disolvente. Sin embargo, puesto que la reacción se realiza en un sistema de dos capas que contiene cicloalcanona y agua, se requiere seleccionar un disolvente adecuado para dicho sistema de reacción de dos capas. El disolvente adecuado no está limitado en particular mientras sea inerte a la reacción de condensación aldólica y a menos que afecte de manera adversa a la separación y purificación del compuesto deseado según la presente invención. Ejemplos del disolvente incluyen los que tienen un punto de ebullición de desde aproximadamente 140 a aproximadamente 210°C, por ej., disolventes hidrocarbonados aromáticos, tales como benceno y tolueno y disolventes hidrocarbonados alifáticos, tales como nonano, decano y undecano.

- 35 La 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona preferida obtenida por la reacción de condensación aldólica según la presente invención incluye los compuestos representados por la siguiente fórmula (1) general.



- 40 En la fórmula (1) general, n es un número entero de 1 ó 2 y es preferiblemente 1. R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 3 a 5 átomos de carbono y más preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 4 átomos de carbono.

- En la reacción de condensación aldólica, además de la 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona, se produce también una alquilidenocicloalcanona, que es un producto deshidratado de la 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona. El producto deshidratado así producido también es útil como producto intermedio para la síntesis de sustancias fisiológicamente activas y materiales de perfume de manera similar a la 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona.

- 45 [Etapa (ii)]

En la etapa (ii), la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) se retira de manera continua del sistema de reacción mientras se permite que transcurra la etapa (i). El término "mientras se permite que transcurra la etapa (i)" como se usa en la presente memoria se destina a implicar la condición en que la retirada de la mezcla de reacción se realiza

de manera simultánea con la iniciación de la etapa (i), la condición en que la retirada de la mezcla de reacción se realiza durante el transcurso de la etapa (i) o similares. En el procedimiento de producción de la presente invención, puesto que tanto la adición continua (mezcla) de la cicloalcanona y el aldehído de alquilo al sistema de reacción como la retirada continua de la mezcla de reacción del sistema de reacción se realizan de la manera ya mencionada, el compuesto deseado se puede producir de manera continua con una mayor productividad cuando se compara con procedimientos de tipo discontinuo en que cada reacción se debe realizar de manera independiente y por separado.

La cantidad de la mezcla de reacción retirada se ajusta preferiblemente de manera que la cantidad total de la cicloalcanona y el aldehído de alquilo añadido al sistema de reacción en la etapa (i) sea sustancialmente idéntica a la cantidad de la capa orgánica en la mezcla de reacción retirada. La cantidad de la mezcla de reacción retirada es preferiblemente de 1 a 2,5 veces, más preferiblemente de 1 a 2 veces y aún más preferiblemente de 1,2 a 2 veces la cantidad total de la cicloalcanona y aldehído de alquilo añadido al sistema de reacción en términos de una relación en volumen intermedia. Cuando la cantidad de la mezcla de reacción retirada se encuentra dentro del intervalo ya especificado, el compuesto deseado se puede producir con un alto rendimiento.

[Etapa (will)]

En la etapa (iii), se añade una cantidad adicional de agua que contiene el catalizador básico al sistema de reacción para mantener una concentración constante del catalizador básico y/o una cantidad constante de agua en el sistema de reacción, preferiblemente tanto una concentración constante del catalizador básico como una cantidad constante de agua en el sistema de reacción, al tiempo que se permite que transcurra la etapa (ii). El término "al tiempo que se permite que transcurra la etapa (ii)" como se usa en la presente memoria se destina a implicar la condición en que la adición del agua que contiene el catalizador básico al sistema de reacción se realiza simultáneamente con iniciación de la etapa (ii), la condición en que la adición del agua que contiene el catalizador básico al sistema de reacción se realiza durante el transcurso de la etapa (ii) o similares.

