

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 208**

51 Int. Cl.:

C07C 45/59 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011** **E 11793424 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015** **EP 2697231**

54 Título: **Procedimiento realizable continuamente para la preparación de unos compuestos carbonílicos mediante un catalizador que contiene el radical nitroxilo**

30 Prioridad:

12.04.2011 EP 11162077

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

03.06.2015

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**KLASOVSKY, FLORIAN;
HAAS, THOMAS;
TACKE, THOMAS;
PFEFFER, JAN CHRISTOPH;
RIMBACH, MICHAEL;
VOLLAND, MICHAEL;
JANSSEN, MICHIEL;
SHELDON, ROGER y
HABERLAND, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 537 208 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 realizable continuamente para la preparación de unos compuestos carbonílicos mediante un catalizador que contiene el radical nitroxilo

5 El presente invento se refiere a un procedimiento para la oxidación de un alcohol primario o secundario que comprende unos alcoholes alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, de manera preferida para dar el aldehído o la cetona, mediando utilización de una composición de catalizador que contiene el radical nitroxilo y/o mediando recuperación de esta composición de catalizador.

10 Dentro de los compuestos carbonílicos, que abarcan dos clases de compuestos químicos, los aldehídos y las cetonas, no solamente se encuentran un gran número de sustancias naturales ampliamente propagadas, sino que ellas se emplean también a escala industrial en una extensión considerable tanto en forma de eductos (es decir, productos de partida) como también en forma de disolventes en el caso de unas síntesis orgánicas. El grupo carbonilo constituye uno de los grupos funcionales más importantes en la química orgánica.

15 En el estado de la técnica se describe un gran número de procedimientos para la preparación de compuestos carbonílicos. En este caso, por regla general se utilizan como eductos unos alcoholes, que son ventajosos en lo que se refiere a la persistencia de la preparación de los compuestos carbonílicos, puesto que ellos se presentan en la naturaleza en grandes cantidades en forma de hidratos de carbono (azúcares, sacáridos, almidones, glicósidos y glicosilos) y, de acuerdo con unos procedimientos ya consagrados, pueden ser transformados con facilidad en otros derivados de alcoholes (p.ej. anhidro-azúcares, alcoholes de azúcares y otros similares).

20 Los procedimientos que se describen en el estado de la técnica, para la oxidación de unos alcoholes para dar unos compuestos carbonílicos están vinculados con ciertas desventajas, que se oponen a un uso a la gran escala técnica.

25 Así, Sheldon y colaboradores (Sheldon, Roger A.; Arends, Isabel W. C. E. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* [Revista de catálisis molecular A: Química] (2006), 251(1-2), 200-214.) y Minisci y colaboradores (Minisci, Francesco; Punta, Carlo; Recupero, Francesco. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2006), 251(1-2), 129-149.) describieron un procedimiento para la oxidación de los alcoholes mediante oxígeno, mediando utilización de unos derivados del radical nitroxilo así como mediando la adición de unos metales de transición, que exige que los mencionados metales de transición deben de ser separados de una manera costosa en forma de sales después de la síntesis. Estas sales, además de ello, son tóxicas

30 Otros procedimientos se sirven de unas caras fuentes de oxígeno, p.ej. un hipoclorito, el ácido cloroperbenzoico, el ácido peroxomonosulfúrico, el ácido peryódico o el ácido tricloroisocianúrico (p.ej. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2559; J.A. Cella, J.A. Kelley, E.F. Kenehan, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 1850; S.D. Rychovsky, R. Vaidyanathan, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 310.; Bolm, Carsten; Magnus, Angelika S.; Hildebrand, Jens P. *Organic Letters* (2000), 2(8), 1173-1175.; S.S. Kim, K. Nehru, *Synletter* (2002) 616.; De Luca, Lidia; Giacomelli, Giampaolo; Porcheddu, Andrea. *Organic Letters* (2001), 3(19), 3041-3043.). Además de esto, muchos de los reactivos señalados contienen unos halógenos, en particular cloro, bromo y yodo, que pueden actuar de manera fuertemente corrosiva en las condiciones de reacción y que con frecuencia conducen a unas indeseadas reacciones secundarias que disminuyen el rendimiento. Una desventaja común de los agentes oxidantes y de los reactivos auxiliares que se han mencionado reside en que éstos, al realizar la recuperación del producto deseado, conducen a un gasto elevado para efectuar la separación, puesto que ellos eventualmente deben de ser separados con respecto del producto diana buscado en varias diferentes etapas de procedimiento.

40 En el caso de una serie de procedimientos destinados a la oxidación de alcoholes para dar compuestos carbonílicos, que se han descrito en el estado de la técnica, se emplea, como el único catalizador o como un catalizador concomitante, un derivado de TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo). Así Chinnusamy y colaboradores (T. Chinnusamy, O. Reiser, *Chem. Sus. Chem.* 2010, 3, 1040-1042) describieron la oxidación de unos alcoholes bencílicos con oxígeno en presencia de un catalizador TEMPO sólido y en el seno de un ácido carboxílico como disolvente. Es desventajoso, en el caso del procedimiento que se describe, el hecho de que se tienen que emplear de nuevo significativas cantidades de ciertas sales de cobalto y manganeso, que deben de ser separadas en una etapa adicional con respecto del producto diana buscado, después de la eliminación del derivado de TEMPO sólido. Los derivados de TEMPO utilizados, propiamente dichos, en primer lugar deben además de esto ser preparados de un modo costoso y caro.

