

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 947**

51 Int. Cl.:

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 315/00 (2006.01)

C07D 311/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2003** **E 06114976 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 1690860**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de 11(12)-pentadecen-15-olidas y de 1-hidroperoxi-16-oxabicyclo[10,4,0]hexadecano**

30 Prioridad:

19.06.2002 DE 10227483

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

22.09.2014

73 Titular/es:

**SYMRISE AG (100.0%)
Mühlenfeldstrasse 1
37603 Holzminden, DE**

72 Inventor/es:

**ESSER, DR. PETER;
KOCH, OSKAR;
MARKS, WERNER y
KLEIN, JARED**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 496 947 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de 11(12)-pentadecen-15-olidas y de 1-hidroperoxi-16-oxabicyclo[10,4,0]hexadecano

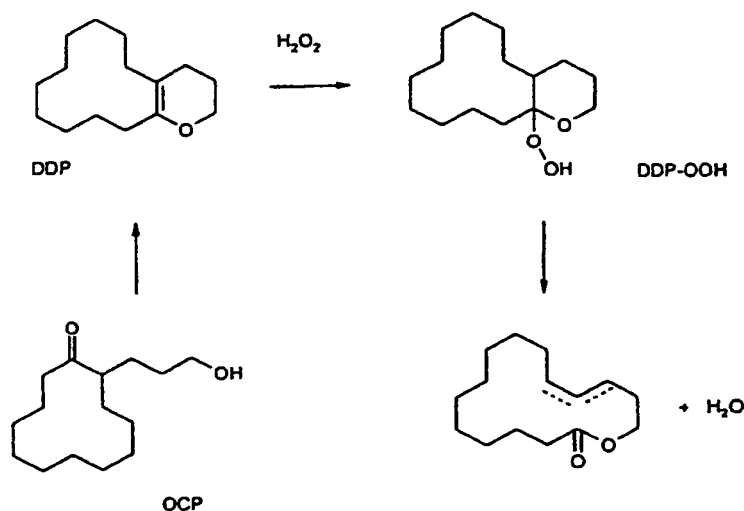
La invención se refiere a un procedimiento de obtención para 1-hidroperoxi-16-oxabicyclo[10,4,0]hexadecano (DDP-OOH).

Las lactonas macrocíclicas 11-pentadecen-15-olida (= lactona de ácido 15-hidroxipentadec-11-enoico) y 12-pentadecen-15-olida (= lactona de ácido 15-hidroxipentadec-12-enoico), así como sus mezclas (11(12)-pentadecen-15-olidas) son sustancias aromáticas de almizcle conocidas. En este caso, tanto las respectivas formas (E), como también (Z), como también sus mezclas, son interesantes desde el punto de vista olfativo. En la EP-A 424 787 se describen las propiedades olfativas de estas sustancias. Igualmente, es suficientemente conocido que, a partir de las 11(12)-pentadecen-15-olidas, por medio de hidrogenado, se puede obtener 15-pentadecanolida (lactona de ácido 15-hidroxipentadecanoico), que se emplea igualmente como sustancia aromática de almizcle.

La obtención de 11(12)-pentadecen-15-olidas es conocida en sí. Los procedimientos de obtención más importantes actualmente parten de 13-oxabicyclo [10.4.0]hexadec-1(12)-eno (DDP). Por medio de adición catalizada por ácido de peróxido de hidrógeno en DDP se obtiene 1-hidroperoxi-16-oxabicyclo[10.4.0]hexadecano (DDP-OOH). Como paso decisivo en la síntesis de las 11(12)-pentadecen-15-olidas, se debe considerar la disociación de DDP-OOH bajo formación del anillo macrocíclico. Esta disociación se lleva a cabo casi siempre en presencia de catalizadores, como $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, y en caso dado FeSO_4 . Si esta etapa de reacción se lleva a cabo por vía puramente térmica, el producto de reacción contiene cantidades considerables del compuesto saturado 15-pentadecanolida, que es ciertamente una sustancia aromática de almizcle, pero presenta propiedades olfativas diferentes a las 11(12)-pentadecen-15-olidas, y por lo tanto se debía producir sólo en cantidades lo más reducidas posible. Además, en la disociación puramente térmica es desfavorable una formación de residuo elevada (por ejemplo cola de destilación).

Habitualmente se obtiene DDP mediante ciclizado catalizado por ácido de 2-(3-hidroxipropil)-1-ciclododecanona (OCP) bajo eliminación de agua, que se puede sintetizar de nuevo mediante adición radicalaria de alcohol alílico a ciclododecanona (por ejemplo en la DE-OS 2 136 496).

