

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 548 480**

(51) Int. Cl.:

C07C 45/74 (2006.01)

C07C 47/225 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10156421 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2236487**

(54) Título: **Procedimiento de producción de levosandal**

(30) Prioridad:

02.04.2009 EP 09382045

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2015

(73) Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES INC. (100.0%)
521 WEST 57TH STREET
NEW YORK NEW YORK 10019, US**

(72) Inventor/es:

**CORMA CANOS, AVELINO;
IBORRA JORNET, SARA y
VELTY, ALEXANDRA**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 548 480 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 levosandal

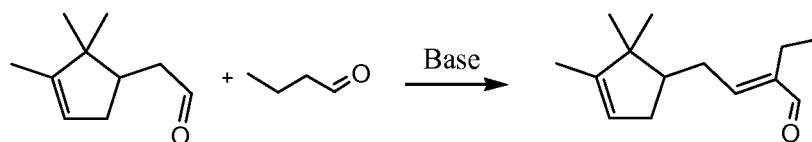
CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a procedimientos de producción de levosandal (2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal) y levosandol (2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol) usando catalizadores bifuncionales heterogéneos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de aldehído α,β -insaturados, así como los alcoholes α,β -insaturados, son compuestos útiles como perfumes, precursores de perfumes o intermedios de productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas.

Uno de los compuestos a los que se refiere la presente invención, 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal, se produce mediante la condensación aldólica cruzada entre canfolenal y butanal en presencia de catalizadores de condensación aldólica homogéneos y heterogéneos



Aldehído canfolénico

2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal

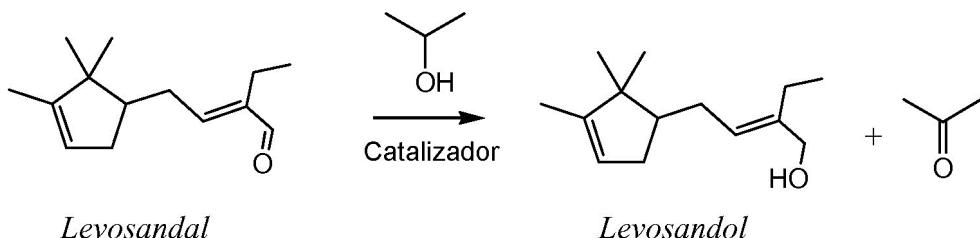
15 Levosandal

En la patente US 4318831 (1982), Klein y col. describen un procedimiento de producción de derivados de ciclopenteno con aplicación en la preparación de perfumes. Entre los ejemplos se describe la preparación de compuestos mediante la condensación aldólica cruzada entre canfolenal y aldehídos tales como propanaldehído y butirraldehído usando etóxido de sodio como catalizador (el 10 % en peso con respecto al canfolenal) a 0 °C. La relación molar aldehído/canfolenal es 2 y el aldehído se añade gota a gota al canfolenal para hacerlos reaccionar entre sí gradualmente. La neutralización de los catalizadores se lleva a cabo con ácido acético y después de la destilación de la mezcla de reacción se obtiene aldehído α,β -insaturado con un rendimiento del 60-80 %. En una solicitud de patente más reciente, Ishida y col. (WO2007/063703, 2007) describen un procedimiento de preparación de compuestos de aldehído α,β -insaturados, entre los mismos 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal, mediante la condensación aldólica cruzada entre canfolenal y butanal en presencia de una amina y un ácido protónico que tiene de 4 a 20 átomos de carbono o una sal del mismo. El catalizador se neutraliza al final de la reacción usando ácido acético. En general, el uso de catalizadores homogéneos implica la necesidad de una etapa de neutralización y el requerimiento de un lavado exhaustivo con agua de las mezclas de reacción finales. Además, en algunos casos, también tiene lugar la autocondensación de los aldehídos implicados, proporcionando subproductos que deben eliminarse por destilación. Además, el procedimiento de destilación produce reacciones de isomerización y polimerización de los compuestos deseados, lo que reduce el rendimiento final. Para superar estos inconvenientes, el uso de catalizadores heterogéneos surge como una alternativa interesante para la producción de aldehídos α,β -insaturados. La solicitud de patente WO 01/38278 (2001) describe un procedimiento de preparación de compuestos de carbonilo α,β -insaturados (entre los mismos 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal) usando catalizadores heterogéneos que tienen características básicas. Los catalizadores capaces de realizar la condensación entre canfolenal y butanal son, entre otros, óxidos alcalinotérreos, hidróxidos de doble capa (HDC) de metales divalentes y trivalentes en su forma calcinada (óxidos mixtos) y la forma hidratada de estos óxidos mixtos.