El aldehído de alquilo usado en la presente invención puede contener a veces un ácido alquilcarboxílico como un compuesto oxidado del aldehído de alquilo. El catalizador básico añadido al sistema de reacción en la etapa (iii) se usa para compensar una cantidad del catalizador básico consumida por la reacción con el ácido alquilcarboxílico, es decir, para mantener una concentración constante del catalizador básico en el sistema de reacción. La cantidad del catalizador básico añadida al sistema de reacción en la etapa (iii) puede ser idéntica a tal cantidad que sea capaz de compensar la cantidad del catalizador básico así consumida. Más específicamente, la cantidad del catalizador básico añadida al sistema de reacción en la etapa (iii) es casi la misma que el número de moles de ácido valérico contenido en el valeraldehído como la materia prima que se determina por medida de un contenido de ácido libre del valeraldehído. También, la cantidad de agua añadida al sistema de reacción en la etapa (iii) es casi la misma que la cantidad de agua que se disuelve en la capa orgánica y se retira junto con la capa orgánica del sistema de reacción.

En la presente invención, no es necesario suministrar un ácido que se haya necesitado convencionalmente en algunos casos para separar rápidamente la mezcla de reacción en una capa acuosa y una capa orgánica, a fin de que se pueda prever la producción de una sal neutralizada por la reacción entre el ácido y el catalizador básico. Como resultado, el catalizador básico puede ser añadido simplemente en una cantidad suficiente para compensar la cantidad anterior del catalizador básico consumida por la reacción con el ácido alquilcarboxílico contenido en el aldehído de alquilo, que da como resultado la reducción en la cantidad del catalizador básico que se tiene que añadir.

En la etapa (iii), la adición del agua que contiene el catalizador básico al sistema de reacción se puede llevar a cabo por adición de una disolución acuosa de catalizador básico preparada por disolución previa del catalizador básico en agua, al sistema de reacción.

[Etapa (iv)]

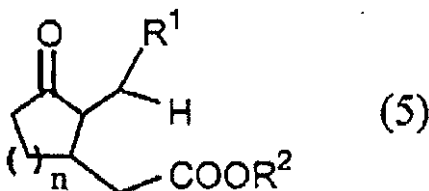
En la etapa (iv), la mezcla de reacción retirada en la etapa (ii) se separa en la capa orgánica y la capa acuosa y se reutiliza la capa acuosa así separada. Así, el procedimiento de producción de la presente invención incluye además preferiblemente la etapa (iv) anterior desde el punto de vista de la reducción de una cantidad de agua residual descargada y la reutilización de la cicloalcanona contenida en la capa acuosa. La capa acuosa separada por el separador se recicla al sistema de reacción y se reutiliza en el mismo.

[Etapa (v)]

El procedimiento de producción de la presente invención incluye preferiblemente además la etapa (v) de someter la capa orgánica separada en la etapa (iv) a destilación para recuperar la cicloalcanona contenida en la capa orgánica y después reutilizar la cicloalcanona en el sistema de reacción. En el procedimiento de producción de la presente invención, la cicloalcanona usada en una cantidad excesiva queda parcialmente sin reaccionar y contenida en la capa orgánica. Por lo tanto, dicha cicloalcanona no reaccionada se recupera de la capa orgánica por destilación y reutilización en el sistema de reacción para mejorar de ese modo la eficacia de producción. En la etapa (v), el agua contenida en la capa orgánica también se puede recuperar de la misma y reutilizar en el sistema de reacción.

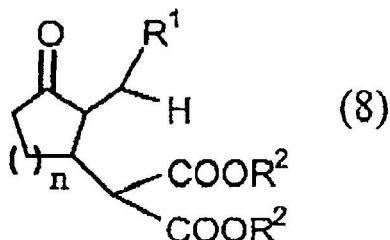
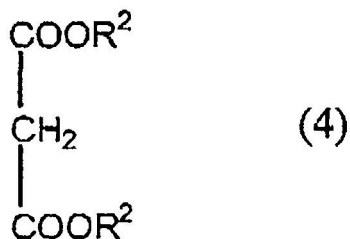
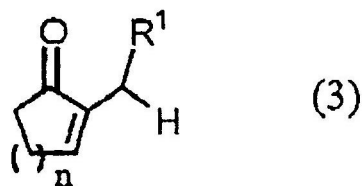
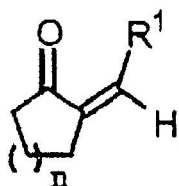
[Procedimiento para producción de (3-oxo-2-alquilcicloalquil)acetato de alquilo]

