

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 031**

51 Int. Cl.:

**C07C 45/74** (2006.01)

**C07C 49/203** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2014** **E 14169302 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 2805935**

54 Título: **Proceso verde para la producción 3-metil-3-penten-2-ona**

30 Prioridad:

**21.05.2013 US 201361825661 P**

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

**07.12.2018**

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES,  
INC. (100.0%)**

**521 West 57th Street  
New York New York 10019, US**

72 Inventor/es:

**TADEPALLI, SUNITHA RAO;  
TAMPY, GEATESH KARUNAKARAN y  
STEVENS, JAMES**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 693 031 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

Proceso verde para la producción 3-metil-3-penten-2-ona.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado, "más verde", para la síntesis de 3-metil-3-penten-2-ona, un intermedio clave en la síntesis de ingredientes para fragancias leñosas, destinados a las aplicaciones de perfumería.

Antecedentes de la invención

10 La síntesis de 3-metil-3-penten-2-ona (3M3P) implica una reacción de condensación aldólica entre acetaldehído y metil-etil-cetona, utilizando un catalizador ácido. Hay información limitada disponible en la bibliografía para esta reacción específica. Heiba y Anderson (1959) utilizaron tetracloruro de carbono para esta reacción y dieron cuenta de una conversión de acetaldehído del 32 %, con una formación significativa de polímeros de acetaldehído. La patente de los EE.UU. 4.234.518 describe el uso de acetato de zinc como catalizador para esta reacción, a fin de obtener una mezcla de 4-hexen-3-ona y 3M3P, en una relación de 31:69, con un rendimiento total del 38 %.

15 El proceso industrial para la fabricación de 3M3P utiliza, por lo general, catalizadores de ácido mineral, tales como el ácido sulfúrico, para impulsar la reacción y típicamente se lleva a cabo en un modo semidiscontinuo o discontinuo en un reactor de tanque agitado. En dicho sistema de reactor, el medio de reacción debe agitarse vigorosamente para superar las limitaciones de transferencia de masa entre los reactivos orgánicos y las fases ácidas acuosas, en un intento por maximizar el rendimiento del producto y reducir el tiempo de reacción. La intensidad de la mezcla suele ser un factor limitante en los reactores discontinuos a escala de producción, lo cual deriva en una baja productividad del reactor y bajos rendimientos de producto. Además, el proceso que utiliza ácidos minerales genera enormes flujos de desechos acuosos que deben eliminarse. Por otro lado, debido a la hidrosolubilidad relativamente alta, una cantidad significativa de producto y de los reactivos se pierden en la corriente acuosa, lo que reduce aún más el rendimiento del producto y aumenta las preocupaciones ambientales.

20 Un enfoque que aborda algunos de estos problemas es el uso de un catalizador ácido sólido, en lugar de un ácido mineral para esta transformación química. Mahajan y colaboradores (2007) estudiaron el uso de Amberlyst 15, un catalizador ácido sólido, y desarrollaron un modelo cinético, y Mahajani y colaboradores (2009) usaron este modelo en un ejercicio informático de simulación, para proponer un sistema de reacción-destilación para la 3M3P. Sin embargo, los altos tiempos de residencia (60 horas, a 70-75 °C) sobre la base de los resultados de la simulación no es práctico para ser de valor en aplicaciones industriales. Normalmente, se usan temperaturas más altas para aumentar la velocidad de reacción y reducir el tiempo de residencia; sin embargo, en este caso, las temperaturas más elevadas (>100 °C) son perjudiciales para el catalizador Amberlyst 15, reducen la vida útil del catalizador y aumentan los costes, lo que hace que el enfoque sea poco económico. Snell y colaboradores (2010) informaron del uso de catalizadores sólidos de aluminofosfato, pero el rendimiento de la 3M3P que obtuvieron (<6 %) fue demasiado bajo para tener un valor práctico.

25 Rao, V. y colaboradores, "Método para la producción continua de 3-metil-3-penten-2-ona", CAPLUS número de acceso. 2012: 264725 y el documento de patente de la India número IN2010 MUM 00331, describen un método para la producción continua de 3-metil-3-penten-2-ona. El método comprende hacer reaccionar acetaldehído con metil-etil-cetona, a 60 a 100 grados C, utilizando una resina de intercambio catiónico como catalizador.