El levosandol se produce por reducción del compuesto precursor de aldehído mediante diferentes procedimientos. Por ejemplo, en los documentos de patente WO2002022526 (2002) y EP 829463 (1998) se describe la reducción selectiva de compuestos de carbonilo mediante un procedimiento de hidrogenación usando complejos de fosfina y rutenio y en el que se prepara levosandol mediante hidrogenación del compuesto precursor de aldehído. En otra patente se realiza la hidrogenación usando un catalizador de cromito de Cu (documento WO 9310068 (1993)). En otras patentes, la reducción se realiza usando sales metálicas de hidruros tales como NaBH₄ (documento DE 3441902, 1986; documento EP 155591, 1985; documento WO 9310068, 1993; y documento WO 2007/063703, 2007). Finalmente la reducción selectiva del grupo carbonilo puede llevarse a cabo mediante la reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) usando alcoholatos de aluminio como catalizadores (documento WO 9732836, 1997).

Así, en la patente JP 55139330 (1980) se realiza la condensación entre canfolenal y butanal usando KOH en MeOH para proporcionar el aldehído α,β -insaturado, que se purifica y se reduce subsiguentemente con isopropóxido de

aluminio en presencia de isopropanol para dar levosandal con un rendimiento del 70 %.



SUMARIO DE LA INVENCIÓN

5 En el presente trabajo hemos hallado, sorprendentemente, que operando con óxidos mixtos hidratados en la condensación entre canfolenal y butanal, el rendimiento y la selectividad con respecto a 2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal se mejora notablemente si se añade una cantidad controlada de un alcohol alifático en el catalizador de forma previa a la reacción. Por lo tanto, en la presente invención presentamos un nuevo procedimiento de producción de 2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal con un rendimiento alto y una selectividad alta que implica la condensación de canfolenal y butanal en presencia de un óxido mixto hidratado derivado de HDC de metales divalentes o trivalentes en el que se añade una cantidad controlada de un alcohol alifático al comienzo de la reacción al catalizador.

10

15 Según la presente invención, se proporciona también un procedimiento de producción del derivado de alcohol insaturado del 2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal, esto es, levosandol o bacdanol (2-etyl-4-(2,2,3 - trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol). El bacdanol es adecuado como perfume sintético que tiene un olor similar a madera de sándalo.

En la presente invención presentamos un procedimiento de producción de levasandol partiendo de levosandal usando un catalizador bifuncional heterogéneo mediante la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley de levosandal en presencia de un alcohol secundario como agente reductor. Además, acoplando la reacción de condensación entre canfolenal y butanal con la reacción MPV, podemos obtener levosandal mediante un procedimiento en cascada en un recipiente usando los mismos catalizadores bifuncionales. Los catalizadores poseen sitios ácidos y básicos de Lewis, de modo que son capaces de catalizar, como la primera etapa, la condensación aldólica entre canfolenal y butanal que proporciona 2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal. El aldehído se reduce al alcohol correspondiente mediante la reacción MPV por medio de la adición de un alcohol secundario en este caso catalizada por los sitios ácidos y básicos de Lewis.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de 2-etil-4-(2,2,3-trimetil3-ciclopenten-1-il)-2-butenal (levosandal) útil como perfume o intermedio para perfumes con un rendimiento elevado y una selectividad elevada mediante la condensación aldólica cruzada entre canfolenal y butanal en presencia de una cantidad controlada de un alcohol alifático primario o secundario con 1 a 12 átomos de carbono usando un catalizador bifuncional heterogéneo, en el que la cantidad controlada de un alcohol alifático se encuentra entre 0,3 y 8 g de alcohol alifático por gramo del catalizador.

35 También se describe un procedimiento para producir levosanol (2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol) útil como perfume partiendo de levosandal mediante una reducción MPV usando catalizadores heterogéneos bifuncionales, así como un procedimiento de producción de levosanol (2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol) mediante un procedimiento en cascada en un recipiente que implica, como la primera etapa, la condensación aldólica entre canfolenal y butanal seguida por la reacción MPV en presencia de un alcohol secundario y un catalizador heterogéneo bifuncional.

40 La síntesis de 2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal se realiza mezclando los reactivos con un catalizador heterogéneo que se ha tratado previamente añadiendo una cantidad controlada de un alcohol alifático. Hemos encontrado que la adición de esta cantidad controlada del alcohol alifático es esencial para obtener una conversión alta y una selectividad alta con respecto al compuesto deseado.