El proceso para la obtención de 11(12)-pentadecen-15-olidas se puede ilustrar mediante el siguiente esquema:



11(12)-pentadecen-15-olidas

En la EP-A 424 787 se homogeneizó OCP en 4,6 equivalentes en peso de ácido acético glacial a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa fría al 25 % de ácido sulfúrico (aproximadamente un 51 % en moles (aproximadamente un 21 % en peso) referido a OCP), y a continuación se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. Después se añadieron 1,65 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno (disolución al 70 %), aumentando la temperatura a 7°C. Tras un tiempo de reacción subsiguiente corto se filtró el producto sólido formado (DDP-OOH), se lavó el mismo con agua y disolución acuosa de NaHCO_3 , y se secó; el rendimiento ascendía a un 80 %.

La disociación de DDP-OOH se efectuó de tal manera que se introdujo en porciones el DDP-OOH en una disolución saturada de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en metanol (obtenida a partir de aproximadamente un 94 % en moles de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, y 12,3 partes en peso de metanol, referido al DDP-OOH; la concentración de DDP-OOH en esta cantidad de metanol se situaba en aproximadamente 0,25 mol/l). Siguió la adición de 2 porciones de FeSO_4 (en cada caso apenas un 20 % en moles, referido a DDP-OOH), y agitación a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración se añadió a disolución acuosa saturada de NaCl , se extrajo con diisopropiléter, y este extracto se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y disolución acuosa saturada de NaCl . Tras secado y destilación fraccionada se obtuvo un 73 % de la teoría de 11(12)-pentadecen-15-olidas, que contenían aun un 8 % de 15-pentadecanolida.

En Russ. Chem. Bull. 1998, 47, 1166-1169 se dispuso DDP en 5,2 equivalentes en peso de ácido acético glacial a 0°C, y se añadió una mezcla constituida por una disolución acuosa al 50 % de ácido sulfúrico (aproximadamente 26 % en moles (= 11 % en peso) referido a DDP), y peróxido de hidrógeno al 30 % (aproximadamente 1,89 equivalentes molares). Tras un tiempo de reacción subsiguiente breve se separó por filtración el producto sólido formado (DDP-OOH), se lavó el mismo con una disolución de ácido acético al 50 % (80 % en peso, referido a DDP), y a continuación varias veces con agua (4 procesos de lavado respectivamente con 2 partes en peso de agua, referida a DDP), hasta neutralidad del agua de lavado. Tras secado del producto sólido se obtuvo un 85 % de la teoría de DDP-OOH, que presentaba una pureza del 96 %.

La disociación de DDP-OOH se efectuó de tal manera que se introdujo con dosificación una suspensión de 1 fracción de DDP-OOH y aproximadamente 3,8 fracciones ponderales de 4-metilpentan-2-ona (MIBK), durante un intervalo de tiempo más largo, en una disolución en ebullición de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en aproximadamente 3,8 fracciones ponderales de MIBK (referido a DDP-OOH). La cantidad de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ se varió en el intervalo de un 0,15 a un 7,0 % en moles, referido a DDP-OOH, situándose el óptimo en un 5 % en moles de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ según dato de los autores. Después de 3 horas de tiempo de reacción subsiguiente a temperatura de ebullición se enfrió la mezcla de reacción, y se liberó de las sales de cobre precipitadas. El filtrado se lavó y se concentró por evaporación con agua caliente (2 procesos de lavado respectivamente con 7,7 equivalentes en peso de agua, referido a DDP-OOH). Bajo empleo de un 5 % en moles de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ se obtuvo un rendimiento bruto de 11(12)pentadecen-15-olidas de un 96,5 % de la teoría.

Los inconvenientes de este procedimiento bajo las condiciones de reacción de disociación de DDP-OOH son en especial la precipitación de cobre elemental y/o compuestos de cobre insolubles, así como las grandes cantidades de reactivos y substancias auxiliares empleados en las reacciones. Como inconvenientes adicionales se deben citar, a modo de ejemplo, los muchos pasos de proceso y procesos de lavado, en parte costosos, y los aspectos de medio ambiente y seguridad relacionados con los mismos, así como los malos rendimientos espacio-tiempo. En una ampliación de escala del procedimiento citado en último lugar, además es desfavorable que se formen cantidades considerables de lactonas estrechadas en el anillo con una cadena lateral de ω -hidroxialquilo.

Por lo tanto, los procedimientos de síntesis conocidos son inapropiados para una reacción industrial. Por consiguiente, es de gran interés económico un procedimiento técnico que proporcione 11(12)-pentadecen-15-olidas de manera sencilla y económica.

A continuación se describe también un procedimiento para la obtención de 11(12)-pentadecen-15-olidas partiendo de DDP-OOH en presencia de un compuesto de $\text{Cu}(\text{II})$ y de un agente diluyente, caracterizado porque durante la reacción se separa por destilación un azeótropo que contiene agua y agente diluyente.

