

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 617**

51 Int. Cl.:

C07C 45/66 (2006.01)
C07C 45/67 (2006.01)
C07C 45/72 (2006.01)
C07C 49/493 (2006.01)
C07C 49/597 (2006.01)
C07C 49/647 (2006.01)
C07C 67/343 (2006.01)
C07C 69/716 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2003 E 03029676 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1433773**

54 Título: **Procedimiento de producción de derivados de cicloalcanonas**

30 Prioridad:

26.12.2002 JP 2002378005

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

11.04.2014

73 Titular/es:

**KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, Nihonbashi-Kayabacho 1-chome Chuo-ku
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**MINE, KOJI y
FUKUDA, KIMIKAZU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 454 617 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 de producción de derivados de cicloalcanonas

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de derivados de 2-cicloalcanona útiles como un intermedio para síntesis de una sustancia fisiológicamente activa y un perfume, un procedimiento que usa el mismo para producir (3-oxo-2-alkilcicloalquil)acetato de alquilo y/o (3-oxo-2-aryl-cicloalquil)acetato de alquilo útil como un material de perfume y una sustancia fisiológicamente activa y un procedimiento de producción de una alcanolida específica que contiene un alquilo o un arilo en una posición especificada.

Técnica anterior

- 10 El documento JP-A 56-147740 describe un procedimiento de producción de 2-(1-hidroxi-alkil)cicloalcanona en el que una cicloalcanona y un alkilaldehído se someten a una condensación aldólica usando un catalizador básico en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 0,1 mol por mol de alkilaldehído y el documento JP-A 2001-335529 describe un procedimiento de producción de lo mismo por condensación aldólica usando un catalizador básico en una cantidad de 0,04 mol o menor por mol de alkilaldehído.

- 15 Sin embargo, el alkilaldehído se oxida fácilmente inherentemente para formar un ácido alkilcarboxílico y este ácido alkilcarboxílico se hace reaccionar con el catalizador básico durante la condensación aldólica para reducir la actividad catalítica significativamente, bajando así significativamente el rendimiento y la selectividad en muchos casos.

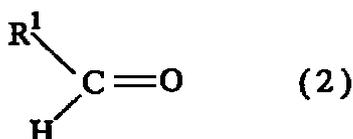
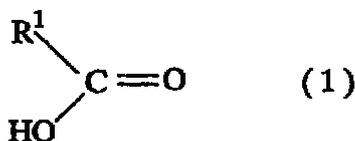
- 20 Para evitar tal oxidación, se adopta un procedimiento de almacenamiento y uso del alkilaldehído sellando con nitrógeno, pero la oxidación transcurre gradualmente haciendo inevitable la contaminación con un ácido alkilcarboxílico.

- 25 En los procedimientos descritos en los documentos JP-A 56-147740 y JP-A 2001-335529 supra, se usa una cicloalcanona en exceso de un alkilaldehído y así la cicloalcanona no reaccionada permanece después de la reacción. La cicloalcanona se disuelve en una gran cantidad en la capa acuosa usada en la reacción de tal forma que si la capa acuosa se descarta después de una reacción, la cicloalcanona que permanece sin reaccionar se perderá en una gran cantidad, incrementando así un impacto ambiental.

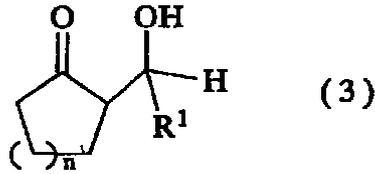
Sumario de la invención

- 30 La presente invención proporciona un procedimiento de producción de un compuesto representado por fórmula (3) (referido en adelante como compuesto (3)), que incluye someter una cicloalcanona y un aldehído representado por fórmula (2) (referido en adelante como aldehído (2)) que contiene un ácido carboxílico representado por fórmula (1) (referido en adelante como ácido carboxílico (1)), a condensación aldólica en presencia de agua y un catalizador básico, en el que la cantidad molar (referida en adelante como A) del catalizador básico añadido no es menos que la cantidad molar (referida en adelante como B) del ácido carboxílico (1) representado por la fórmula (1) (referido en adelante como ácido carboxílico (1)) contenida en el aldehído (2) y la diferencia entre A y B, es decir, (A - B) es 0,06 mol o menos por mol del aldehído (2).

- 35 La invención se refiere también a un procedimiento de producción de el compuesto (3) en el que una capa acuosa obtenida por la reacción de condensación aldólica se puede usar repetidamente.

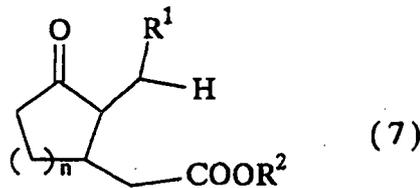


40

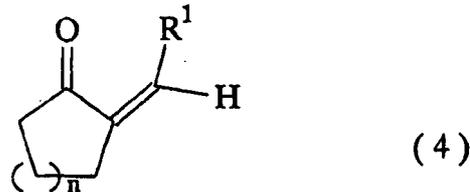


en el que n es un número entero de 1 o 2 y R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C1 a C8 o un grupo arilo sustituido o insustituido.