50 Diferentes autores han descrito la utilización de unos derivados de TEMPO inmovilizados para la catálisis de la oxidación de alcoholes ((a) A. Michaud, G. Gingras, M. Morin, F. Béland, R. Ciriminna, D. Avnir, M. Pagliaro, *Org. Proc. Res. Dev.* 2007, 11, 766-768; (b) A. Michaud, V. Pandarus, L. Tremblay, R. Ciriminna, M. Pagliaro, F. Béland, *Top. Catal.* 2010, 53, 1110-1113; (c) M. Subhani, M. Beigi, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350, 2903-290 y (d) C: Roben, A. Studer, W. Hemme, H. Eckert, *Synlett* 2010, 1110-1114). La ventaja de un catalizador inmovilizado consiste en que él puede ser separado con facilidad con respecto de una mezcla de reacción líquida. La

inmovilización constituye, sin embargo, junto a la producción del catalizador, una costosa etapa de proceso adicional, que por regla general está vinculada con pérdidas del correspondiente compuesto.

5 El documento de solicitud de patente internacional WO2010/089223 divulga un procedimiento para la oxidación de dianhidro-hexitoles (isosorbita) para formar la 2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octano-4,8-diona por medio de una composición de catalizador que comprende un radical nitroxilo, una fuente de NO, O₂ y un ácido carboxílico. Este documento WO2010/089223 no divulga el reciclaje de la composición de catalizador ni la separación por cristalización del producto.

10 Los documentos WO2010/089213, de patente europea EP1674440, y de patentes de los EE.UU US5155279, US5155280 y US5136103 contienen asimismo unas divulgaciones acerca de la oxidación de unos alcoholes primarios o secundarios en presencia de oxígeno molecular mediante una solución de catalizador que contiene un radical nitroxilo, una fuente de NO y un ácido.

15 Ante este antecedente, la misión que constituye el fundamento del presente invento consiste en desarrollar un procedimiento destinado a la oxidación de unos alcoholes para dar unos compuestos carbonílicos con un catalizador, que se contente sin la utilización de unas sales tóxicas o que se hayan de separar de un modo costoso, así como sin la inmovilización del catalizador. Otra misión que constituye el fundamento del presente invento consiste en desarrollar unos procedimientos para la oxidación de unos alcoholes para dar unos compuestos carbonílicos con un catalizador, en cuyo caso se mejore la relación entre el rendimiento de productos y la cantidad de catalizador empleado, frente a las relaciones conseguidas mediante utilización de los procedimientos que se han descrito en el estado de la técnica.

20 El problema planteado por esta misión se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones independientes adjuntas. Unas formas preferidas de realización se establecen a partir de las reivindicaciones secundarias.

25 Conforme al invento, el problema planteado por esta misión se resuelve, en un primer aspecto, por medio de un procedimiento destinado a la oxidación de un alcohol primario o secundario, que comprende unos alcoholes alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, para dar un aldehído o respectivamente una cetona en forma de un producto de reacción cristalino, que comprende las siguientes etapas:

- a) poner a disposición una composición de catalizador que comprende por lo menos un compuesto que contiene el radical nitroxilo, por lo menos una fuente de NO, por lo menos un ácido carboxílico o inorgánico o un anhídrido de un ácido carboxílico o inorgánico,
- 30 b) preparar una mezcla de reacción por adición de por lo menos un alcohol primario o secundario y de un gas que comprende oxígeno, así como opcionalmente de un disolvente o de más que un disolvente, a la composición de catalizador procedente de la etapa a) o respectivamente de la etapa e)
- c) incubar la mezcla de reacción procedente de la etapa b) a una temperatura que está comprendida entre 0 y 100 °C o situada junto al punto de ebullición del disolvente,
- d) de modo simultáneo o a continuación de la etapa c) cristalizar el producto de reacción, y
- 35 e) recuperar la composición de catalizador mediante la eliminación del producto de reacción cristalino a partir de la mezcla de reacción que se ha obtenido en la etapa d).

En una primera forma de realización del primer aspecto, las etapas b) hasta e) se repiten por lo menos una vez, de manera preferida por lo menos tres veces, y en el caso de cada repetición de la etapa b) se utiliza la composición de catalizador procedente de la etapa e).

40 En una segunda forma de realización del primer aspecto, que también constituye una forma de realización de la primera forma de realización, el alcohol primario o secundario es un alcohol alifático, cicloalifático o aromático.

En una tercera forma de realización del primer aspecto, que también constituye una forma de realización de las formas de realización primera hasta segunda, el alcohol es un alcohol plurivalente.

45 En una cuarta forma de realización del primer aspecto, que también constituye una forma de realización de las formas de realización primera hasta segunda, el alcohol se escoge entre el conjunto que comprende unos ácidos ω-hidroxicarboxílicos, unos alcoholes de azúcares, de manera preferida unos alcoholes de azúcares dicíclicos, y unos polioles.

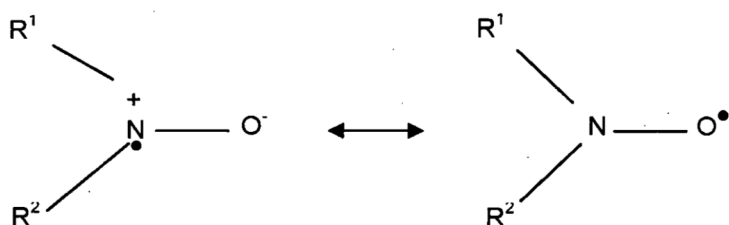
En una tridécima forma de realización del primer aspecto, que también constituye una forma de realización de la duodécima forma de realización, la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura situada por debajo de 50 °C, de manera preferida por debajo de 45 °C, de manera todavía más preferida por debajo de 35 °C.