Un (3-oxo-2-alkilcicloalquil)acetato de alquilo representado por la siguiente fórmula (5) general (de ahora en adelante referido simplemente como un "compuesto (5)") es un compuesto útil como un material de perfume y sustancias fisiológicamente activas y se puede obtener a partir del compuesto (1) producido por el procedimiento de producción de la presente invención como se describió anteriormente.



5 En la fórmula (5) general, n y R¹ son como se definió anteriormente y R² es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y es preferiblemente un grupo metilo.

10 El procedimiento para producir el compuesto (5) no está limitado en particular. Por ejemplo, el compuesto (5) puede ser producido por el siguiente procedimiento. Primero, el compuesto (1) es sometido a una reacción de deshidratación para obtener una 2-(alquilideno)cicloalcanona representada por la siguiente fórmula (2) general (de ahora en adelante referida simplemente como un "compuesto (2)"). El compuesto (2) así obtenido es sometido a una reacción de isomerización en n-butanol a reflujo en presencia de un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico para obtener una 2-(alquil)cicloalquenona representada por la siguiente fórmula (3) general (de ahora en adelante referida simplemente como un "compuesto (3)"). Después, se hace reaccionar el compuesto (3) así obtenido con un diéster de ácido malónico representado por la siguiente fórmula (4) general (de ahora en adelante referido simplemente como un "compuesto (4)") en presencia de un catalizador básico para obtener un compuesto (8) representado por la siguiente fórmula (8) general.



20 En las fórmulas (2) a (4) y (8) generales anteriores, n, R¹ y R² son como se definieron anteriormente. En las fórmulas (4) y (8) generales los dos grupos R² pueden ser iguales o diferentes entre sí.

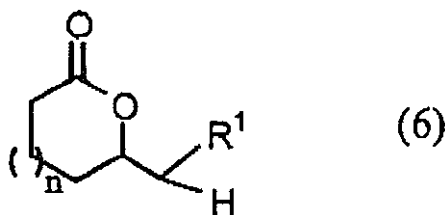
25 El catalizador básico usado en la reacción entre los compuestos (3) y (4) no está limitado en particular. Ejemplos del catalizador básico incluyen metales alcalinos tales como sodio y potasio y alcóxidos de metal alcalino tales como alcóxidos de sodio y alcóxidos de potasio. La cantidad del catalizador básico usada en reacción es preferiblemente de 0,005 a 0,2 moles por 1 mol del compuesto (3). La reacción entre los compuestos (3) y (4) se realiza preferiblemente en un disolvente polar tal como alcoholes. La temperatura de la reacción es preferiblemente de -10 a 30°C y más preferiblemente de 0 a 20°C.

30 El compuesto (8) así obtenido se hace reaccionar después con agua para producir el compuesto (5). En la reacción, el agua se añade preferiblemente gota a gota. La cantidad de agua añadida es preferiblemente de 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (8) con que se tiene que hacer reaccionar. La temperatura de la reacción es preferiblemente de 150 a 250°C.

35

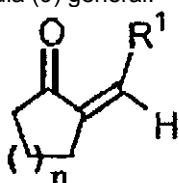
[Procedimiento para la producción de 5-alkil-5-alkanolida]

Mediante el uso del compuesto (1) producido por el procedimiento de producción anterior como una materia prima, es posible obtener una 5-alquil-5-alcanolida representada por la siguiente fórmula (6) general (de ahora en adelante referida simplemente como un "compuesto (6)"), que es útil como materiales de perfume o como sustancias fisiológicamente activas.