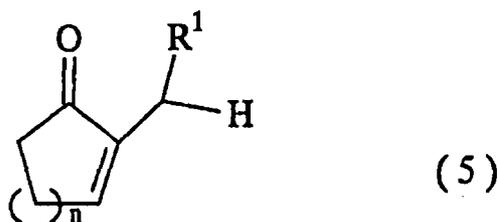
- 5 Adicionalmente, la presente invención proporciona un procedimiento de producción de un compuesto representado por fórmula (7) (referido en adelante como compuesto (7)):



- 10 en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define anteriormente y R² es un grupo alquilo C1 a C3 lineal o ramificado, que incluye producir el compuesto (3) por el procedimiento según se describe anteriormente y deshidratar el compuesto (3) para dar un compuesto representado por fórmula (4) (referido en adelante como compuesto (4)):



en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define anteriormente, isomerizando después el compuesto (4) para dar un compuesto representado por fórmula (5) (referido en adelante como compuesto (5)):

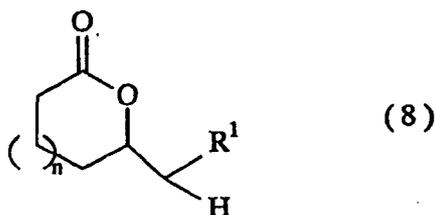


- 15 en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define anteriormente, haciendo reaccionar después el compuesto (5) con un diéster malónico representado por fórmula (6):



en la que R² tiene el mismo significado según se define anteriormente y dos grupos R² pueden ser el mismo o diferentes el uno del otro; y hacer reaccionar el producto con agua para dar el compuesto (7).

- 20 La presente invención proporciona un procedimiento de producción de un compuesto representado por fórmula (8) (referido en adelante como compuesto (8)):



en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define anteriormente, lo que incluye producir el compuesto (3) por el procedimiento como se describe anteriormente y deshidratar el compuesto (3) para dar el compuesto (4),

5 isomerizándolo subsiguientemente para dar el compuesto (5) e hidrogenándolo, seguido por oxidación de Baeyer-Villiger.

Explicación detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a proporcionar un procedimiento de producción de el compuesto (3) de forma estable en rendimiento alto y selectividad alta independientemente del contenido de ácido carboxílico en aldehído, un procedimiento de producción de el compuesto (3) usando una cicloalcanona de forma efectiva para reducir un impacto ambiental y un procedimiento usando la misma para producir un derivado de cicloalcanona útil como un material de perfume y una sustancia fisiológicamente activa.

15 Los inventores presentes han encontrado que el compuesto (3) se puede obtener de forma estable en alto rendimiento y selectividad alta independientemente del contenido de ácido carboxílico en aldehído controlando la cantidad de adición de un catalizador básico para ser una cantidad equimolecular o más en relación con el ácido carboxílico contenido en el aldehído y para ser una cantidad específica o menos en relación al aldehído tal como para llevar a cabo una reacción.

20 Los inventores presentes han encontrado también que la capa acuosa usada en la reacción se usa repetidamente, por lo que la cicloalcanona puede usarse eficientemente mientras que el agua residual puede reducirse, conduciendo así a una reducción en el impacto ambiental. Los autores de la presente invención encontraron a lo largo de su estudio que cuando se usa la capa acuosa de nuevo después de ajuste de pH con un ácido y separación de la capa, el rendimiento de la reacción se reduce tras acumulación de una gran cantidad de sales neutras, pero esta reducción se puede evitar limitando la cantidad del catalizador básico usado en una reacción a la cantidad mínima para permitir que la reacción prosiga.

25 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, una cicloalcanona y el aldehído (2) que contiene el ácido carboxílico (1) se usan como los materiales de partida para producir el compuesto (3) de forma estable en rendimiento alto y selectividad alta independientemente del contenido del ácido carboxílico (1) en el aldehído (2) y simultáneamente la cicloalcanona se puede usar de forma efectiva reduciendo así el agua residual reduciendo de este modo un impacto ambiental. Adicionalmente, el compuesto resultante (3) se puede usar para producir eficientemente los compuestos (7) y (8) útiles como materiales de perfume y como sustancias fisiológicamente activas.

30 [Procedimiento de producción de el compuesto (3)]

La cicloalcanona usada en el procedimiento de producción de el compuesto (3) en la presente invención es ciclopentanona o ciclohexanona, preferentemente ciclopentanona. El aldehído (2) es preferentemente un aldehído en el que R¹ es preferentemente un grupo alquilo C1 a C8, más preferentemente un alquilaldehído C3 a C5. El aldehído (2) es aún más preferentemente un aldehído (valeraldehído) que tiene un grupo alquilo lineal C4.

35 El aldehído (2) usado en la presente invención contiene su óxido es decir el ácido carboxílico (1). El procedimiento de cuantificación del ácido carboxílico (1) en el aldehído (2) incluye, por ejemplo, cromatografía líquida, cromatografía de gases, valoración, etc., pero en consideración a la conveniencia, se usa deseablemente el valor ácido determinado por valoración.