5 En una tetradécima forma de realización del primer aspecto, que también constituye una forma de realización de la tridécima forma de realización, la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 100, de manera preferida de 0 a 70; de 10 a 50; de 10 a 45; de manera todavía más preferida de 10 a 45; de 15 a 40 °C, de 20 a 40 °C, de la manera más preferida de 20 a 35 °C.

10 El presente invento tiene como fundamento el sorprendente reconocimiento de que es posible recuperar una composición de catalizador que comprende un compuesto que contiene el radical nitroxilo, por ejemplo un catalizador de TEMPO, después de haberse efectuado la conversión química de la reacción por eliminación del producto de reacción mediante una cristalización a partir de la mezcla de reacción en una forma ampliamente activa y emplearla de nuevo.

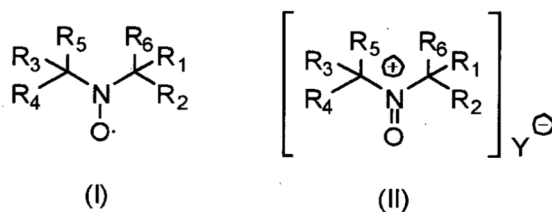
15 En la etapa b) de procedimiento se prepara una solución de reacción, que contiene todos los componentes que son necesarios para el transcurso de la reacción. En este caso, como una composición de catalizador se emplea o bien una composición de catalizador recientemente preparada procedente de la etapa a) o sino una procedente de la etapa e), que ya ha catalizado por lo menos a un ciclo de reacción en forma de la etapa c). Además de esto, en una forma preferida de realización, se añade por lo menos un educto. En una forma de realización preferida el concepto de "educto" tal como aquí se utiliza, significa en este contexto cualquier componente necesario para la reacción, que sea diferente de los componentes de la composición de catalizador, de manera preferida del compuesto que
20 contiene el radical nitroxilo. En una forma de realización especialmente preferida, se puede reemplazar también una parte del catalizador que inicialmente se ha añadido a la mezcla, cuando por ejemplo está presente a partir de la etapa e) todavía una composición de catalizador activa catalíticamente, ésta se puede sin embargo reponer con la finalidad de conseguir un más alto rendimiento.

25 En la forma de realización preferida del presente invento, dentro del concepto de un "compuesto que contiene el radical nitroxilo", tal como se utiliza en el presente contexto, se entiende un compuesto que comprende la agrupación de átomos



30 Los correspondientes radicales nitroxilo no tienen ningún átomo de hidrógeno junto al átomo de C situado en la posición α que está contiguo al átomo de nitrógeno. En una forma preferida de realización, los conceptos de "radical nitroxilo" y "compuesto que contiene el radical nitroxilo" tal como aquí se utilizan y otros similares se utilizan de un mono sinónimo y recambiable, y designan un compuesto que comprende por lo menos un radical nitroxilo.

35 En el procedimiento conforme al invento se emplean como radicales nitroxilo en la composición de catalizador, de manera preferida, unos compuestos según la estructura (I) y unos compuestos a modo de sales de acuerdo con la estructura (II):



siendo escogidos los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 , independientemente unos de otros, entre el conjunto que comprende un grupo alquilo (de C1-C10), alqueno (de C1-C10), alcoxi (de C1-C10), arilo (de C6-C18), aralquilo (de

C7-C19), aril (de C6-C18)-alquilo (de C1-C8) o heteroarilo (de C3-C18), siendo los sustituyentes de los tipos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ iguales o diferentes y pudiendo los sustituyentes de los tipos R₅ y R₆ formar en común un puente de alquileo (de C1-C4), que puede ser saturado o insaturado, y estar sin sustituir o sustituido, en particular con uno o varios sustituyentes, que escogen entre R₁, amido de C1-C8, halógeno, oxi, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. En la estructura (II) Y' es un arbitrario anión exento de halógenos.

Existe la posibilidad de emplear más de un compuesto que contenga el radical nitroxilo.

En una forma de realización preferida, en el procedimiento conforme al invento se emplean como radicales nitroxilo el de 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (TEMPO) y/o los de los derivados del 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo que están sustituidos junto a la posición 4 del heterociclo, teniendo los derivados uno o varios sustituyentes escogidos entre R₁, amido de C₁-C₈, halógeno, oxi, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino, en donde R₁ significa un grupo alquilo (de C₁-C₁₀), alqueno (de C₁-C₁₀), alcoxi (de C₁-C₁₀), arilo (de C₆-C₁₈), aralquilo (de C₇-C₁₉), aril (de C₆-C₁₈)-alquilo (de C₁-C₈) o heteroarilo (de C₃-C₁₈). Unos ejemplos de correspondientes compuestos son los de los radicales 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (4-MeO-TEMPO), 4-oxo-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (4-oxo-TEMPO), 4-hidroxí-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (4-hidroxí-TEMPO), 4-benzoiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (BnO-TEMPO), 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo, 4-acetamino-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (AA-TEMPO), 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo, N,N-dimetilamino-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (NNDMA-TEMPO), 3,6-dihidro-2,2,6,6-tetrametil-1(2H)-piridinil-oxilo (DH-TEMPO) o el de sebacato de bis-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-ox-4-ilo), pudiendo tener los mencionados ejemplos uno o varios sustituyentes, que se escogen entre R₁, amido de C₁-C₈, halógeno, oxi, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

En el procedimiento conforme al invento se emplean como radicales nitroxilo los de los compuestos AA-TEMPO, 4-hidroxí TEMPO, TEMPO y 4-oxo-TEMPO que más arriba se han mencionado. En una forma de realización todavía más preferida del presente invento se emplean los de AA-TEMPO, 4-hidroxí-TEMPO y TEMPO, en particular el de AA-TEMPO.