Los compuestos de $\text{Cu}(\text{II})$ ventajosos según la invención son aquellos que son solubles bajo las condiciones de reacción de DDP-OOH en el diluyente empleado. Tales compuestos de $\text{Cu}(\text{II})$ presentan a 20°C una solubilidad en el diluyente de al menos 0,5 g/kg de agente diluyente, preferentemente de al menos 1 g/kg. Los compuestos de $\text{Cu}(\text{II})$ se pueden emplear anhidros o como hidratos (agua de cristalización). La cantidad de agua del agua de cristalización no es crítica.

Los compuestos de $\text{Cu}(\text{II})$ preferentes son aquellos con restos orgánicos. Además de derivados de 2,4-pentanodionato de $\text{Cu}(\text{II})$, en este caso son especialmente apropiados carboxilatos de $\text{Cu}(\text{II})$. Los pentanodionatos de $\text{Cu}(\text{II})$ -2,4 preferentes son acetilacetato de $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$ -1,1,1-trifluoracetilacetato y [bis(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)]- $\text{Cu}(\text{II})$. Son especialmente preferentes los carboxilatos de $\text{Cu}(\text{II})$ de ácidos alquilcarboxílicos con 2 a 5 átomos de carbono, en especial acetato de $\text{Cu}(\text{II})$ y propionato de $\text{Cu}(\text{II})$.

Se pueden emplear uno o varios compuestos de $\text{Cu}(\text{II})$. La cantidad ventajosa según la invención de compuestos de $\text{Cu}(\text{II})$ en la reacción de DDP-OOH para dar las 11(12)-pentadecen-15-olidas asciende a un 0,02 a un 1,5 % en moles, referido a DDP-OOH, preferentemente un 0,05 a un 1 % en moles, y de modo especialmente preferente un 0,1 a un 0,6 % en moles.

Como diluyentes líquidos se pueden emplear todos los compuestos orgánicos que forman azeótropos con agua. Estos diluyentes actúan como agente de arrastre de agua en la eliminación por destilación del diluyente. Se pueden

5 emplear uno o varios diluyentes, es preferente el empleo de sólo un diluyente. Los diluyentes ventajosos tienen un punto de ebullición en el intervalo de 70 a 230°C a presión normal, de modo especialmente ventajoso en el intervalo de 90 a 150°C. Los diluyentes preferentes son ésteres alifáticos, éteres o cetonas, en especial cetonas. El éster preferente es acetato de butilo, el éter preferente es di-n-butiléter. Las cetonas preferentes son 2-pentanona, 3-pentanona, 4-metilpentan-2-ona (MIBK), etilisopropilcetona y diisopropilcetona, es especialmente preferente MIBK.

Es preferente liberar de agua el azeótropo separado por destilación en la disociación, y emplear de nuevo el diluyente para la disociación. En este caso es ventajoso que este diluyente recuperado presente un índice de ácido menor o igual que 3 mg de KOH/g. El índice de ácido corresponde al número de miligramos de hidróxido potásico que se requieren para el neutralizado de un gramo de diluyente recuperado.

10 La proporción ponderal preferente según la invención de DDP-OOH respecto a la cantidad total de diluyente empleado en la disociación se sitúa en el intervalo de 1:2 a 1:7, preferentemente en 1:3 a 1:5.

El intervalo de temperaturas en el que se lleva a cabo la disociación se sitúa en 70 a 120°C. Preferentemente se lleva a cabo la disociación a temperaturas en el intervalo de 80 a 100°C, de modo especialmente preferente a 85 hasta 95°C.

15 El intervalo de presión ventajoso en el que se lleva a cabo la disociación se sitúa en 0,01 mbar a 2 bar. El procedimiento se realiza preferentemente a presiones por debajo de 1013 mbar, en especial en el intervalo de 50 a 800 mbar. Si la reacción se efectúa discontinuamente, la presión se reduce preferentemente con disociación progresiva, y la temperatura de disociación se mantiene sensiblemente constante, preferentemente comenzando a 450 a 750 mbar, y terminando a 100 a 400 mbar.

20 El DDP-OOH empleado en la disociación puede ser anhidro o estar hidratado, el DDP-OOH preferente está hidratado. El contenido en agua de DDP-OOH se sitúa ventajosamente en el intervalo de un 5 a un 40 % en peso, preferentemente en un 10 a un 30 % en peso, y de modo especialmente preferente en un 15 a un 25 % en peso.