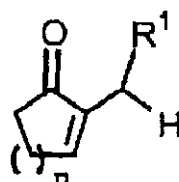


5 En la fórmula (6) general, n y R¹ son como se definieron anteriormente.

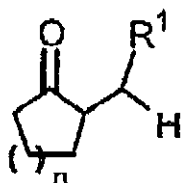
Más específicamente, el compuesto (6) puede ser producido por el siguiente procedimiento. Primero, el compuesto (1) es sometido a reacción de deshidratación para obtener el compuesto (2). El compuesto (2) así obtenido es sometido a una reacción de isomerización en presencia de un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico en n-butanol a reflujo para obtener el compuesto (3). Después, el compuesto (3) así obtenido se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C para obtener un compuesto (9) representado por la siguiente fórmula (9) general.



(2)



(3)



(9)

15 En la fórmula (9) general, n y R¹ son como se definieron anteriormente.

El compuesto (9) así obtenido es sometido después a oxidación de Baeyer-Villiger usando un agente oxidante tal como ácido peracético como se describe, por ejemplo, en la patente japonesa JP-A 9-104681 para producir de ese modo el compuesto (6).

20 **Ejemplos**

Ejemplo 1

25 Se cargó un matraz de cuatro bocas de 100 ml con 16,6 g (0,92 mol) de agua y 0,16 g (0,004 mol) de hidróxido de sodio. Después de enfriar el contenido del matraz a 15°C con agitación, se añadió gota a gota al matraz una disolución mixta que contenía 61,3 g (0,71 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 237,8 g (2,83 mol) de ciclopentanona y 36,0 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (concentración de hidróxido de sodio: 0,36% en masa) durante 6 h. Al tiempo del goteo, se retiró del matraz la mezcla de reacción

30 resultante a una velocidad 1,4 veces la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo (separador) para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Mientras, la capa orgánica separada como una capa superior de la mezcla de reacción se recogió cada hora y cada parte de la capa orgánica recogida cada hora se sometió a cromatografía de gases. Después de terminación del goteo, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las

35 respectivas capas y cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 3,06 g (0,036 mol) de valeraldehído, 106,5 g (0,63 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 2,13 g (0,014 mol) de pentilidenociclopentanona (proporción de conversión de valeraldehído: 95,0%; rendimiento: 89,9%).

40 Por otra parte, se confirmó que la capa orgánica retirada entre el tiempo en que transcurre una hora después de la iniciación del goteo y el tiempo en que transcurren dos horas después de la iniciación del goteo (entre la 1ª hora y la 2ª hora) contenía 0,9% en masa de valeraldehído y 32,4% en masa de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y la capa orgánica retirada entre el tiempo en que transcurrieron cinco horas después de la iniciación del goteo y el tiempo en que transcurrieron seis horas después de la iniciación del goteo (entre la 5ª hora y la 6ª hora) contenía 1,0% en

masa de valeraldehído y 32,6% en masa de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona. Esto mostró que la reacción transcurría de una manera estable durante el goteo. Además puesto que la cantidad de agua contenida en la capa acuosa y la cantidad de hidróxido de sodio después de la terminación del goteo fueron sustancialmente idénticas a las cargadas inicialmente, también se confirmó que la cantidad de agua disuelta en la capa orgánica y la cantidad del catalizador básico consumida por la reacción con ácido valérico contenida en el valeraldehído se suministraron de manera continua y se compensaron mediante la disolución acuosa de hidróxido de sodio que estaba goteando.

Ejemplo 2

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 200 ml con 33,0 g (1,83 mol) de agua y 0,64 g (0,02 mol) de hidróxido de sodio. Después de enfriar el contenido del matraz a 5°C con agitación, se añadió gota a gota al matraz una disolución mixta que contenía 123,6 g (1,44 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 482,2 g (5,73 mol) de ciclopentanona y 56,4 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (concentración de hidróxido de sodio: 0,22% en masa) durante 6 h. Al tiempo que goteaba, se retiró del matraz la mezcla de reacción resultante a una velocidad 1,7 veces la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Mientras, la capa orgánica separada como una capa superior de la mezcla de reacción se recogió cada 0,5 horas y cada parte de la capa orgánica recogida cada 0,5 horas fue sometida a cromatografía de gases. Después de la terminación del goteo, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las capas respectivas y cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 2,98 g (0,035 mol) de valeraldehído, 213,4 g (1,25 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 4,19 g (0,028 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 97,6% y 89,3%, respectivamente.