En una forma de realización preferida, la proporción del radical nitroxilo es, con una preferencia creciente, de 0,001 a 10 % en moles, de 0,01 a 5 % en moles o de 0,1 a 2 % en moles, referida a la cantidad del alcohol que se ha empleado.

El procedimiento se puede emplear para la oxidación de unos alcoholes primarios y secundarios. De manera especialmente preferida, se trata de un alcohol de azúcar, por cuyo concepto, en una forma de realización preferida, tal como en el presente caso, se entiende un hidrato de carbono que tiene por lo menos un grupo hidroxí. En una forma de realización especialmente preferida, se trata de un alcohol de azúcar dicíclico. Por el concepto de "un alcohol de azúcar dicíclico" se entiende, en una forma preferida de realización, tal como en el presente caso, un alcohol de azúcar que, por lo menos de una manera transitoria, puede formar dos sistemas de anillos. En una forma de realización más preferida, en el caso de un alcohol de azúcar se trata de un dianhidro-hexitol o de un compuesto tomado del conjunto que comprende 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol, 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (isosorbida) y 1,4:3,6-dianhidro-L-iditol.

Por lo demás, la composición de catalizador que se emplea en el procedimiento conforme al invento contiene por lo menos una fuente de NO. En una forma preferida de realización del presente invento se pueden emplear como una fuente de NO el nitrato o el nitrito de amonio. En una forma de realización todavía más preferida, como una fuente de NO se pueden emplear unos gases que contienen unos óxidos de nitrógeno tales como N₂O, NO, N₂O₃, NO₂, N₂O₄ y N₂O₅. En otra forma de realización todavía más preferida, encuentran utilización como la fuente de NO unos ácidos oxigenados del nitrógeno, en particular el ácido nítrico o el ácido nitroso. Como una fuente de NO se pueden emplear también unas mezclas de las diferentes fuentes de NO que más arriba se han citado. En una forma de realización preferida, la proporción de la(s) fuente(s) de NO que se emplea(n) en el caso del procedimiento conforme al invento es de 0,001 a 10 % en moles, de manera preferida de 0,01 a 5 % en moles y de manera muy especialmente preferida de 0,1 a 2 % en moles, referida a la cantidad del alcohol empleado. En una forma de realización especialmente preferida, la fuente de NO es regenerable con oxígeno y/o separable en unas condiciones de cristalización. En otra forma de realización especialmente preferida, la fuente de NO tiene un contenido de agua de menos que 10, de manera más preferida de menos que 7,5, 5, 2,5, 1,5, 1 ó 0,5 % (p/v = peso/volumen).

Como agente de oxidación se emplea en el procedimiento conforme al invento un gas que contiene oxígeno. En una forma de realización preferida, como un gas que contiene oxígeno se emplea el oxígeno puro, pero se pueden emplear también unas mezclas de oxígeno con un gas inerte o con aire o con un gas que toma parte en la reacción. Unos gases inertes apropiados son, por ejemplo, nitrógeno, dióxido de carbono, helio o argón. Como gases que toman parte en la reacción se pueden emplear, por ejemplo, los óxidos de nitrógeno, que ya se habían mencionado con anterioridad al realizar la descripción de las fuentes de NO. La presión parcial del oxígeno es, de manera preferida, de 0,1 a 100 bares, de manera especialmente preferida de 0,2 a 50 bares. En una forma de realización

preferida, dentro del concepto de "gas que comprende oxígeno" tal como se utiliza en el presente contexto, se ha de entender un gas o una mezcla de gases, que comprende oxígeno molecular libre, es decir O₂.

5 La reacción de oxidación puede efectuarse de un modo exento de disolventes o en la presencia de un disolvente; es preferida la realización en el seno de un disolvente. En una forma de realización especialmente preferida del presente invento, como disolvente se utiliza un disolvente, en el que el educto de alcoholes se disuelve a una temperatura dada mejor que el compuesto carbonílico que resulta a partir de éste durante la oxidación.

En este contexto se emplean de manera preferida unos disolventes polares, en particular unos disolventes orgánicos polares.