25 Sorprendentemente, además se descubrió que determinados aditivos inhiben una precipitación de cobre y/o compuestos de cobre insolubles durante la disociación. Según la invención, la reacción de DDP-OOH para dar las 11(12)-pentadecen-15-olidas se lleva a cabo en presencia de aditivos, que se pueden representar mediante la siguiente fórmula:

HX-[A]-YH, significando

X y Y independientemente entre sí, O o N-R, siendo R = H o un resto orgánico con 1 a 10 átomos de carbono, y siendo

30 A un resto orgánico que comprende 2 a 100 átomos de carbono.

Ventajosamente, el punto de ebullición del aditivo se sitúa por encima del punto de ebullición del diluyente empleado, y por encima de la mezcla azeótropa de agente diluyente y agua.

35 A comprende preferentemente 6 a 50 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 10 a 30 átomos de carbono. El resto R comprende preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, R es preferentemente igual a metilo o etilo.

40 El resto orgánico A contiene preferente los heteroátomos O o N, preferentemente en forma de grupos hidroxilo, grupos éter o grupos amino, son preferentes grupos éter y grupos amino secundarios. En el esqueleto de carbono del resto A pueden estar alojadas una o varias agrupaciones orgánicas, que pueden ser, independientemente entre sí, de cadena lineal, ramificadas, cíclicas, heterocíclicas, aromáticas o heteroaromáticas, siendo preferentes aquellas con O o N en el caso de agrupaciones que contienen heteroátomos.

Los aditivos ventajosos son α,ω -dioles y α,ω -aminoalcoholes.

En una forma de ejecución especialmente ventajosa se emplean aditivos que contienen como heteroátomos exclusivamente oxígeno. Estos α,ω -dioles contienen en el esqueleto de carbono del resto orgánico A preferentemente al menos 2 átomos de oxígeno, preferentemente en forma de grupos éter.

45 Los aditivos especialmente preferentes son polialquilenglicoles, en especial polietilenglicoles (PEG), polipropilenglicoles o politetrametilenglicoles (politetrahidrofuranos), que presentan al menos un grado de polimerización de 2, y preferentemente pesos moleculares en el intervalo de 144 a aproximadamente 2200. En el caso de pesos moleculares más elevados, los polialquilenglicoles son polidispersos, y tienen un intervalo de peso

molecular, por ejemplo, PEG 1000 presenta típicamente un intervalo de peso molecular de 950 a 1050. Son muy especialmente preferentes polietilenglicoles (PEG) con grados de polimerización de 4 a 50. En medida especial son preferentes PEG 200 a PEG 1000, en este caso a su vez PEG 400, PEG 600 y PEG 800. Estos productos se encuentran disponibles en el comercio.

- 5 Se pueden emplear uno o varios aditivos. La cantidad ventajosa de aditivos en la reacción de DDP-OOH para dar las 11(12)-pentadecen-15-olidas asciende a un 0,5 hasta un 15 % en peso, referido a DDP-OOH, preferentemente un 1 a un 10 % en peso, de modo especialmente preferente un 2 a un 8 % en peso, y de modo muy especialmente preferente un 3 a un 6 % en peso.

- 10 Preferentemente, la disociación se lleva a cabo de tal manera que se dispone y calienta una mezcla que contiene agente diluyente y compuesto de Cu(II), así como aditivo en caso dado. A esta mezcla calentada se añade entonces una suspensión o disolución que contiene diluyente y DDP-OOH. Es especialmente ventajoso iniciar la eliminación por destilación azeótropa de diluyente hidratado con comienzo de dosificación de DDP-OOH.

- 15 Una vez concluida la disociación es ventajoso desactivar sensiblemente los iones cobre antes de un aislamiento de 11(12)-pentadecen-15-olidas por destilación. A tal efecto es conveniente complejar en gran medida y/o precipitar el cobre como compuesto de cobre. A tal efecto son apropiados en especial complejantes fuertes de cobre, como por ejemplo criptandos, EDTA o ácido cítrico.

La disociación se puede llevar a cabo de manera discontinua, semicontinua o continua, es preferente el control de procedimiento semicontinuo o continuo.

- 20 La disociación se puede realizar también en un reactor de calderas de agitación accionado continuamente. Entonces se dosifica preferentemente no sólo una suspensión de DDP-OOH y diluyente, sino paralelamente una suspensión de un compuesto de Cu(II), diluyente, así como, en caso dado, un aditivo. La suspensión cruda extraída del reactor de calderas de agitación se deja reaccionar de modo subsiguiente, ventajosamente mediante un segundo reactor de calderas de agitación accionado continuamente, en el que se destila diluyente hidratado adicional. En caso necesario, en un tercer reactor de calderas de agitación accionado continuamente se puede introducir con dosificación un complejante fuerte de Cu, y se puede continuar la destilación de diluyente hidratado. La descarga de este reactor de calderas de agitación puede conducir a una columna de destilación accionada continuamente, en la que se extrae diluyente y restos de agua a través de la cabeza, y se obtiene como producto de cola un producto crudo exento de diluyente. Si se añade un complejante fuerte de Cu, se puede filtrar el complejo de Cu, en caso dado precipitado, y en caso necesario purificar de modo subsiguiente las 11(12)-pentadecen-15-olidas crudas.