Además, se confirmó que la composición de la capa orgánica retirada durante una fase inicial de goteo de la disolución mixta (entre la 1ª hora y la 2ª hora) fue sustancialmente idéntica a la composición de la capa orgánica retirada durante una última fase de goteo de la disolución mixta (entre la 5ª hora y la 6ª hora) de manera similar al Ejemplo 1 y la reacción por lo tanto transcurrió de una manera estable.

Ejemplo 3

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 200 ml con 33,0 g (1,83 mol) de agua y 0,64 g (0,02 mol) de hidróxido de sodio. Después de enfriar el contenido del matraz a 5°C con agitación, se añadió gota a gota al matraz una disolución mixta que contenía 123,2 g (1,43 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 361,8 g (4,30 mol) de ciclopentanona y 47,9 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (concentración de hidróxido de sodio: 0,27% en masa) durante 6 h. Mientras goteaba, se retiró del matraz la mezcla de reacción resultante a una velocidad 1,9 veces la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Mientras, la capa orgánica separada como una capa superior de la mezcla de reacción se recogió cada 0,5 horas y cada parte de la capa orgánica recogida cada 0,5 horas se sometió a cromatografía de gases. Después de la terminación del goteo, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las respectivas capas y se analizó cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 4,87 g (0,057 mol) de valeraldehído, 211,8 g (1,24 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 4,20 g (0,028 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 96,0% y 88,9%, respectivamente.

Además, se confirmó que la composición de la capa orgánica retirada durante una fase inicial de goteo de la disolución mixta (entre la 1ª hora y la 2ª hora) fue sustancialmente idéntica a la composición de la capa orgánica retirada durante una última fase de goteo de la disolución mixta (entre la 5ª hora y la 6ª hora) de manera similar al Ejemplo 1 y la reacción por lo tanto transcurrió de una manera estable.

Ejemplo 4

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 200 ml con 33,0 g (1,83 mol) de agua y 0,63 g (0,02 mol) de hidróxido de sodio. Después de enfriar el contenido del matraz a 5°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución mixta que contenía 123,2 g (1,43 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 241,2 g (2,87 mol) de ciclopentanona y 35,5 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (concentración de hidróxido de sodio: 0,37% en masa) al matraz durante 6 h. Mientras goteaba, se retiró la mezcla de reacción resultante del matraz a una velocidad 2,1 veces la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Mientras, la capa orgánica separada como una capa superior de la mezcla de reacción se recogió cada 0,5 horas y cada parte de la capa orgánica recogida cada 0,5 horas se sometió a cromatografía de gases. Después de la terminación del goteo, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las respectivas capas y cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 10,09 g (0,12 mol) de valeraldehído, 191,7 g (1,13 mol)

de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 5,94 g (0,039 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 91,8% y 81,5%, respectivamente.

Además, se confirmó que la composición de la capa orgánica retirada durante una fase inicial de goteo de la disolución mixta (entre la 1ª hora y la 2ª hora) fue sustancialmente idéntica a la composición de la capa orgánica retirada durante una última fase de goteo de la disolución mixta (entre la 5ª hora y la 6ª hora) de manera similar al Ejemplo 1 y la reacción por lo tanto transcurrió de una manera estable.

Ejemplo 5

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 100 ml con 16,6 g (0,92 mol) de agua y 0,16 g (0,004 mol) de hidróxido de sodio. Después de enfriar el contenido del matraz a 15°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución mixta que contenía 165,3 g (1,92 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 646,4 g (7,68 mol) de ciclopentanona y 95,1 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (concentración de hidróxido de sodio: 0,35% en masa) al matraz durante 16 h. Mientras goteaba, se retiró del matraz la mezcla de reacción resultante a una velocidad 1,4 veces la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Mientras, la capa orgánica separada como una capa superior de la mezcla de reacción se recogió cada 1 hora y cada parte de la capa orgánica recogida cada 1 hora se sometió a cromatografía de gases. Después de terminación del goteo, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las respectivas capas y cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas se analizó cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 11,88 g (0,14 mol) de valeraldehído, 278,1 g (1,63 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 5,8 g (0,038 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 92,8% y 87,1%, respectivamente.