El catalizador básico usado en la presente invención es preferentemente un compuesto representado por fórmula (9):



en la que M es un metal alcalino tal como Li, Na y K o un metal alcalinotérreo tal como Mg, Ca y Ba, preferentemente un metal alcalino y m es un número entero de 1 o 2.

45 En la presente invención, la cantidad (A) del catalizador básico añadido no es menos que la cantidad (B) del ácido carboxílico (1) contenido en el aldehído (2) (es decir, la cantidad (A) no es menos que la cantidad equimolecular del ácido carboxílico (1)) y la diferencia entre A y B, es decir, (A - B) es 0,06 mol o menos, preferentemente 0 to 0,02 mol, más preferentemente 0,001 a 0,005 mol, por mol del aldehído (2), desde el punto de vista de lograr buena velocidad de

reacción y buen rendimiento de reacción.

La cantidad (B) del ácido carboxílico (1) contenido en el aldehído (2) corresponde al número de moles de KOH para el valor ácido (mg-KOH/g) del aldehído (2). Es decir, un número molar requerido de KOH se determina a partir del valor ácido (mg-KOH/g) del aldehído (2) y la cantidad del aldehído (2) y el catalizador básico en una cantidad de no menos que la cantidad equimolecular del número molar requerido de KOH se puede añadir para evitar una reducción en rendimiento y selectividad. La diferencia entre A y B (A - B); es decir, la cantidad de (A) del catalizador básico añadido menos la cantidad (correspondiente a B) del catalizador básico que reacciona con el ácido carboxílico (1)) es la cantidad del catalizador básico efectiva para permitir que la reacción prosiga y (A - B) puede hacerse 0,06 mol o menos por mol del aldehído (2) para evitar formación de subproductos tales como dímeros de cicloalcanona. Incluso si la capa acuosa se usa repetidamente, se puede mantener rendimiento alto.

Adicionalmente, en el procedimiento de la presente invención, la proporción en peso de agua añadida a la cicloalcanona es preferentemente 0,2 a 1,2, más preferentemente 0,4 a 1,2, especialmente preferentemente 0,4 a 0,6, desde el punto de vista de evitar formación de subproductos tales como dímeros de aldehído (2), dímeros de cicloalcanona y componentes de punto de ebullición alto.

La cicloalcanona se hace reaccionar con el aldehído (2) de tal forma que la relación molar de la cicloalcanona al aldehído (2) es preferentemente 1 o más desde el punto de vista de rendimiento más alto, más preferentemente 1,2 a 4,0, aún más preferentemente 1,2 a 3,0, especialmente 1,5 a 2,7 mol, desde el punto de vista de recuperar un exceso de la cicloalcanona.

La temperatura de reacción de la condensación aldólica es preferentemente -5 a 40 °C, más preferentemente -5 a 30 °C, desde el punto de vista de prevención de coagulación de la capa acuosa y de prevención de formación de dímeros de cicloalcanona, etc.

Se desea, en el procedimiento de la presente invención que la cicloalcanona, el agua y el catalizador básico se carguen en un reactor y mientras que la mezcla se mantiene a la temperatura de reacción anteriormente descrita, el aldehído (2) se añade gota a gota a ella. El tiempo de goteo no afecta al rendimiento y puede cambiarse dependiendo de la capacidad de controlar la temperatura del reactor. Después de que se añade el aldehído (2), se puede llevar a cabo la reacción de maduración para incrementar el grado de conversión. El tiempo de maduración no está limitado particularmente y a medida que el tiempo se incrementa, se incrementan gradualmente los subproductos. En consideración de la productividad, se desea que el tiempo de goteo del aldehído (2) sea aproximadamente 1 a 8 horas y que el tiempo de maduración sea aproximadamente 1 a 6 horas. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera de gas inerte. El gas inerte incluye nitrógeno, argón, etc.

La presión de la reacción de condensación aldólica, en términos de presión absoluta, es preferentemente 10 kPa a 1 MPa, más preferentemente 50 a 300 kPa, aún más preferentemente más o menos de 100 kPa.

Debido a que la reacción de condensación aldólica es una reacción en un sistema de dos capas de cicloalcanona y agua, el uso de un disolvente que destruya el sistema no es preferible. El disolvente usado en la presente invención no está limitado particularmente, dado que es inerte con respecto al sistema de reacción y no dificulta la separación y purificación del producto y tales disolventes incluyen aquellos que tienen un punto de ebullición en el intervalo de 140 a 210 °C, tales como disolventes de hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, etc.) y disolventes de hidrocarburos alifáticos (nonano, decano, undecano, etc.).

Debido a que la capa acuosa usada en la reacción de condensación aldólica contiene una gran cantidad de la cicloalcanona, la capa acuosa se separa preferentemente y se usa repetidamente. Debido a que una parte de la capa acuosa se distribuye en la capa aceitosa, su cantidad correspondiente de agua y un catalizador básico se puede añadir adicionalmente en la reacción para uso repetido. Si es necesario, se puede añadir adicionalmente.