10 Se prefiere emplear como disolvente el acetonitrilo, el tetrahidrofurano, el acetato de etilo, la acetona, el dietil-éter, el metil-terc.-butil-éter, unos alcoholes terciarios, tales como el alcohol terc.-amílico, el alcohol terc.-butílico, unos ésteres del ácido carbónico tales como el carbonato de dimetilo, el carbonato de dietilo, unos hidrocarburos, unos ácidos carboxílicos, unos anhídridos de ácidos carboxílicos o una mezcla de estos disolventes. En una forma de realización preferida del presente invento, se emplean, de modo crecientemente preferido, de 0,1 a 70 % en volumen, de 0,5 a 60 % en volumen o de 1 a 50 % en volumen de un disolvente, referido a la cantidad empleada de un alcohol. Unos disolventes especialmente preferidos abarcan, pero no están limitados a, el conjunto de los ácidos carboxílicos o respectivamente de sus anhídridos. Como un ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico se puede emplear en el procedimiento conforme al invento, por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido pentanoico, el ácido 2-etil-hexanoico, sus anhídridos u otro ácido carboxílico u otro anhídrido, que se disuelva en la mezcla de reacción. En una forma de realización especialmente preferida, se utiliza en el procedimiento conforme al invento un disolvente escogido entre el conjunto que comprende el ácido acético, el ácido pentanoico y el ácido 2-etil-hexanoico. Se pueden emplear también unas mezclas de diferentes y apropiados/as ácidos carboxílicos o soluciones de ácidos carboxílicos en un apropiado disolvente. En cualquiera de los casos, debería de escogerse un disolvente en el que el catalizador que comprende el radical nitroxilo sea suficientemente soluble. El experto en la especialidad está en situación de determinar la solubilidad de una sustancia tal como la del catalizador en un disolvente en el marco de una experimentación rutinaria, y comprobar que cantidad puede absorber el disolvente sin que se llegue a la precipitación del catalizador o a unos efectos indeseados similares.

En una forma de realización preferida del presente invento, la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura T₀ de 0 a 100 °C, o junto al punto de ebullición del disolvente. De manera especialmente preferida, se realiza que 10 °C < T₀ < 80 °C y de manera muy especialmente preferida que 15 °C < T₀ < 50 °C.

30 La presión total en el caso de la oxidación en el procedimiento conforme al invento es de manera preferida de 1 a 300 bares, de manera preferida de 1 a 50 bares y de manera muy especialmente preferida de 1 a 5 bares.

La etapa c) del procedimiento se puede llevar a cabo de manera indistinta como un modo de procedimiento discontinuo, semi-discontinuo o continuo. Por lo demás, la etapa c) del procedimiento no está vinculada a ningún determinado tipo de reactor, más bien, la etapa del procedimiento se puede llevar a cabo en un recipiente con sistema de agitación, en un reactor tubular, en una cascada de recipientes o en una combinación de estos tipos de reactores. En una forma de realización del presente invento, en primer lugar, el alcohol se disuelve o suspende en un apropiado disolvente, a continuación la composición de catalizador se añade individualmente o en forma de una mezcla a esta solución o suspensión. A continuación, se ajustan la presión y la temperatura. Sin embargo, también es posible disponer previamente la composición de catalizador y añadir la solución o suspensión del alcohol a la composición del catalizador. En el caso de una forma de realización continua del procedimiento, de manera preferida el alcohol se aporta junto con los gases de reacción en la ejecución de un lecho de escurrimiento o en una columna de burbujas. Es especialmente ventajoso en el procedimiento conforme al invento, que el contenido de agua en la composición de reacción sea lo más pequeño que resulte posible, puesto que unas altas proporciones de agua pueden disminuir los rendimientos. Además de esto, la reacción puede ser acelerada mediante la eliminación del agua de reacción desde el suceso de reacción.

Con el fin de mantener lo más pequeña que resulte posible la proporción de agua, se aconsejan múltiples variantes del procedimiento. En el sentido de conseguir una eficiente realización del proceso mediando evitación de productos de acoplamiento adicionales, se debería prescindir de la adición de unas sustancias auxiliares que substraigan agua desde la mezcla de reacción por una vía química o física. En vez de esto, el agua que se pone en libertad en la etapa c) del procedimiento puede ser separada por destilación de un modo continuo a partir de la mezcla de reacción. Una variante preferida del procedimiento consiste en fijar químicamente el agua de reacción al compuesto carbonílico que se haya de producir, transcurriendo espontáneamente esta formación de los hidratos de carbonilo. Después de haber aislado los hidratos de carbonilo de acuerdo con la opcional etapa d) del procedimiento, que seguidamente se expone, estos hidratos de carbonilo pueden ser separados de nuevo en agua y en un compuesto carbonílico en una opcional etapa del procedimiento. Una tal etapa del procedimiento puede abarcar por ejemplo una desecación o una sublimación en vacío. Sin embargo, si los compuestos carbonílicos que se describen en este invento constituyen unos productos de partida para unas síntesis consecutivas, alternativamente también los hidratos de carbonilo se emplean en una forma inalterada, es decir sin ninguna precedente separación del agua.

Tales síntesis consecutivas pueden abarcar por ejemplo unas reacciones de condensación del grupo carbonilo, tales como las reacciones con unos compuestos nucleófilos, p.ej. el amoníaco, las aminas, las hidrazinas y otros compuestos similares.

5 La cristalización del compuesto carbonílico o respectivamente del hidrato de carbonilo en la etapa d), según sean la solubilidad del alcohol y del compuesto carbonílico o respectivamente del hidrato de carbonilo así como la concentración empleada de los eductos se puede efectuar secuencialmente después de haber llevado a cabo la reacción de oxidación o también al mismo tiempo que ésta en la etapa c) del procedimiento. En el caso del funcionamiento secuencial, la oxidación y la cristalización se efectúan preferiblemente de un modo discontinuo pero también es posible un modo de proceder continuo, cuando los sitios donde se realizan la reacción y la cristalización
10 están separados en el espacio, p.ej. mediante unos aparatos que están conectados unos tras de otros. Las condiciones exactas en las que los compuestos carbonílicos se pueden llevar a la cristalización, las puede determinar un experto en la especialidad en el marco de una experimentación rutinaria. Unos apropiados modos de proceder y unos parámetros que han de ser tenidos en cuenta se describen en el estado de la técnica, por ejemplo en la obra "Organikum - Organisch-chemisches Grundlagen-praktikum" [Química orgánica, práctica y fundamentos
15 químicos orgánicos", 22ª Edición, editorial, Wiley-VCH.