Las relaciones de composición de los principales componentes de la capa orgánica con el tiempo se muestran en la Tabla 1. Como resultado, como se muestra en la Tabla 1, se confirmó que incluso cuando la reacción se realizó de manera continua durante el periodo tan largo como 16 h, la reacción aún transcurría de una manera estable.

TABLA 1

Tiempo de reacción		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
Valeraldehído	% en masa	1,5	1,4	1,5	1,3	1,5	1,5	1,1	1,3
Ciclopentanona	% en masa	53,7	54,9	55,5	55,9	55,2	55,2	54,5	55,0
Pentilidenociclopentanona	% en masa	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7
2-(1-Hidroxi-n-pentil) ciclopentanona	% en masa	33,0	31,5	31,5	31,5	31,4	31,2	31,5	31,4
Valeraldehído	% en masa	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,5	1,4	1,3
Ciclopentanona	% en masa	54,4	54,9	55,1	54,9	54,5	55,2	55,2	55,0
Pentilidenociclopentanona	% en masa	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7
2-(1-Hidoxi-n-pentil) ciclopentanona	% en masa	31,7	31,6	31,4	31,2	31,2	30,8	31,2	31,2

Ejemplo comparativo 1-1

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 200 ml con 50,0 g (2,78 mol) de agua y 0,48 g (0,012 mol) de hidróxido de sodio. Después de enfriar el contenido del matraz a 15°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución mixta que contenía 59,7 g (0,69 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 237,9 g (2,83 mol) de ciclopentanona en el matraz durante 2 h. Mientras goteaba, se retiró la mezcla de reacción resultante del matraz a la misma velocidad que la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Después de la terminación del goteo de la disolución mixta, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las respectivas capas y cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 2,10 g (0,024 mol) de valeraldehído, 101,6 g (0,60 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 1,91 g (0,013 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 96,5% y 88,0%, respectivamente.

Ejemplo comparativo 1-2

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 200 ml con 27,2 g de la capa acuosa obtenida en el Ejemplo Comparativo 1-1 y 27,9 g (1,55 mol) de agua. Después de enfriar el contenido del matraz a 15°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución mixta que contenía 59,6 g (0,69 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 237,8 g (2,83 mol) de ciclopentanona al matraz durante 2 h. Mientras goteaba, se retiró la mezcla de reacción resultante del matraz a la misma velocidad que la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Después de terminación del goteo de la disolución mixta, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las respectivas capas y se analizó cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 3,79 g (0,044 mol) de valeraldehído, 98,3 g (0,58 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 1,62 g (0,011 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 93,6% y 86,0%, respectivamente.

Ejemplo comparativo 1-3

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 200 ml con 28,0 g de la capa acuosa obtenida en el Ejemplo Comparativo 1-2 y 28,2 g (1,56 mol) de agua. Después de enfriar el contenido del matraz a 15°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución mixta que contenía 59,0 g (0,68 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 237,8 g (2,83 mol) de ciclopentanona al matraz durante 2 h. Mientras goteaba, se retiró la mezcla de reacción resultante del matraz a la misma velocidad que la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Después de terminación del goteo de la disolución mixta, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las respectivas capas y se analizó cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 9,77 g (0,11 mol) de valeraldehído, 85,8 g (0,50 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil) ciclopentanona y 1,14 g (0,008 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 83,4% y 74,8%, respectivamente.