45 El alcohol alifático puede seleccionarse entre alcoholes primarios y secundarios con 1 a 12 átomos de carbono. La cantidad de alcohol alifático se encuentra entre 0,3 y 8 g de alcohol por gramo de catalizador sólido. La adición de cantidades más elevadas de alcohol alifático al catalizador demostró ser perjudicial para la realización de la reacción.

La reacción de condensación entre canfolenal y butanal se realiza preferentemente usando una relación molar de

canfolenal/butanal de entre 1:1 y 1:10.

La cantidad de catalizador puede encontrarse entre el 1 y el 40 % en peso con respecto a la cantidad total de reactivos.

5 El uso de disolvente (excepto la cantidad de alcohol alifático requerida) en la condensación anterior no es necesario sino optativo. Por lo tanto, no se requiere particularmente la eliminación de agua producida durante la reacción.

La condensación puede llevarse a cabo mezclando los reactivos para hacerlos reaccionar o añadiendo gota a gota el butanal a la mezcla de suspensión de catalizador de canfolenal para hacerlos reaccionar gradualmente entre sí.

La condensación aldólica puede llevarse a cabo en atmósfera inerte o en presencia de aire, en un reactor por lotes o en un reactor de lecho fijo.

10 En condiciones de reacción óptimas, el procedimiento de la invención permite obtener una conversión de canfolenal superior al 98 % con una selectividad con respecto a 2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal superior al 95 %.

15 La reacción de condensación puede llevarse a cabo en un reactor en continuo o en un reactor por lotes. La reacción puede realizarse en atmósfera inerte, a presión atmosférica o en un reactor de autoclave a presiones entre 101325 y 2020500 pascales (Pa) (es decir, entre 1 y 20 atm) y una temperatura entre 25 y 150 °C, preferentemente entre 30 y 80 °C.

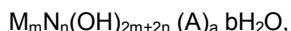
20 Con respecto a la reducción de levosandal a bacdanol mediante la reacción de Merweein-Ponndorf-Verley, la reacción se realiza en presencia de un alcohol secundario como por ejemplo isopropanol o 2-butanol que actúa como agente reductor y como disolvente. La relación molar de alcohol secundario/levosandal se encuentra entre 10:1 y 50:1, preferentemente entre 20:1 y 30:1.

La relación (en peso) de catalizador heterogéneo/levosandal se encuentra entre 1,6 y 0,5, preferentemente entre 1,0 y 0,8.

25 La reacción de reducción puede llevarse a cabo en un reactor en continuo o en un reactor por lotes. La reacción puede realizarse en atmósfera inerte a presión atmosférica o en un reactor de autoclave a presiones entre 1 y 20 atm (101325 y 2020500 Pa) y una temperatura entre 25 y 150 °C, preferentemente entre 60 y 90 °C.

30 El bacdanol (2-etyl-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buteno-1-ol) puede prepararse mediante un procedimiento en cascada en un recipiente que implica, como la primera etapa, la condensación aldólica entre canfolenal y butanal en presencia de los catalizadores heterogéneos. Cuando el canfolenal alcanza preferentemente una conversión superior al 90 %, el alcohol reductor se añade si es necesario y las variables de reacción se ajustan para que la reacción MPV tenga lugar en un catalizador heterogéneo bifuncional dando bacdanol.

El sólido de partida al que se refiere la presente invención que se usa tanto en la reacción de condensación de la primera etapa como en la reducción MPV de la segunda etapa son óxidos mixtos u óxidos mixtos hidratados derivados de HDC de metales divalentes y trivalentes (M^{+2}/N^{+3}) de fórmula:



35 En la que M es un catión metálico divalente seleccionado entre Mg^{+2} , Ni^{+2} , Zn^{+2} , Sn^{+2} y Fe^{+2} ;

N es un catión metálico trivalente seleccionado entre Al^{+3} , Fe^{+3} , Cr^{+3} ; A es un anión mono-, di- o trivalente que se descompone a temperaturas entre 300-700 °C dando un gas volátil;

m y n tienen valores en los que la relación m/n se encuentra entre 1 y 6;

b tiene un valor entre 1 y 10;

40 cuando A es un anión monovalente, a = n,

cuando A es un anión divalente, a = 1/2,

cuando A es un anión trivalente, a = 1/3,

El precursor de hidróxido de doble capa se calcina a temperaturas entre 300 y 700 °C y/o se hidrata con una cantidad de agua de entre el 20-40 % en peso previamente a su uso como catalizador.

45 Como ejemplo de estos materiales, la hidrotalcita, es hidróxido de aluminio y magnesio de estructura laminar de fórmula $Mg_6Al_2(OH)_{16}(CO_3)_2 \cdot 4H_2O$ que puede prepararse con diferentes relaciones molares de Al/Mg. La calcinación de este material a temperaturas superiores a 450 °C produce un óxido mixto de Al-Mg ($Mg_6Al_2(OH)_2$).