30 Para una aplicación industrial práctica del catalizador ácido sólido, la combinación de un buen catalizador con una vida útil prolongada y condiciones operativas y de procesamiento tales como para lograr un alto rendimiento de la 3M3P, en un tiempo de reacción razonable y con un diseño apropiado del reactor, desempeña un papel fundamental. La presente invención describe un proceso práctico de 3M3P, que utiliza un sistema de reactor continuo y un catalizador ácido sólido con buena actividad y una vida útil prolongada, que proporciona un alto rendimiento del producto con bajos tiempos de residencia bajo y esencialmente ningún residuo.

Resumen de la invención

45 La presente invención describe un proceso mejorado y sostenible para la síntesis de 3-metil-3-penten-2-ona (3M3P).

Según la presente invención, el proceso mejorado para la 3M3P implica el uso de catalizador ácido sólido para la condensación aldólica de acetaldehído y metil-etil-cetona en un sistema de reactor continuo, en donde el catalizador ácido sólido es un catalizador ácido sólido soportado en una resina polimérica, un ácido sólido soportado en arcilla o una ácido sulfónico de resina perfluorada.

50 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: esta figura ilustra la configuración para la producción de 3M3P, mediante el uso de uno o más reactivo/s premezclados y/o disolventes;

Figura 2: esta figura ilustra la configuración para la producción de 3M3P, mediante el uso de la mezcla en línea del o de los reactivo/s y/o disolventes; y

Figura 3: esta figura ilustra la configuración para la producción de 3M3P, mediante el uso de múltiples puntos de alimentación del o de los reactivo/s y/o disolventes.

#### Descripción detallada de la invención

5 Según la presente invención, el proceso para la producción de 3M3P comprende hacer reaccionar una mezcla de acetaldehído y metil-etil-cetona, en presencia de un catalizador ácido sólido, en un sistema de reactor continuo, en donde el catalizador ácido sólido es un catalizador ácido sólido soportado en una resina polimérica, un ácido sólido soportado en arcilla o una ácido sulfónico de resina perfluorada.

Según algunas realizaciones de la presente invención, el sistema de reactor continuo puede ser un único reactor de tanque de agitación continua (CSTR, por sus siglas en inglés) o múltiples CSTR en serie.

10 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el sistema de reactor continuo puede ser un reactor de flujo continuo, incluso un microrreactor.

15 Según se emplea en el presente documento, el término "reactor" se refiere al dispositivo en el que realmente se produce la reacción. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "microrreactor" y la frase "reactor de microcanales" se refieren a un dispositivo o a un conjunto de dispositivos relacionados que contienen canales de reacción en los que al menos una de las dimensiones transversales está comprendida en el intervalo submilimétrico o milimétrico. En algunas realizaciones, el reactor comprende canales con un diámetro interno (ID, por sus siglas en inglés) que varía de 0,2 a 3 mm.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, el reactor de flujo puede ser un reactor de lecho compacto, en donde el reactor está lleno de materiales tales como un catalizador, perlas de vidrio (con un tamaño de partícula variable entre aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y alrededor de 100  $\mu\text{m}$ ). Tal como se usa en el presente documento, los términos "rellenar" y "relleno" significan que se llenan con una cantidad de material tal que permite la producción efectiva de una cantidad predeterminada de 3M3P y la cantidad de material a menudo requiere tener en cuenta, por ejemplo, el tamaño del tanque del reactor, el tipo de material y la cantidad predeterminada de 3M3P.

25 En algunas realizaciones de la presente invención, el catalizador para producir 3M3P es un ácido sólido que pueden ser minerales de arcilla natural, lo cual incluye, pero no está limitado a, kalonita, bentonita, zeolitas y arcillas sintéticas. En algunas realizaciones de la presente invención, el catalizador para la producción de 3M3P es un ácido resinsulfónico perfluorado polimérico.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, el proceso para la producción de 3M3P se ilustra, aunque no se limita a ello, mediante el siguiente procedimiento experimental y las figuras adjuntas. En algunas realizaciones de la presente invención, la corriente líquida que contiene los reactivos acetaldehído y metil-etil-cetona se mezcla previamente y se bombea hacia el sistema del reactor que contiene el catalizador, como se muestra en la figura 1. En algunas realizaciones de la presente invención, los reactivos y/o el disolvente se mezclan en línea, usando una mezcladora estática antes de ingresar al sistema del reactor, como se muestra en la figura 2. En algunas realizaciones de la presente invención, los reactivos y/o el disolvente se introducen por separado en el sistema del reactor, como se muestra en la figura 3. En algunas realizaciones de la presente invención, la configuración del reactor puede ser una combinación de las figuras 1, 2 y/o 3, de las mismas. En algunas realizaciones, el sistema de reactor puede comprender un retenedor catalítico, para evitar que el catalizador salga del reactor. En algunas realizaciones, el sistema del reactor se calienta utilizando un baño de aceite circulante caliente o un calentador eléctrico. La mezcla de reacción se recoge del sistema del reactor en un receptor del producto. La mezcla de reacción se analiza mediante cromatografía de gases (GC, por sus siglas en inglés).