La etapa e) del procedimiento conforme al invento comprende la recuperación de la composición de catalizador por eliminación del producto de reacción cristalizado desde la mezcla de reacción que se ha obtenido en la etapa d). Para un experto en la especialidad son conocidos unos procedimientos apropiados que se han de llevar a cabo de una manera sencilla para la eliminación de un producto de reacción cristalizado a partir de una solución de reacción
20 líquida. Por ejemplo, la mezcla puede ser centrifugada o sencillamente dejada reposar hasta que los cristales insolubles se hayan sedimentado en el fondo del recipiente, después de lo cual la solución acuosa es sencillamente separada por decantación. Alternativamente, la solución puede ser filtrada. La eliminación del producto de reacción cristalizado puede comprender también la eliminación del agua unida con éste. Las mencionadas operaciones de separación se pueden llevar a cabo también de una manera continua.

25 En el caso de la cristalización secuencial, la temperatura de cristalización T_K en la etapa d) del procedimiento puede diferenciarse de la temperatura de oxidación T_O en la etapa c) del procedimiento. En tal caso, la T_K debe de ser escogida de tal manera que, en las condiciones establecidas de concentración ni se quede por debajo del límite de solubilidad del educto de alcoholes que haya quedado eventualmente todavía en la mezcla de reacción ni por debajo del límite de solubilidad del sistema de catalizador que se ha obtenido en la mezcla de reacción. En una forma de
30 realización preferida, la cristalización se efectúa por una disminución de la temperatura en por lo menos 10 °C y/o a una temperatura que está comprendida entre 0 y 25, de manera preferida entre 0 y 20, de manera todavía más preferida entre 5 y 18 y de la manera más preferida entre 10 y 17,5 °C.

En el caso de la cristalización paralela, T_K es = T_O , siendo la solubilidad del compuesto carbonílico o respectivamente del hidrato de carbonilo, por consiguiente, en el caso de T_O , manifiestamente más pequeña que la
35 del educto que se encuentra en la mezcla de reacción, de manera tal que el compuesto carbonílico o respectivamente el hidrato de carbonilo precipita durante la oxidación. En este caso se prefiere un modo de funcionamiento continuo, en el que la mezcla de reacción es conducida permanentemente a través de un aparato de separación, que eventualmente está separado en el espacio con respecto del reactor (p.ej. una prensa de filtración) y la resultante mezcla de reacción, que eventualmente se ha empobrecido en cuanto al compuesto carbonílico o
40 respectivamente al hidrato de carbonilo, es nuevamente conducida de retorno al reactor.

Es preferido el procedimiento de la cristalización paralela en el marco de un modo de funcionamiento continuo de la etapa c) del procedimiento.

45 El producto obtenido a partir de la etapa e) del procedimiento que se ha descrito, que eventualmente contiene un hidrato de carbonilo, es transformado, en una forma de realización preferida, en una opcional etapa del procedimiento, mediante una eliminación del agua, en el compuesto carbonílico anhidro.

La temperatura durante la reacción en la etapa c) debe de tomar en cuenta por una parte el rendimiento óptimo y la necesidad de un transcurso rápido de la reacción y por otro lado la consistencia y la estabilidad de los reaccionantes y de los productos. En una forma preferida de realización del presente invento, la etapa c) se realiza con preferencia
50 creciente a una temperatura situada por debajo de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40 o 30 °C. En una forma de realización preferida, el concepto de "a una temperatura situada por debajo de X °C" tal como aquí se utiliza, significa que la temperatura promediada a lo largo de la evolución cronológica de la etapa c) está situada por debajo de X °C.

El presente invento se explicará aún más con ayuda de la siguiente Figura y del siguiente Ejemplo, a partir de la o del que se establecen otras características, formas de realización y ventajas.

La Fig.1 muestra las cantidades de sustancias del educto, del producto y de los productos intermedios en el caso de la oxidación de la isosorbida en un experimento con una recuperación del catalizador de TEMPO que se repite 9 veces.