La preparación de hidrotalcitas se lleva a cabo partiendo de $Mg(NO_3)_2$, $Al(NO_3)_3$, Na_2CO_3 y $NaOH$ de

5 concentraciones determinadas según metodologías de las que se ha informado previamente (por ejemplo, J. Catal. 148 (1994) 205). Los catalizadores pueden prepararse usando radiación de ultrasonidos durante la etapa de precipitación según la metodología de la que se ha informado previamente (Corma y col., J. Catal., 225 (2004) 316). En este punto y para obtener el catalizador de operación activo reivindicado en el presente documento se requiere añadir agua en el intervalo de entre el 20 y el 40 % en peso con respecto a la cantidad del óxido mixto y un alcohol alifático de entre 1 y 12 átomos de carbono en una relación entre 0,5 y 8 g/g de catalizador.

EJEMPLO 1

10 El catalizador (0,5 g) (óxido mixto de Al/Mg, con una relación molar Mg/Al=3) se activó in situ previamente a la reacción en un reactor de matraz de dos bocas de 10 ml a 450 °C con un flujo de N₂ durante 6 h. Después de este periodo, el catalizador se hidrató añadiendo el 36 % en peso de agua exenta de CO₂ y se añadieron diferentes 15 cantidades de MeOH. Después, se añadieron 17,5 mmol (1,26 g) de butanal y 6,8 mmol (1,03 g) de canfolenal al reactor, que estaba equipado con un agitador y un condensador de reflujo. La suspensión resultante se calentó a 74 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La conversión de canfolenal y la selectividad con respecto a levosandal dependían de la cantidad añadida de MeOH, tal como se muestra en la tabla 1.

15

Tabla 1

Metanol (g/g de catalizador)	Conversión de canfolenal %	Rendimiento de levosandal %	Selectividad %
0	55	41	74
1	75	76	98
3,4	66	63	95
8,0	59	44	75
12,0	50	36	73

EJEMPLO 2

20 El catalizador (0,5 g) (óxido mixto de Al/Mg, con una relación molar Mg/Al=3) se activó in situ previamente a la reacción en un reactor de matraz de dos bocas de 10 ml a 450 °C con un flujo de N₂ durante 6 h. Después de este periodo, el catalizador se hidrató añadiendo el 36 % en peso de agua exenta de CO₂ y se añadieron diferentes 25 cantidades de MeOH. Después, se añadieron 6,8 mmol (0,03g) de canfolenal al reactor, que estaba equipado con un embudo de goteo cargado con 17,5 mmol (1,26 g) de butanal, agitador y un condensador de reflujo. La suspensión resultante se calentó a 74 °C durante 1,5 h en atmósfera de N₂, añadiendo mientras el butanal a una velocidad de 0,8 ml/h. La conversión de canfolenal y la selectividad con respecto a levosandal dependían de la cantidad de MeOH añadida, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2

Metanol (g/g de catalizador)	Conversión de canfolenal %	Rendimiento de levosandal %	Selectividad %
0	75	60	80
0,3	88	75	85
0,6	95	85	89
1,7	98	90	92
3,4	80	77	96

EJEMPLO 3

30 El catalizador (0,5 g) (óxido mixto de Al/Mg, con una relación molar Mg/Al=3) se activó in situ previamente a la reacción en un reactor de matraz de dos bocas de 10 ml a 450 °C con un flujo de N₂ durante 6 h. Después de este

periodo, el catalizador se hidrató añadiendo el 36 % en peso de agua exenta de CO₂ y después se añadió el 160 % en peso de 2-propanol. Después, se añadieron 6,8 mmol (0,03g) de canfolenal al reactor, que estaba equipado con un embudo de goteo cargado con 17,5 mmol (1,26 g) de butanal, agitador y un condensador de reflujo. La suspensión resultante se calentó a 74 °C durante 2 h en atmósfera de N₂, añadiendo mientras el butanal a una velocidad de 0,8 ml/h. La conversión de canfolenal después de un periodo de reacción de 2 h fue del 90 % con una selectividad con respecto a levosandal del 95 %.