En presencia del catalizador básico, la separación de la capa puede ser consumidora de mucho tiempo. En este caso, la capa se puede separar para uso repetido después de ajuste con un ácido a pH al que la capa se puede separar fácilmente. Cuando es también necesario recuperar la cicloalcanona por destilación a partir de la capa aceitosa después de la separación de la capa, el valor de pH se regula deseablemente en el intervalo ácido, preferentemente en el intervalo de pH 4 a 7, con el fin de evitar la descomposición del compuesto (3).

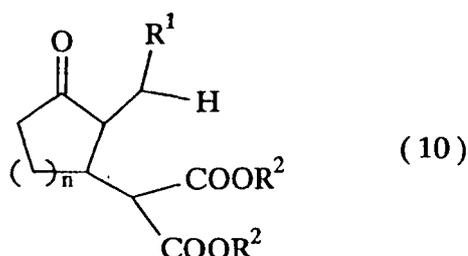
El ácido usado aquí no está particularmente limitado y se pueden usar ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos generales, pero con respecto a manejo fácil, costes, etc., el ácido es preferentemente ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido fosfórico condensado.

Cuando se añade el ácido, es deseable añadir, además de la cantidad anteriormente descrita del catalizador básico, el catalizador básico en una cantidad tal como para neutralizar o alcalinizar (a pH 7 o mayor) la capa acuosa con el fin de usar la capa acuosa de nuevo en la reacción.

[Procedimiento de producción de el compuesto (7)]

Usando el compuesto (3) obtenido por el procedimiento anterior como el material de partida, el compuesto (7) útil como un material de perfume y un activador fisiológico se puede obtener por un procedimiento descrito por ejemplo en el documento JP-A 56-147740.

- 5 Específicamente, el compuesto (3) está sometido a reacción de deshidratación con ácido oxálico o similares para dar compuesto (4) que se somete después a reacción de isomerización en presencia de un ácido acuoso (ácido clorhídrico o ácido bromhídrico) en n-butanol sometido a reflujo dando el compuesto (5). Después, el compuesto (5) se hace reaccionar con el compuesto (6) en presencia de un catalizador básico dando un compuesto representado por fórmula (10) (referido en adelante como compuesto (10)):



- 10 en la que n, R¹ y R² tienen el mismo significado que anteriormente.

El compuesto (6) se deja reaccionar, preferentemente en exceso molar de 1 a 5, más preferentemente en exceso molar de 1,2 a 2, con el compuesto (5).

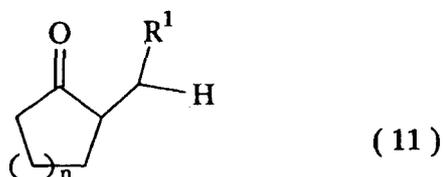
- 15 El catalizador básico incluye un metal alcalino tal como sodio y potasio y un alcóxido de metal alcalino tal como alcóxido de sodio y alcóxido de potasio. El catalizador se usa en una relación molar de preferentemente 0,005 a 0,2 con respecto al compuesto (5). El disolvente es preferentemente un disolvente polar tal como alcohol. La temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de -10 a 30 °C, más preferentemente en el intervalo de 0 a 20 °C.

Después, el compuesto resultante (10) se puede hacer reaccionar con agua para producir el compuesto (7). Preferentemente, se añade agua gota a gota al sistema de reacción en una relación molar de 1 a 3 con respecto al compuesto (10) durante la reacción. La temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de 150 a 250 °C.

- 20 [Procedimiento de producción de el compuesto (8)]

Usando el compuesto (3) obtenido por el procedimiento anterior como el material de partida, el compuesto (8) útil como un material de perfume y como un activador fisiológico puede obtenerse por un procedimiento general conocido en la técnica.

- 25 Por ejemplo, el compuesto (3) está sometido a reacción de deshidratación de la misma manera que en producción del compuesto (7) para dar el compuesto (4) y el compuesto (4) está sometido a reacción de isomerización de la misma manera para dar el compuesto (5). Después, el compuesto (5) se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C para dar un compuesto relacionado representado por fórmula (11) (referido en adelante como compuesto (11)).



- 30 en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define anteriormente.

El compuesto (11) resultante se somete, por ejemplo, a oxidación de Baeyer-Villiger con un agente oxidante tal como ácido peracético como se describe en el documento JP-A 9-104681 para dar el compuesto (8).

Ejemplos

Ejemplo 1

- 35 Valeraldehído con un valor ácido de 3,4 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 117,6 g (1,4 mol) de ciclopentanona, 125,2 g de agua y 2,8 g (0,033 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml, después la mezcla se enfrió a 0 °C en agitación y se añadieron 72,4 g (0,84 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 4 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 4 horas.