- 30 Las 11(12)-pentadecen-15-olidas, tanto en el procedimiento continuo, semicontinuo, o bien discontinuo, se obtienen típicamente en un rendimiento aislado de un 97 % de la teoría en el caso de disociación, y de un 87 % de la teoría a través de todos los pasos, partiendo de DDP.

- 35 Es objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de DDP-OOH partiendo de DDP y peróxido de hidrógeno en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un 0,05 a un 5 % en moles de H_2SO_4 , referido a DDP.

La proporción ponderal de DDP respecto a ácido acético preferente según la invención se sitúa en el intervalo de 1 : 2 a 1 : 8, preferentemente en 1 : 4 a 1 : 6.

- 40 Para un desarrollo de reacción espontáneo y uniforme es ventajoso disponer una parte de carga de reacción previa (mezcla de productos de reacción cruda no filtrada, que contiene aún, en caso dado, cristales de DDP-OOH, cuyo componente principal es ácido acético).

Para la adición de H_2O_2 en DDP para dar DDP-OOH se puede emplear peróxido de hidrógeno de diferente contenido. Típicamente se emplea peróxido de hidrógeno acuoso al 30 hasta al 70 %, preferentemente al 50 hasta al 70 %.

- 45 La cantidad de H_2O_2 preferente según la invención asciende a 0,8 hasta 1,25 equivalentes molares, referido a DDP, y de modo especialmente preferente 0,95 a 1,1 equivalentes molares.

El intervalo de temperaturas en el que se lleva a cabo la adición de H_2O_2 se sitúa en 0 a 10°C, preferentemente en 3 a 8°C. Se muestra apropiada en medida especial una temperatura de reacción alrededor de 5°C.

- 50 Como material de partida para la obtención de DDP-OOH se puede emplear también OCP. En este caso, es ventajoso emplear más ácido acético, típicamente un 10 a un 30 % en peso más que en el caso de empleo de DDP como educto.

Una vez concluida la reacción se filtra la mezcla de reacción, y se lavan los cristales de DDP-OOH con la menor cantidad posible de agua, para liberar sensiblemente los cristales de ácido acético y ácido sulfúrico. Es ventajoso un lavado en contracorriente con agua, respectivamente con la cantidad ponderal doble de agua, referida a DDP-OOH. Para esta filtración son apropiados en especial filtros de banda y centrífugas inversas. Para los procesos de lavado se emplea preferentemente agua (por ejemplo desmineralizada o destilada) y/o agua de lavado de los lavados de cristales de DDP-OOH previos. Es especialmente ventajoso no secar adicionalmente los cristales de DDP-OOH presentes tras filtración y procesos de lavado, sino mantener el contenido en agua obtenido.

El filtrado obtenido tras la filtración de los cristales de DDP-OOH, y los procesos de lavado subsiguientes, (disolución de reacción exenta de cristales) contiene principalmente ácido acético. El contenido en agua en este filtrado asciende a un 10 hasta un 25 % en peso en la mayor parte de los casos. Este filtrado se emplea preferentemente de nuevo para la misma reacción, en la mayor parte de los casos tras adición de una fracción de ácido acético glacial fresco.

Los procesos de lavado y la filtración, y el secado, que se efectúa en caso dado, de los cristales de DDP-OOH lavados, se efectuarán del modo más cuidadoso posible y a temperaturas en el intervalo de -10 a $+10^{\circ}\text{C}$, es preferente una temperatura alrededor de 0°C .

Los cristales de DDP-OOH presentes tras filtración, procesos de lavado, y en caso dado secado, presentan preferentemente un contenido en agua de un 5 a un 40 % en peso, de modo especialmente preferente de un 10 a un 30 % en peso, y de modo muy especialmente preferente de un 15 a un 25 % en peso.

La obtención de DDP-OOH se puede llevar a cabo de manera discontinua, semicontinua o continua.

La reacción se puede realizar, a modo de ejemplo, en un reactor de calderas de agitación accionado continuamente. Por una parte se dosifica entonces peróxido de hidrógeno, y paralelamente una mezcla que contiene DDP, ácido acético, ácido sulfúrico y agua, en este reactor de calderas de agitación. Esta mezcla se puede obtener también mediante DDP, disolución de reacción exenta de cristales (por ejemplo de la carga previa), una cantidad reducida de ácido sulfúrico fresco y ácido acético fresco, y en caso dado agua. Si se deja reaccionar de modo subsiguiente la suspensión extraída del reactor de calderas de agitación mediante un segundo reactor de calderas de agitación accionado continuamente, el régimen continuo no se diferencia de la variante discontinua (por cargas), en relación a rendimiento y calidad de producto.