5 EJEMPLO 4

El catalizador (1 g) de un óxido mixto de Al/Mg, con una relación molar de Mg/Al=2, preparado mediante el procedimiento convencional que se describe en (J. Catal. 148 (1994) 205) se activó in situ previamente a la reacción en un reactor de matraz de dos bocas de 10 ml a 450 °C con un flujo de aire durante 6 h y después con un flujo de N₂ durante 6 h. Después de ello, el reactor se cargó con 76 mmol (4,56 g) de isopropanol y 2 mmol (0,412 g) de levosandal. El reactor estaba equipado con agitador y un condensador de reflujo y se calentó a 90 °C en atmósfera de N₂. Después de un periodo de reacción de 24 h se obtuvo una conversión de levosandal del 90 % con el 70 % de selectividad con respecto a bacdanol.

10 15 EJEMPLO 5

El catalizador (0,75 g) de un óxido mixto de Al/Mg, con una relación molar de Mg/Al=2, preparado usando irradiación de ultrasonidos tal como se describe por Corma y col., en J. Catal. 225 (2004) 316, se activó in situ previamente a la reacción en un reactor de matraz de dos bocas de 10 ml a 450 °C con un flujo de aire durante 6 h y después con un flujo de N₂ durante 6 h. Después de ello, el reactor se cargó con 76 mmol (4,56 g) de isopropanol y 2 mmol (0,412 g) de levosandal. El reactor estaba equipado con agitador y un condensador de reflujo y se calentó a 90 °C en atmósfera de N₂. Después de un periodo de reacción de 4 h se obtuvo una conversión de levosandal del 99 % con el 70 % de selectividad con respecto a bacdanol.

REIVINDICACIONES

5. 1. Un procedimiento de producción de 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal (levosandal) útil como perfume o intermedio para perfumes con un rendimiento elevado y una selectividad elevada mediante la condensación aldólica cruzada entre canfolenal y butanal en presencia de una cantidad controlada de un alcohol alifático primario o secundario con 1 a 12 átomos de carbono usando un catalizador bifuncional heterogéneo, en el que la cantidad controlada de un alcohol alifático se encuentra entre 0,3 y 8 g de alcohol alifático por gramo del catalizador.
10. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador heterogéneo se selecciona del grupo que consiste en óxidos mixtos u óxidos mixtos hidratados derivados de hidróxidos de doble capa (HDC) de metales divalentes y trivalentes (M^{+2}/N^{+3}) de fórmula:
- $M_mN_n(OH)_{2m+2n} (A)_a bH_2O$,
- en la que M es un catión metálico divalente seleccionado del grupo que consiste en $Mg^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2}, Sn^{+2}, Fe^{+2}$;
- N es un catión metálico trivalente seleccionado del grupo que consiste en $Al^{+3}, Fe^{+3}, Cr^{+3}$;
- A es un anión mono-, di- o trivalente que se descompone a temperaturas entre 300-700 °C dando un gas volátil;
15. 15. m y n tienen valores en los que la relación m/n se encuentra entre 1 y 6;
- b tiene un valor entre 1 y 10;
- cuando A es un anión monovalente, a = n,
- cuando A es un anión divalente, a = 1/2,
- cuando A es un anión trivalente, a = 1/3,
20. 20. 3. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el catalizador es un óxido mixto seleccionado de óxidos mixtos heterogéneos que comprenden metales divalentes y trivalentes con una relación molar M^{+2}/M^{+3} entre 1 y 6.
25. 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el catalizador es un óxido mixto seleccionado de óxidos mixtos heterogéneos que comprenden aluminio y magnesio derivados de hidrotalcitas con una relación molar Mg/Al entre 1 y 6.
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el catalizador es un óxido mixto que se ha sometido a un proceso de calcinación a una temperatura entre 40-700 °C.
6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el catalizador se ha sometido a un proceso de hidratación parcial añadiendo entre el 20 y el 40 % de agua con respecto a la cantidad de óxido mixto.
30. 30. 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la síntesis de 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-butenal se realiza mezclando los reactivos con un catalizador heterogéneo que se ha tratado previamente añadiendo una cantidad controlada de un alcohol alifático.
8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la reacción entre canfolenal y butanal se realiza usando una relación molar de canfolenal/butanal de 1:1 a 1:10.
35. 35. 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que la cantidad de catalizador puede encontrarse entre el 1 y el 40 % con respecto a la cantidad total de reactivos.
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que la condensación puede llevarse a cabo mezclando los reactivos para hacerlos reaccionar entre sí o añadiendo gota a gota el butanal sobre la suspensión de la mezcla de canfolenal-catalizador para hacerlos reaccionar gradualmente entre sí.
40. 40. 11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que la condensación aldólica cruzada se lleva a cabo en atmósfera inerte, a presión atmosférica o en un reactor de autoclave a una presión entre 101325 y 2026500 pascales (Pa) (entre 1 y 20 atm) y a una temperatura entre 25 y 150 °C.