Ejemplo 1: Oxidación de la isosorbida

- 5 En un matraz de cuatro bocas con una capacidad de 250 ml, calentado en un baño de agua, que está provisto de un agitador magnético, un refrigerante de reflujo, un termómetro interno y un tubo para la introducción de gases (con un material sinterizado) se disuelven mediando agitación 14,63 g de la isosorbida (100 mmol) en 78,94 g del ácido acético glacial. A continuación, la mezcla de reacción es saturada con oxígeno en el transcurso de un período de tiempo de 20 min. Mientras tanto, se disuelven 1,5 g del AA-TEMPO (7 mmol) en 25,03 g del ácido acético glacial.
- 10 Después de haber finalizado el período de tiempo de gaseo, esta solución es añadida a la mezcla de reacción en común con 0,47 g de ácido nítrico fumante (7 mmol) y con ello se comienza la reacción. Después de una agitación durante 6 h a 25° C, la mezcla de reacción es enfriada a 15 °C y cristalizada durante 12 h. La dicetona que ha precipitado es después de ello filtrada con succión y las aguas madres resultantes son reunidas de nuevo con tanta cantidad de la isosorbida, del AA-TEMPO, del ácido nítrico y del ácido acético que se alcanzan de nuevo las
- 15 originales concentraciones de partida de las tres sustancias en la cantidad original de ácido acético. Después de una renovada reacción, se cristaliza tal como más arriba se ha descrito y se separa la dicetona. El proceso de la reacción y de la cristalización se lleva a cabo en total diez veces; las cantidades de sustancias empleadas de la isosorbida y del catalizador así como las cantidades de sustancias obtenidas de la dicetona se recopilan en la **Figura 1** y en la **Tabla 1**. A partir de los datos se establece que se pueden utilizar renovadamente, el catalizador de AA-TEMPO 3,5 veces, y el catalizador de HNO₃ 2,6 veces, y al mismo tiempo el rendimiento global para la dicetona alcanza un valor
- 20 (referido a la isosorbida empleada) de 93 %.

Tabla 1: Pesajes de entrada de la isosorbida, del AA-TEMPO y del ácido nítrico así como pesajes de salida de la dicetona en el caso de una oxidación de la isosorbida, en un experimento con un reciclaje que se repite 10 veces

Ensayo número	m _{isosorbida} [g]	m _{AA-Tempo} [g]	m _{HNO₃} [g]	m _{dicetona} [g]
1	14,64	1,50	0,47	3,77
2	14,00	--	--	10,19
3	14,70	--	--	9,89
4	14,66	--	--	1,12
5	11,17	0,70	--	0,86
6	--	--	0,47	8,56
7	14,17	0,30	--	44,57
8	14,72	--	--	0,00
9	7,77	0,75	0,24	26,66
10	14,77	--	0,24	0,00
Sumas [g]	120,60	3,25	1,42	105,63
Sumas [mmol]	825,24	16,31	22,54	743,30
% en moles	100,0	2,0	2,7	92,6

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la oxidación de un alcohol primario o secundario que comprende unos alcoholes alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, para dar un aldehído o una cetona como un producto de reacción cristalino, que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) poner a disposición una composición de catalizador que comprende por lo menos un compuesto que contiene el radical nitroxilo, por lo menos una fuente de NO, por lo menos un ácido carboxílico o inorgánico o un anhídrido de un ácido carboxílico o inorgánico,
- b) preparar una mezcla de reacción por adición de por lo menos un alcohol primario o secundario y de un gas que comprende oxígeno, así como opcionalmente de un disolvente o de más que un disolvente,
- 10 c) incubar la mezcla de reacción procedente de la etapa b) a una temperatura que está comprendida entre 0 y 100 °C o está situada junto al punto de ebullición del disolvente,
- d) al mismo tiempo que, o a continuación de, la etapa c), cristalizar el producto de reacción, y
- 15 e) recuperar la composición de catalizador por eliminación del producto de reacción cristalizado a partir de la mezcla de reacción que se ha obtenido en la etapa d).

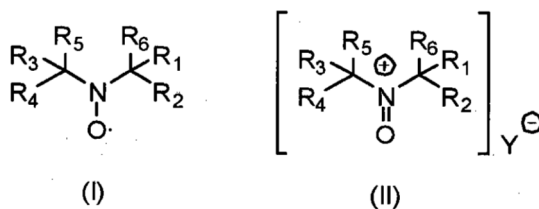
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas b) hasta e) se repiten por lo menos una vez, de manera preferida por lo menos tres veces, y en el caso de cada una de las repeticiones de la etapa b) se utiliza la composición de catalizador procedente de la etapa e).

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 2, siendo el alcohol un alcohol multivalente.

20 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 2, siendo escogido el alcohol entre el conjunto que comprende unos ácidos ω-hidroxicarboxílicos alifáticos y lineales, unos alcoholes de azúcares, de manera preferida unos alcoholes de azúcares dicíclicos, y unos polioles.

25 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, siendo escogido el alcohol entre el conjunto que comprende el 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol, el 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (isosorbita) y el 1,4:3,6-dianhidro-D-iditol y de manera preferida el 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (isosorbita).

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, tratándose en el caso del por lo menos un compuesto que contiene el radical nitroxilo de un compuesto de las fórmulas I ó II,



30 siendo escogidos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, en cada caso independientemente unos de otros, entre el conjunto que comprende alquilo (de C1-C10), alqueno (de C1-C10), alcoxi (de C1-C10), arilo (de C6-C18), aralquilo (de C7-C19), aril (de C6-C18)- alquilo (de C1-C8) o heteroarilo de (C3-C18),

35 siendo los sustituyentes de los tipos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ iguales o diferentes y pudiendo los sustituyentes de R₅ y R₆ formar en común un puente de alqueno (de C1-C4) que puede ser saturado o insaturado, estar sin sustituir o sustituido, en particular con uno o varios sustituyentes que se escogen entre el conjunto que comprende R₁, amido de C1-C8, halógeno, oxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

y representando Y un arbitrario anión exento de halógenos

40 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, tratándose, en el caso del por lo menos un compuesto que contiene el radical nitroxilo, de los compuestos del 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (TEMPO) y/o de los derivados del 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo que están sustituidos junto a la posición 4 del heterociclo,

teniendo los derivados unos o varios sustituyentes escogidos entre el conjunto que comprende R₇, amido de C₁-C₈, halógeno, oxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino,

5 y estando escogido R₇ entre el conjunto que comprende un grupo alquilo (de C₁-C₁₀), alqueno (de C₁-C₁₀), alcoxi (de C₁-C₁₀), arilo (de C₆-C₁₈), aralquilo (de C₇-C₁₉), aril (de C₆-C₁₈)-alquilo (de C₁-C₈) o heteroarilo (de C₃-C₁₈).