Típicamente se obtiene DDP-OOH en un rendimiento aislado de un 90 % de la teoría, partiendo de DDP, en el procedimiento llevado a cabo tanto de manera continua, semicontinua, o discontinua.

Es recomendable llevar a cabo todos los pasos en la obtención de 11(12)-pentadecen-15-olidas, en especial la obtención, filtración y manejo de cristales de DDP-OOH, en una atmósfera de gas de protección, o mezclas de gases de protección. Los gases de protección especialmente apropiados son, a modo de ejemplo, nitrógeno, argón, helio o dióxido de carbono.

No sólo bajo aspectos económicos es importante que la reacción de DDP con peróxido de hidrógeno para dar DDP-OOH se lleve a cabo de manera continua, la separación de disolución de reacción y cristales de DDP-OOH, así como su purificación, se lleven a cabo de manera casi continua, y la transposición de DDP-OOH bajo catálisis de cobre(II) para dar las 11(12)-pentadecen-15-olidas se realice de manera igualmente continua. Bajo el aspecto de seguridad en el trabajo y medio ambiente, la cantidad de hidroperóxidos que se encuentran en el proceso se puede reducir a un mínimo.

Con el presente procedimiento se consigue cerrar los circuitos de disolvente y catalizador, o bien reducir los residuos a un mínimo.

Los siguientes ejemplos explican la invención.

Ejemplo 1.

Obtención de DDP-OOH.

En un recipiente de camisa doble de 6 litros con descarga de fondo, provisto con agitador de palas, dos bombas de dosificación, bomba de tubo flexible, crióstato y toma de nitrógeno se dispusieron 448 g de DDP, 2070 g de ácido acético, 330 g de agua desmineralizada y 4 g de ácido sulfúrico a 5°C termostatizados. Se agitó con 400 rpm (revoluciones por minuto). En el intervalo de 30 minutos se dosificaron 140 g de peróxido de hidrógeno al 50 %. La reacción era exotérmica y espontánea. Después de 15 minutos de tiempo de reacción subsiguiente se filtró la mezcla de reacción a través de un embudo de succión de porcelana, y se lavó dos veces con 1000 g de agua

respectivamente (los filtrados reunidos forman la disolución de reacción exenta de cristales). El rendimiento en DDP-OOH (sin contenido en agua de aproximadamente un 17 % en peso) se situaba en un 89 % de la teoría.

Ejemplo 2.

Obtención de DDP-OOH.

- 5 En un recipiente de camisa doble de 6 litros con descarga de fondo, provisto de agitador de palas, bomba de dosificación, crióstato y toma de nitrógeno, se dispusieron 2600 g de disolución de reacción exenta de cristales de la carga previa (del ejemplo 1), 448 g de DDP, 180 g de ácido acético y 0,4 g de ácido sulfúrico a 5°C termostatizados. Se agitó con 400 rpm. En el intervalo de 30 minutos se dosificaron 100 g de peróxido de hidrógeno al 70 %. La reacción era exotérmica y espontánea. El tiempo de reacción subsiguiente ascendía a 15 minutos. Para la carga
- 10 sucesiva permanecieron en el reactor 300 g de mezcla cruda de productos de reacción. Los 3000 g restantes se alimentaron a la purificación subsiguiente.

Ejemplo 3.

Obtención continua de DDP-OOH.

- 15 En un recipiente de camisa doble de 6 litros con descarga de fondo, equipado con agitador de palas, dos bombas de dosificación, bomba de tubo flexible, crióstato y toma de nitrógeno, se dispusieron 300 g de carga cruda previa (mezcla de productos de reacción cruda no filtrada, que contenía aún cristales de DDP-OOH), 448 g de DDP, 2070 g de ácido acético, 330 g de agua desmineralizada y 4 g de ácido sulfúrico a 5°C termostatizados. Se agitó con 400 rpm. En el intervalo de 30 minutos se introdujeron con dosificación 140 g de peróxido de hidrógeno al 50 %. La reacción era exotérmica y espontánea. Después de 15 minutos se avanzó la reacción de manera continua
- 20 introduciéndose paralelamente en el recipiente de reacción, con dos bombas de dosificación, peróxido de hidrógeno al 70 % en una bomba, y una mezcla de dosificación de disolución de reacción exenta de cristales, DDP, ácido acético y ácido sulfúrico en la otra bomba. Simultáneamente se extrajo disolución de reacción a través de la descarga de fondo por medio de una bomba de tubo flexible. Se dosificó peróxido de hidrógeno al 70 % con una velocidad de 200 g/h. La mezcla de dosificación se elaboró en una proporción de 2300 g de disolución de reacción
- 25 exenta de cristales, 448 g de DDP, 180 g de ácido acético y 0,4 g de ácido sulfúrico, y se introdujo con dosificación con una velocidad de 5857 g/h. La disolución de reacción se extrajo con una velocidad de aproximadamente 6057 g/h, de tal manera que el nivel de líquido en el reactor permanecía sensiblemente constante. La carga cruda se alimentó a la filtración y a la purificación subsiguiente.