Después de que se terminó la reacción, la mezcla se neutralizó con 17,4 g de ácido sulfúrico al 10 % y la capa orgánica se analizó por cromatografía de gases. En este análisis, se usó una columna de metilsilicio y se añadió éter monoetílico de dietilenglicol (carbitol) como el estándar. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 124,4 g (0,73 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 87,4 %) y 2,5 g (0,016 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Ejemplo 2

Valeraldehído con un valor ácido de 4,2 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 719 g (8,55 mol) de ciclopentanona, 320 g de agua y 3,5 g (0,042 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 2 l, después la mezcla se enfrió a 15°C en agitación y se añadieron 319 g (3,70 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó y analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 557 g (3,27 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 89,0 %) y 6,8 g (0,044 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Ejemplo 3

Valeraldehído con un valor ácido de 3,4 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 719 g (8,55 mol) de ciclopentanona, 325 g de agua y 2,8 g (0,034 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 2 l, después la mezcla se enfrió a 15°C en agitación y se añadieron 337 g (3,91 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó y analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 562 g (3,30 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 85,0%) y 9,5 g (0,063 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Ejemplo 4

Valeraldehído con un valor ácido de 2,1 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 199 g (2,37 mol) de ciclopentanona, 60 g de agua y 1,2 g (0,014 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml. Después la mezcla se enfrió a 15 °C en agitación y se añadieron 60 g (0,70 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción hubo finalizado, la mezcla se neutralizó y analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 107 g (0,63 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 90,5 %) y 2,0 g (0,013 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Ejemplo 5

Valeraldehído con un valor ácido de 8,6 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 719 g (8,55 mol) de ciclopentanona, 326 g de agua y 10,0 g (0,046 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 2 l, después la mezcla se enfrió a 15 °C en agitación y se añadieron 319 g (3,70 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Por lo tanto, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas, pero el valeraldehído no convertido permaneció y el rendimiento fue del 65,3 %.

Se añadieron a ello 15,8 g adicionales (0,19 mol) de NaOH al 48 % y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó y analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 521 g (3,06 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 83,8%) y 18,2 g (0,119 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Ejemplo comparativo 1

Valeraldehído con un valor ácido de 7,3 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 178 g (2,14 mol) de ciclopentanona, 80 g de agua y 0,62 g (0,007 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml, después la mezcla se enfrió a 15 °C en agitación y se añadieron 80,4 g (0,93 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó y analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 62,9 g (0,37 mol) 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (40,0 % de rendimiento) y 0,55 g (0,004 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Las condiciones de reacción y los resultados en los ejemplos 1 a 5 y el ejemplo comparativo 1 se muestran conjuntamente en la tabla 1.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ej. comparativo 1
Valor de ácido de valeraldehído (mg-KOH/g)	3,4	4,2	3,4	2,1	8,6	7,3
Cantidad de valeraldehído añadida (P) (mol)	0,84	3,70	3,91	0,70	3,70	0,93
Contenido (B) de ácido carboxílico en valeraldehído (mol)	0,004	0,024	0,020	0,002	0,049	0,010
Cantidad añadida de ciclopentanona (% mol)	1,40	8,55	8,55	2,37	8,55	2,14
Cantidad añadida (A) de NaOH (mol)	0,033	0,042	0,034	0,014	0,236	0,007
Cantidad de NaOH efectivo (A - B) (mol)	0,029	0,019	0,014	0,012	0,187	-0,003
Temperatura de reacción (°C)	0	15	15	15	15	15
Tiempo de caída de valeraldehído (horas)	4	5	5	5	5	5
Tiempo de maduración (horas)	4	2	3	2	6	3
Ciclopentanona/Valeraldehído (relación molar)	1,7	2,3	2,2	3,4	2,3	2,3
NaOH añadido/Valeraldehído (relación molar)	0,0394	0,0115	0,0087	0,0201	0,0637	0,0080
NaOH efectivo/Valeraldehído *1 (relación molar)	0,0342	0,0051	0,0035	0,0170	0,0505	-0,0032
Agua/Ciclopentanona (relación en peso)	1,06	0,45	0,45	0,30	0,45	0,45
Contenido (Q) de 2-(1-hidroxil-n-pentil)ciclopentanona (mol)	0,73	3,27	3,30	0,63	3,06	0,37
Rendimiento (en %) *2	87,4	89,0	85,0	90,5	83,8	40,0
*1: diferencia entre A y B (A - B) por mol de alquilaldehído						
*2: rendimiento (%) = $[Q/(P - B)] \times 100$						

Ejemplo 6

(a) Valeraldehído con un valor ácido de 1,0 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 112,3 g (1,34 mol) de ciclopentanona, 50,0 g de agua y 0,24 g (0,0029 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml, después la mezcla se enfrió a 15 °C en agitación y se añadieron 50,0 g (0,58 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó con 0,23 g (0,0025 mol) de ácido fosfórico condensado al 105 % y se separó en dos capas a 40 °C. La capa orgánica resultante fue de 170,4 g y la capa acuosa fue de 42,4 g. El pH de la capa acuosa fue 5,5. La capa orgánica se analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 86,0 g (0,505 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 87,2 %), 2,29 g (0,015 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona y 1,9 g (0,011 mol; 1,1 % de contenido) de dímero de ciclopentanona y la capa acuosa contenía 2,8 g de ciclopentanona. Se pudieron recuperar por destilación 58,3 g de ciclopentanona y 8 g de agua por destilación a partir de la capa orgánica. El ácido fosfórico contenido en la capa acuosa, según se determina por valoración con NaOH para convertirlo en fosfato trisódico, fue de 0,0062 mol.