Ejemplo comparativo 1-4

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 200 ml con 27,7 g de la capa acuosa obtenida en el Ejemplo Comparativo 1-3 y 28,1 g (1,56 mol) de agua. Después de enfriar el contenido del matraz a 15°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución mixta que contenía 59,0 g (0,68 mol) de valeraldehído (contenido de ácido libre: 1,5 mg de KOH/g) y 237,8 g (2,83 mol) de ciclopentanona al matraz durante 2 h. Mientras goteaba, se retiró del matraz la mezcla de reacción resultante a la misma velocidad que la velocidad de goteo y se introdujo en un embudo de goteo para separar la mezcla de reacción en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa separada como una capa inferior de la mezcla de reacción se devolvió al matraz. Después de terminación del goteo de la disolución mixta, se separó la mezcla de reacción en el matraz en las respectivas capas y se analizó cada una de las capas orgánica y acuosa así separadas por cromatografía de gases. Como resultado, se confirmó que la capa orgánica contenía 43,5 g (0,51 mol) de valeraldehído, 25,4 g (0,15 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil) ciclopentanona y 0,21 g (0,001 mol) de pentilidenociclopentanona y la proporción de conversión de valeraldehído y el rendimiento del producto deseado fueron 26,2% y 22,0%, respectivamente.

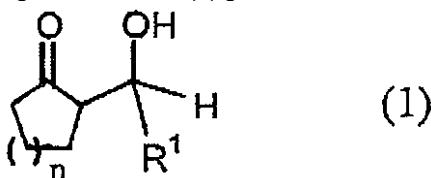
De los resultados de los Ejemplos 1 a 5, se reconoció que según el procedimiento de producción de la presente invención, se podía producir 2-(1-hidroxi-alkil)cicloalcanona con un alto rendimiento de una manera continua. Por otra parte, a partir de los resultados de los Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-4, se confirmó que en el caso en que el procedimiento de producción se llevara a cabo sin la etapa de adición de una cantidad adicional de agua que contenía el catalizador básico al sistema de reacción para mantener una concentración constante del catalizador básico y/o una cantidad constante de agua en el sistema de reacción, el procedimiento fracasó en proporcionar buenos resultados.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, fue posible producir de manera continua 2-(1-hidroxi-alkil)cicloalcanonas, al tiempo que se evitaba la reducción en el rendimiento del producto deseado. Estos compuestos son útiles como un producto intermedio para la síntesis de sustancias fisiológicamente activas y materiales de perfume.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir una 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona sometiendo una cicloalcanona y un aldehído de alquilo a condensación aldólica en presencia de agua y un catalizador básico, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas (i) a (iii):
- 5 Etapa (i): mezclar de manera continua la cicloalcanona y el aldehído de alquilo en el agua y el catalizador básico para formar un sistema de reacción y permitir que los dos compuestos reaccionen entre sí;
- 10 Etapa (ii): retirar de manera continua una mezcla de reacción producida en la etapa (i) del sistema de reacción, al tiempo que se permite que transcurra la etapa (i) y
- 15 Etapa (iii): añadir una cantidad adicional de agua que contiene el catalizador básico al sistema de reacción para mantener una concentración constante del catalizador básico y/o una cantidad constante de agua en el sistema de reacción, al tiempo que se permite que transcurra la etapa (ii).
2. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la etapa (iv) de separación de la mezcla de reacción retirada en la etapa (ii) en una capa orgánica y una capa acuosa para reutilizar la capa acuosa.
- 20 3. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende además la etapa (v) de someter la capa orgánica separada en la etapa (iv) a destilación para recuperar la cicloalcanona contenida en la capa orgánica y, a continuación reutilizar la cicloalcanona en el sistema de reacción.
- 25 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cicloalcanona se añade en una cantidad de 2 a 6 moles por 1 mol del aldehído de alquilo añadido.
- 30 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que una cantidad de la mezcla de reacción retirada es de 1 a 2,5 veces una cantidad total de la cicloalcanona y aldehído de alquilo añadidos, en términos de una relación en volumen entre ellas.
- 35 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción en la etapa (i) se realiza a una temperatura de -5 a 40°C.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la 2-(1-hidroxi)alquil)cicloalcanona es un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) general:



en la que n es un número entero de 1 ó 2 y R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 8 átomos de carbono.

[Fig.1]