Ejemplo 4.

- 30 Filtración de DDP-OOH.

Para la separación de cristales de DDP-OOH de su agua madre se utilizó una centrífuga inversa. Esta se enfrió a aproximadamente +5°C, y se inertizó con nitrógeno antes del comienzo del proceso de centrifugado. La centrífuga se ajustó a un índice de revoluciones de centrifugado de 2300 rpm. Se bombearon 15 kg de disolución de reacción con una bomba de tubo flexible en el intervalo de 1 a 1,5 minutos. El conducto de dosificación se barrió de modo

35 subsiguiente con 2 kg de disolución de reacción exenta de cristales. Durante 5 minutos se centrifugó con 2300 rpm. Se produjeron 13,9 kg de disolución de reacción exenta de cristales, que se termostataron a 1°C hasta el nuevo empleo. Tras reducción del índice de revoluciones de centrifugado a 600 rpm se descargó la centrífuga mediante inversión. Se obtuvo 3,1 kg de cristales húmedos de DDP-OOH.

- 40 Los cristales se mezclaron a aproximadamente 1°C con 6,9 kg de agua de lavado, y se agitaron intensivamente 15 minutos. Como agua de lavado se puede emplear agua desmineralizada, o el filtrado de cargas de filtración previas (contenido en ácido acético aproximadamente un 3 % en peso).

La centrífuga inversa se ajustó a un índice de revoluciones de centrifugado de 2600 rpm. Con una bomba de tubo flexible se introdujeron con dosificación 10 kg de suspensión de DDP-OOH en el intervalo de 1 minuto. Entretanto se centrifugó 1 minuto más con índice de revoluciones invariable. Se produjeron 6,1 kg de agua residual, que se

45 desecharon. Con índice de revoluciones constante se lavó con 5,9 kg de agua desmineralizada enfriada previamente a 1°C, que se bombeó con una bomba de dosificación en el intervalo de 1 minuto. Después se centrifugó durante 10 minutos a 2600 rpm. Se produjeron 6,9 kg de agua de lavado (que se emplean de nuevo en la carga sucesiva). Una vez concluido el centrifugado se redujo el índice de revoluciones de centrifugado a 600 rpm. La centrífuga se descargó mediante inversión. Se obtuvieron 2,9 kg de cristales de DDP-OOH con un contenido en humedad de

50 aproximadamente un 20 %, lo que corresponde a una cantidad de 2,30 kg de DDP-OOH. Por consiguiente, el rendimiento se situaba en un 90 % de la teoría, referido a DDP, que comprende las etapas formación de DDP-OOH, y su aislamiento. El producto estaba prácticamente exento de ácido acético y ácido sulfúrico.

Ejemplo 5.

Obtención de 11(12)-pentadecen-15-olidas (no según la invención)