(b) Después, la capa acuosa y la fracción destilada de (a) se introdujeron en un matraz de 500 ml de cuatro cuellos y después se añadieron a ello 51,1 g de ciclopentanona (1,34 mol incluyendo una ciclopentanona re-usada) y 0,87 g (0,0105 mol) de NaOH al 48 %, incluyendo NaOH para convertir ácido fosfórico contenido en la capa acuosa a fosfato trisódico. La mezcla se enfrió a 15 °C en agitación y se añadieron 50,0 g (0,58 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó con 0,84 g (0,009 mol) de ácido fosfórico condensado al 105 % y se separó en dos capas a 40 °C. El pH de la capa acuosa fue 5,5. La capa orgánica resultante fue de 171,2 g y la capa acuosa fue de 4,33 g. La capa orgánica se analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 83,5 g (0,490 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 84,6%) y 2,28 g (0,015 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona. Se pudieron recuperar por destilación 61,7 g de ciclopentanona y 8,5 g de agua a partir de la capa orgánica. El ácido fosfórico contenido en la capa acuosa, según se determina por valoración con NaOH para convertirlo en fosfato trisódico, fue de 0,028 mol.

(c) La capa acuosa y la fracción destilada de (b) se introdujeron en un matraz de 500 ml de cuatro cuellos y después se añadieron a ello 48,2 g de ciclopentanona (1,34 mol incluyendo una ciclopentanona re-usada) y 1,96 g (0,0236 mol) de NaOH al 48 %, incluyendo NaOH para convertir ácido fosfórico contenido en la capa acuosa a fosfato trisódico. La mezcla se enfrió a 15 °C en agitación y se añadieron 50,0 g (0,58 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó con 1,89 g (0,0203 mol) de ácido fosfórico condensado al 105 % y se separó en dos capas a 40 °C. El pH de la capa acuosa fue 5,5. La capa orgánica resultante fue de 170,7 g y la capa acuosa fue de 4,72 g. La capa orgánica se analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 82,4 g (0,484 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 83,5%) y 2,25 g (0,015 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Ejemplo comparativo 2

(a) Valeraldehído con un valor ácido de 7,5 mg-KOH/g se usó como el material de partida. Se introdujeron 224,6 g (2,67 mol) de ciclopentanona, 100 g de agua y 9,7 g (0,116 mol) de NaOH al 48 % en un matraz de cuatro cuellos de 1 l, después la mezcla se enfrió a 15°C en agitación y se añadieron 100 g (1,16 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó con 9,3 g (0,100 mol) de ácido fosfórico condensado al 105 % y se separó en dos capas a 40 °C. La capa orgánica resultante fue de 343,7 g y la capa acuosa fue de 99,9 g. El pH de la capa acuosa fue 5,5. La capa orgánica se analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 165,8 g (0,974 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 84,9%), 4,58 g (0,030 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona y 10,1 g (0,060 mol; 2,9% de contenido) de dímero de ciclopentanona y la capa acuosa contenía 6,7 g de ciclopentanona. Se pudieron recuperar por destilación 116,7 g de ciclopentanona y 16 g de agua a partir de la capa orgánica. El ácido fosfórico contenido en la capa acuosa, según se determina por valoración con NaOH para convertirlo en fosfato trisódico, fue de 0,251 mol.

(b) Después, la capa acuosa y la fracción destilada en (a) se introdujeron en un matraz de 1 l de cuatro cuellos, después se añadieron a ello 224,6 g de ciclopentanona (2,67 mol incluyendo ciclopentanona re-usada) y 22,6 g (0,271 mol) de NaOH al 48 %, incluyendo NaOH para convertir ácido fosfórico contenido en la capa acuosa a fosfato trisódico. La mezcla se enfrió a 15 °C en agitación y se añadieron 100 g (1,16 mol) de valeraldehído gota a gota a la misma temperatura durante 5 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se finalizó, la mezcla se neutralizó con 21,7 g (0,233 mol) de ácido fosfórico condensado al 105 % y se separó en dos capas a 40 °C. El pH de la capa acuosa fue 5,5. La capa orgánica resultante fue de 348,8 g y la capa acuosa fue de 123,2 g. La capa orgánica se analizó de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 113,5 g (0,667 mol) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (rendimiento del 58,1 %) y 4,56 g (0,030 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona.

Las condiciones de reacción y los resultados en el ejemplo 6 y en el ejemplo comparativo 2 se muestran colectivamente en la tabla 2.