40 En algunas realizaciones de la presente invención, el volumen de catalizador en el sistema del reactor puede variar del 20 al 90 %.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la reacción se lleva a cabo a temperaturas variables entre 25 y 200 °C.

45 En algunas realizaciones de la presente invención, la presión de reacción puede variar de 101 a 689 kPa (0 psig a 100 psig).

50 En ciertas realizaciones de la presente invención, la corriente líquida puede comprender una mezcla de dos reactivos: acetaldehído, metil-etil-cetona y/o un disolvente. En tales realizaciones, la concentración de metil-etil-cetona en la corriente líquida puede variar del 10 al 90 % en peso. En tales realizaciones, la relación molar de metil-etil-cetona a acetaldehído puede variar de 1 a 10.

55 En algunas realizaciones de la presente invención, la corriente líquida puede comprender un disolvente que incluye, pero no se limita a, hidrocarburos tales como hexano, decano, ciclohexano, decalina; una mezcla de hidrocarburos tales como isopares; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico; cetonas, tales como acetona, metil-etil-cetona; agua. En tales realizaciones, la concentración de disolvente en la corriente líquida puede variar de 0 a 75 % en peso.

Las siguientes se proporcionan como realizaciones específicas de la presente invención. Para los expertos en la materia, otras modificaciones de esta invención se evidenciarán de inmediato. Se entiende que tales modificaciones están comprendidas en el alcance de la presente invención. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de Sigma Aldrich. Tal como se emplea en este documento, se entiende que l es un litro, se entiende que ml es un mililitro, se entiende que m<sup>3</sup> es un metro cúbico, se entiende que kW es kilovatios, se entiende que mol son moles, se entiende que psig son libras por pulgada cuadrada, se entiende que g son gramos, se entiende que kg es un kilogramo, se entiende que min son minutos y se entiende que h es hora. IFF, conforme se emplea en el presente documento, se refiere a International Flavors & Fragrances Inc., Nueva York, NY, EE. UU.

La productividad de 3M3P expresada como el rendimiento calculado de la siguiente manera:

$$\text{Rendimiento} = \frac{\text{Moles de producto formado}}{\text{Moles de acetaldehído/metil-etil-cetona consumidos en el reactor}}$$

El tiempo de residencia se calcula como:

$$\text{Tiempo de residencia} = \frac{\text{Volumen del reactor}}{\text{Caudal volumétrico de la mezcla de reacción}}$$

La eficiencia de masa se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Eficiencia de masa} = \frac{\text{Cantidad de producto formado, ignorando el agua}}{\text{Cantidad total de todos los reactivos consumidos durante la reacción}}$$

## 15 Ejemplos

### *Síntesis de 3M3P en un micro reactor usando un catalizador ácido sólido*

Se rellenan 2,5 g de catalizador ácido sólido soportado en resina polimérica en un micro reactor de 20 cm de longitud y un diámetro de canal interno de 5,3 mm. Se introduce una mezcla de acetaldehído y metil-etil-cetona, con una relación molar de 1:6, a razón de 0,05 ml/min, en el micro reactor, el cual se mantiene a 65-70 °C. El rendimiento de 3M3P (analizado por GC) es de 82 (mol/mol), sobre la base del acetaldehído y de 85 (mol/mol) sobre la base de la metil-etil-cetona. El tiempo de residencia o reacción en el micro reactor es de ~1 hora. La eficiencia de masa en estas condiciones, durante 40 horas de operación continua, es del ~64 %.

### *Síntesis de 3M3P en un micro reactor usando catalizador ácido sólido*

Se rellenan 2,5 g de catalizador ácido sólido soportado en resina polimérica en un micro reactor de 20 cm de longitud y un diámetro de canal interno de 5,3 mm. Se introduce una mezcla de acetaldehído y metil-etil-cetona, con una relación molar de 1:3, a razón de 0,05 ml/min, en el micro reactor, el cual se mantiene a 120 °C. El rendimiento de 3M3P (analizado por GC) es de 75 (mol/mol), sobre la base del acetaldehído y de la metil-etil-cetona. El tiempo de residencia o reacción en el micro reactor es de ~1 hora. La eficiencia de masa en estas condiciones, durante 40 horas de operación continua, es del ~57 %.