- 5 En un recipiente de camisa doble de 6 litros inertizado con nitrógeno, equipado con agitador, termostato, columna de destilación, cabeza de columna, bomba de vacío y regulación de vacío, se dispuso una mezcla de 800 g de MIBK, 100 g de PEG 400 y 3,6 g de acetato de cobre-II-monohidrato. Se calentó y se llevó a ebullición durante 30 minutos bajo reflujo (temperatura de cabeza aproximadamente 112°C, temperatura de cola aproximadamente 118°C). Se ajustó cuidadosamente un vacío de 550 mbar, de modo que se ajustó una temperatura de cola de 90°C y una temperatura de cabeza de 85°C.
- 10 Se mezclaron 2,9 kg de DDP-OOH (húmedo, aproximadamente un 20 % en peso de agua, del ejemplo 4) y 9 kg de MIBK (en caso dado MIBK recuperado de la disociación de DDP-OOH) en un depósito de dosificación con agitador termostático a 0°C. Desde el depósito de dosificación se introdujeron aproximadamente 2 l/h de esta suspensión por medio de una bomba de tubo flexible en el recipiente de camisa doble de 6 litros. Con el comienzo de dosificación se extrajo en la cabeza de la columna algo menos de MIBK que lo que se introdujo con dosificación en el recipiente de camisa doble con la suspensión. Se sometió a destilación azeótropa hasta que ya no se separaba más agua. De este modo, al final de la dosificación se habían destilado 8 kg de MIBK (índice de ácido 2,0 mg de KOH/g) y aproximadamente 600 g de agua. La MIBK se puede reutilizar ventajosamente. En el transcurso de la dosificación, para mantener la temperatura de cola a aproximadamente 90°C, se redujo el vacío a aproximadamente 350 mbar. En este caso, la temperatura de cabeza descendió hasta aproximadamente 70°C.
- 15 Una vez interrumpida la destilación se desconectó la calefacción, y se gasificó con nitrógeno. Tras adición de 5 g de ácido cítrico se calentó bajo agitación a presión normal, y se destiló hasta que ya no se separaba más agua. La temperatura de cola se situaba entonces en unos 120°C, y la temperatura de cabeza en unos 115°C. Bajo aplicación cuidadosa de vacío se continuó la destilación. A una temperatura de cola de 120°C, y un vacío de aproximadamente 60 mbar se interrumpió la destilación, y se gasificó con nitrógeno. El destilado obtenido estaba constituido por aproximadamente 30 g de agua y 1,6 kg de MIBK. A 50°C hasta 60°C se filtró el producto crudo a través de un embudo de succión de porcelana, y se lavó dos veces con 100 g de MIBK. El filtrado y ambos filtrados de lavado se recogieron por separado. Se obtuvieron 2250 g de filtrado y 6,2 g de citrato de cobre anhidro, así como aproximadamente 250 g de filtrados de lavado. Mediante concentración por evaporación se pueden obtener otros 50 g de filtrado a partir de los filtrados de lavado.
- 20 Tras nueva destilación se obtuvieron 40 g de precursores, 2080 g de 11(12)-pentadecen-15-olidas y 150 g de residuos de destilación, que contenían, entre otros, el PEG 400. Esto corresponde a un rendimiento en 11(12)-pentadecen-15-olidas de un 87 % de la teoría. A través de todos los pasos partiendo de DDP, y un rendimiento de un 97 % de la teoría para el paso de DDP-OOH para dar las 11(12)-pentadecen-15-olidas.
- 25
- 30

Ejemplo 6.

Obtención continua de 11(12)-pentadecen-15-olidas (no según la invención)

- 35 Se procede como en el ejemplo 5, hasta el final de la dosificación y el punto de destilación azeótropa, en el que se habían destilado 8 kg de MIBK, y aproximadamente 600 g de agua.
- 40 En este punto prosiguió la reacción continuamente introduciéndose además con dosificación, a través de la bomba de tubo flexible, una suspensión de DDP-OOH, a través de una segunda bomba de dosificación una segunda mezcla de dosificación, y extrayéndose continuamente disolución de reacción por medio de una tercera bomba de tubo flexible a través de la descarga de fondo. La suspensión de DDP-OOH se elaboró en una proporción de 2,9 kg de DDP-OOH (húmeda, aproximadamente un 20 % en peso de agua, del ejemplo 4) para dar 9 kg de MIBK, y se dosificó con una velocidad de dosificación de 1,7 kg/h. La segunda mezcla de dosificación se elaboró a partir de 800 g de MIBK, 100 g de PEG 400 y 3,6 g de Cu(OAc)₂-monohidrato, y se empleó como suspensión muy convenientemente agitable, precalentada a 110°C. Esta segunda mezcla de dosificación se dosificó con una
- 45 velocidad de dosificación de 130 g/h. A través de la cabeza de la columna se destilaron 1230 g de MIBK hidratado por hora. A través de la descarga de fondo se evacuaron 600 g/h de disolución de reacción.

La elaboración subsiguiente de la disolución de reacción se efectuó correspondientemente al ejemplo 5, con los mismos resultados respecto a rendimientos.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Procedimiento para la obtención de 1-hidroperoxi-16-oxabicyclo[10.4.0]hexadecano (DDP-OOH) partiendo de 13-oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)-eno (DDP) y peróxido de hidrógeno en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un 0,05 a un 5 % en moles de H₂SO₄, referido a DDP.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de H₂SO₄ asciende a un 0,1 hasta un 3 % en moles, referido a DDP.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se emplean 0,8 a 1,25 equivalentes molares, referido a DDP, de peróxido de hidrógeno.
- 10 4.- Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque una vez concluida la reacción se efectúa una filtración y procesos de lavado.
- 5.- Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se emplean al menos en parte aguas de lavado de cargas previas.
- 15 6.- Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el contenido en agua de lavado de DDP-OOH se sitúa en el intervalo de un 5 a un 40 % en peso.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la proporción ponderal de DDP respecto a ácido acético se sitúa en el intervalo de 1 : 2 a 1 : 8.