Tabla 2

	Ejemplo 6			Ejemplo comparativo 2	
	Etapa (a)	Etapa (b)	Etapa (c)	Etapa (a)	Etapa (b)
Valor de ácido de valeraldehído (mg-KOH/g)	1	1	1	7,5	7,5
Cantidad añadida (P) de valeraldehído (mol)	0,58	0,58	0,58	1,16	1,16
Contenido (B) de ácido carboxílico en valeraldehído (mol)	0,00089	0,00089	0,00089	0,013	0,013
Cantidad añadida de ciclopentanona (mol)	1,34	1,34	1,34	2,67	2,67
Cantidad añadida (A) de NaOH (mol)	0,0029	0,0105	0,0236	0,116	0,271
Cantidad (C) de NaOH en capa acuosa recuperada (mol)		0,0024	0,0107		0,098
Cantidad (D) de catalítico * ¹ (mol)	0,0029	0,0066	0,0067	0,116	0,117
Cantidad de NaOH efectivo (D - B) (mol)	0,0020	0,0057	0,0058	0,103	0,104
Cantidad añadida de ácido fosfórico (mol)	0,0025	0,0090	0,0203	0,100	0,233
Cantidad de ácido fosfórico en capa acuosa recuperada (mol)	0,0021	0,0075	0,017	0,084	0,193
Cantidad (E) de NaOH para convertir ácido fosfórico en sal de Na (mol)	0,0062	0,028		0,251	
Temperatura de reacción (°C)	15	15	15	15	15
Tiempo de caída de valeraldehído (horas)	5	5	5	5	5
Tiempo de maduración (h)	2	2	2	2	2
Ciclopentanona/Valeraldehído (relación molar)	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
NaOH añadido/Valeraldehído (relación molar)	0,0050	0,0180	0,0406	0,1001	0,2332
NaOH efectivo/Valeraldehído * ² (relación molar)	0,0034	0,0099	0,0100	0,0887	0,0896
Agua/Ciclopentanona (relación en peso)	0,445	0,445	0,445	0,445	0,445
Contenido (Q) de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona (mol)	0,505	0,490	0,484	0,974	0,667
Rendimiento (en %) * ³	87,2	84,6	83,5	84,9	58,1
Contenido en dímero de ciclopentanona (%)	1,1	-	-	2,9	-
*1: D = A + C - (E en la etapa anterior)					
*2: cantidad de catalizador efectivo (D-B) por mol de alquilaldehído					
*3: rendimiento (%) = [Q/(P - B)] x 100					

Como es evidente a partir de la tabla 2, la diferencia entre A y B (A - B) en la etapa (a) en el ejemplo 6 fue 0,06 mol o menos por mol de aldehído, mientras que aquella de la etapa (a) en el ejemplo comparativo 2 fue más alta que 0,06 moles por mol de aldehído. En el ejemplo comparativo 2, por lo tanto, el contenido de dímero de ciclopentano en la etapa (a) fue alto y el rendimiento en la etapa (b) donde la capa acuosa se usó de nuevo fue más bajo que aquel del ejemplo 6.

Ejemplo 7

La reacción en el ejemplo 1 se llevó a cabo dos veces, el producto se destiló recuperando ciclopentanona y agua, después se añadieron 0,0206 mol de ácido oxálico a 1,01 mol de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 0,022 mol de 2-pentilideno ciclopentanona del producto y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C. La mezcla de reacción contenía 141 g (0,93 mol) de 2-pentilideno ciclopentanona. Su producto filtrado se disolvió en 153 g de n-butanol y se calentó a 130

5

10

5 °C y después se añadió gota a gota una mezcla de 14,5 g (0,15 mol) de 3-picolina y 10,5 g (0,1 mol) de ácido clorhídrico al 35 % a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3,5 horas. Después de que se finalizó la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa y la capa orgánica se analizó. El resultado indicó que la mezcla de reacción contenía 118 g de 2-pentil-2-ciclopentenona. El rendimiento en esta reacción de isomerización fue del 83 %.

10 A partir de esta mezcla de reacción, se purificaron 95 g de 2-pentil-2-ciclopentenona (0,6 mol). Por separado, se disolvieron 118 g (0,9 mol) de dimetilmalonato en 38 g de metanol anhidro en una atmósfera de nitrógeno y después se enfriaron a 0 °C y se añadieron a ello 6,5 g (0,036 mol) de metóxido de sodio (metanol al 30 %). 95 g (0,6 mol) de 2-pentil-2-ciclopentenona obtenidos anteriormente se añadieron gota a gota a ello a 0 °C durante 2 horas. Después de eso, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Después de eso, el dimetilmalonato no reaccionado se destiló a presión reducida, por lo que se obtuvieron 160 g de producto de adición de Michael.

15 El producto de adición de Michael obtenido anteriormente se añadió a un dispositivo de reacción equipado con un tubo de destilación y después se calentó a 215 °C y se añadió agua gota a gota a una velocidad de 3,2 g/h (2 %/h). Añadiendo agua gota a gota, la mezcla se hizo reaccionar durante 4 horas a 215 °C mientras que se destilaron el dióxido de carbono y el metanol generados. Después de que la reacción se finalizó, se obtuvieron 123 g de 3-oxo-2-pentilciclopentilacetato de metilo en 126 g de producto en bruto. El rendimiento en el procedimiento completo fue del 60 %.