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, siendo escogida la fuente de NO entre el conjunto que comprende unos ácidos oxigenados del nitrógeno así como sus sales, de manera preferida el ácido nítrico y el ácido nitroso, así como unos gases que contienen unos óxidos de nitrógeno.

10 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, siendo escogido el ácido inorgánico o respectivamente su anhídrido entre el conjunto que comprende H₂CO₃, H₃PO₄, HNO₃, HNO₂, H₂SO₄, H₂SO₃, H₃BO₃ o sus anhídridos.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 9, llevándose a cabo las etapas c) y d) por separado.

15 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 9, llevándose a cabo las etapas c) y d) al mismo tiempo.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, llevándose a cabo la etapa c) a una temperatura situada por debajo de 70 °C.

20 13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, llevándose a cabo la etapa c) a una temperatura situada por debajo de 50 °C, de manera preferida por debajo de 45 °C.

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, llevándose a cabo la etapa c) a una temperatura de 0 a 100, de manera preferida de 0 a 70; de 10 a 50; de 10 a 45; de manera todavía más preferida de 10 a 45; de 15 a 40 °C, de 20 a 40 °C, y de la manera más preferida de 20 a 35 °C.

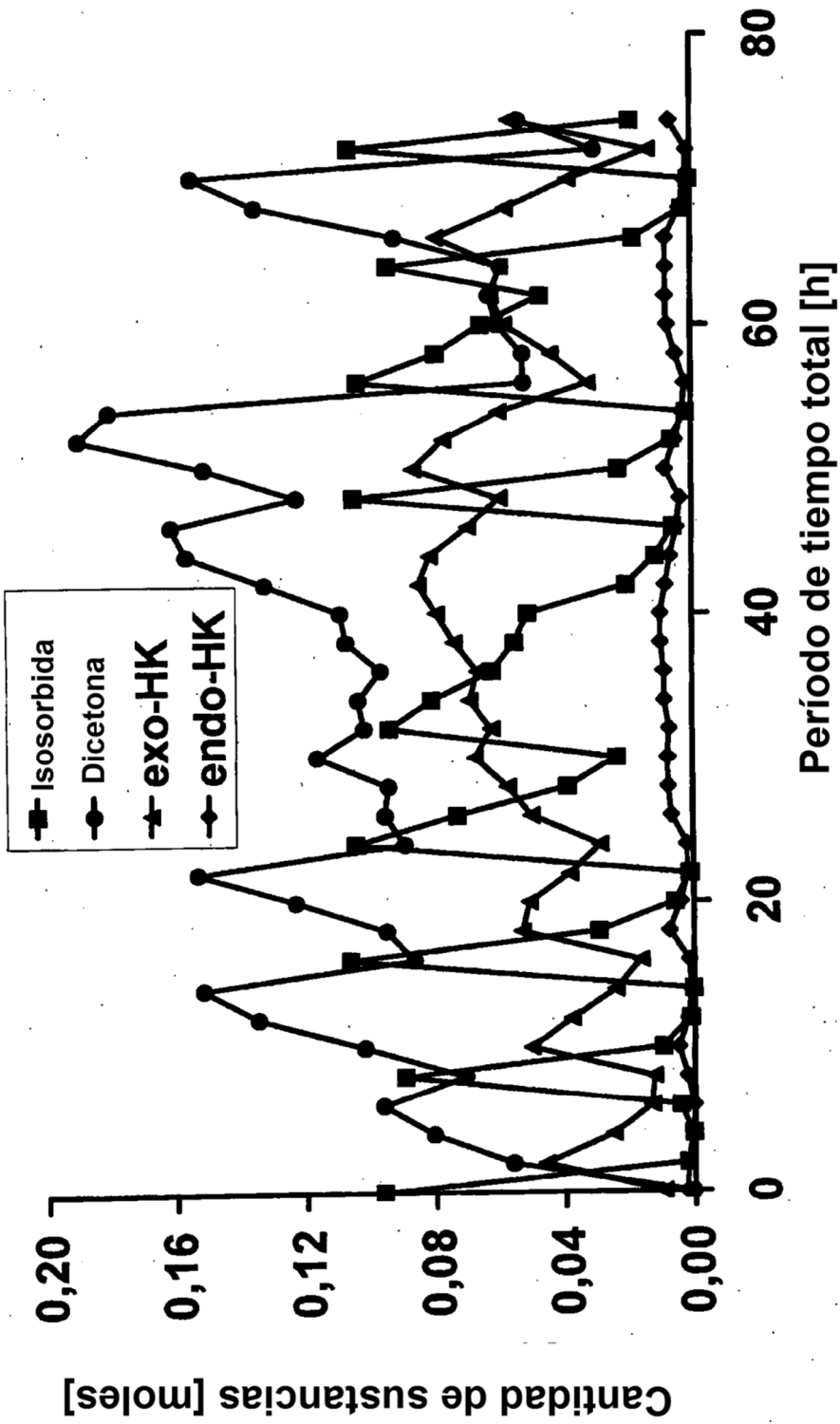


Fig. 1