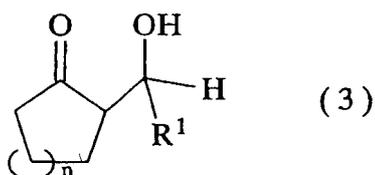
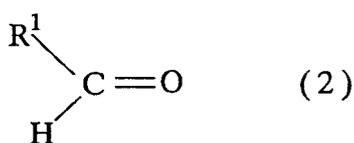
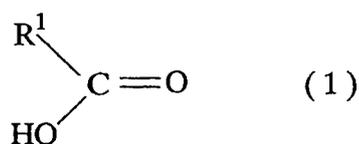
20 El producto en bruto se refinó por destilación dando 3-oxo-2-pentilciclopentilacetato de metilo teniendo un aroma similar al del jazmín afrutado, que también fue excelente como un material de perfume.

Ejemplo comparativo 3

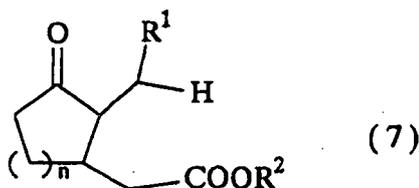
25 La reacción en el ejemplo comparativo 1 se llevó a cabo 3 veces, el producto se destiló recuperando ciclopentanona y agua, después se añadieron 0,0206 mol de ácido oxálico a 1,11 mol de 2-(1-hidroxi-n-pentil)ciclopentanona y 0,012 mol de 2-pentilideno ciclopentanona del producto y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C. Después de eso, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 7 dando 3-oxo-2-pentilciclopentilacetato de metilo. Como un resultado, el rendimiento en el procedimiento completo fue del 28 %.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por fórmula (3), que comprende las etapas de someter una cicloalcanona y un aldehído representado por fórmula (2) que contiene un ácido carboxílico representado por fórmula (1), a condensación aldólica en presencia de agua y un catalizador básico, en el que la cantidad molar (referida en adelante como A) del catalizador básico añadido no es menor que la cantidad molar (referida en adelante como B) del ácido carboxílico (1) representado por la fórmula (1) contenido en el aldehído (2) y la diferencia entre A y B, es decir, (A - B) es 0,06 mol o menor por mol del aldehído (2)



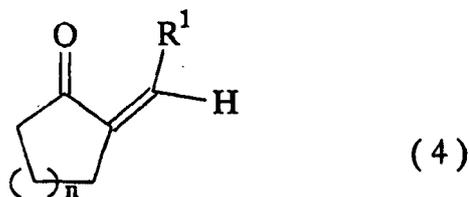
- 10 en las que n es un número entero de 1 o 2 y R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃ lineal o ramificado o un grupo arilo sustituido o insustituido.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la proporción de agua añadida frente a la cicloalcanona en peso es de 0,2 a 1,2.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que una capa acuosa obtenida después de la reacción de condensación aldólica se usa de nuevo.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que una capa acuosa recuperada por ajuste de pH con un ácido y por separación de la capa después de la condensación aldólica se usa de nuevo.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que además del catalizador básico en la cantidad descrita en la reivindicación 1, el catalizador básico se añade en una cantidad tal como para neutralizar o alcalinizar a pH 7 o más la capa acuosa antes de que la capa acuosa se use de nuevo.
- 20 6. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (7):



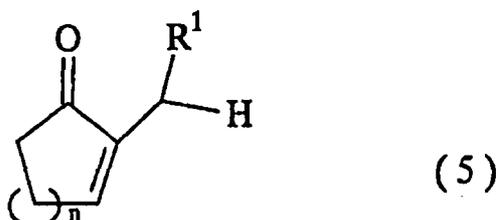
en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define en la reivindicación 1 y R² representa un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₃,

que comprende las etapas de

producir un compuesto representado por fórmula (3) por un procedimiento descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, deshidratando el compuesto (3), para dar un compuesto representado por fórmula (4):



5 en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define anteriormente, después reacción de isomerización del compuesto (4) para dar el compuesto representado por fórmula (5):

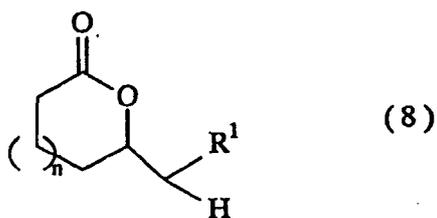


en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define anteriormente, haciendo reaccionar después el compuesto (5) con un diéster malónico representado por fórmula (6):



10 R² tiene el mismo significado según se define anteriormente y dos grupos R² pueden ser el mismo o diferentes y hacer reaccionar el producto con agua para dar el compuesto de fórmula (7).

7. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (8):



15 en la que n y R¹ tienen el mismo significado según se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de producir un compuesto representado por fórmula (3) por un procedimiento descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, deshidratar dicho compuesto (3) para dar el compuesto (4), reacción de isomerización subsiguiente del mismo para dar el compuesto (5) y reducción de hidrógeno del mismo, seguida por oxidación de Baeyer-Villiger, en el que los compuestos (4) y (5) son según se definen en la reivindicación 6.