### *Síntesis de 3M3P en un micro reactor usando catalizador ácido sólido*

Se rellenan 2,5 g de catalizador ácido sólido soportado en arcilla en un micro reactor de 20 cm de longitud y un diámetro de canal interno de 5,3 mm. Se introduce una mezcla de acetaldehído y metil-etil-cetona, con una relación molar de 1:3, a razón de 0,05 ml/min, en el micro reactor, el cual se mantiene a 150 °C. El rendimiento de 3M3P (analizado por GC) es de 50 (mol/mol), sobre la base del acetaldehído y de la metil-etil-cetona. El tiempo de residencia o reacción en el micro reactor es de 30 minutos. La eficiencia de masa en estas condiciones, durante 40 horas de operación continua, es del ~38 %.

### *Síntesis de 3M3P en un solo CSTR utilizando catalizador ácido sólido*

Se cargan 1,1 kg de catalizador ácido sólido soportado en resina polimérica en un CSTR, que contiene metil-etil-cetona. La masa de reacción se calienta a 65-70 °C y se trabaja bajo presión autógena. Se introduce una mezcla de acetaldehído y metil-etil-cetona, con una respectiva relación molar de 1:6, en el reactor y la mezcla de productos se elimina del reactor mencionado de manera continua. El rendimiento de 3M3P (analizado por GC) es de 82 (mol/mol) sobre la base del acetaldehído y de 85 (mol/mol) sobre la base de la metil-etil-cetona. El tiempo de residencia o reacción en el CSTR es de aproximadamente ~6 horas. La eficiencia de masa en estas condiciones durante 600 horas de operación continua es de ~41 %.

### *Ejemplo comparativo de 3M3P en el reactor de semidiscontinuo, utilizando un catalizador líquido convencional*

Se cargan ácido sulfúrico y metil-etil-cetona en una relación de 1:4 en un reactor semidiscontinuo. El reactor se

calienta a 65-70 °C y se trabaja bajo presión autógena. El acetaldehído se introduce en el reactor durante 4 horas. Luego, la masa de reacción se deja envejecer hasta que se completa la reacción. El rendimiento de 3M3P (analizado por GC) es de 65 (mol/mol) sobre la base del acetaldehído y de 74 (mol/mol) sobre la base de la metil-etil-cetona. El tiempo total para el proceso es de ~10 horas. La eficiencia de masa en estas condiciones es del ~26 %.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la producción de 3-metil-3-penten-2-ona (3M3P), proceso que comprende hacer reaccionar acetaldehído y metil-etil-cetona en presencia de un catalizador ácido sólido, en un sistema de reactor continuo,  
5 en donde el catalizador ácido sólido es un catalizador ácido sólido soportado en una resina polimérica, un ácido sólido soportado en arcilla, o una ácido sulfónico de resina perfluorada.
2. El proceso según la reivindicación 1, en donde el sistema de reactor continuo es un único CSTR o múltiples CSTR en serie.
3. El proceso según la reivindicación 1, en donde el sistema de reactor continuo es un reactor de flujo continuo, que incluye un microrreactor.
- 10 4. El proceso según la reivindicación 3, en donde el sistema de reactor continuo es un reactor de lecho relleno que comprende un material de relleno seleccionado del grupo que consiste en una perla de vidrio, un catalizador ácido sólido y una mezcla de los mismos.
5. El proceso según la reivindicación 4, en donde el catalizador ácido sólido es un catalizador ácido sólido soportado en resina polimérica.
- 15 6. El proceso según la reivindicación 1, en donde la relación molar de metil-etil-cetona a acetaldehído es de 1 a 10.
7. El proceso según la reivindicación 1, en donde el proceso se lleva a cabo utilizando un disolvente.
8. El proceso según la reivindicación 1, en donde el catalizador tiene un volumen en el sistema de reactor que varía del 20 al 90 %.
9. El proceso según la reivindicación 1, en donde el proceso tiene una temperatura de 25 a 200 °C.
- 20 10. El proceso según la reivindicación 1, en donde el proceso se lleva a cabo a una presión de 101 a 1480 kpa (0 a 200 psig).
11. El proceso según la reivindicación 1, en donde el sistema de reactor continuo contiene canales, cada uno con un diámetro interno que varía de 0,2 a 3 mm.

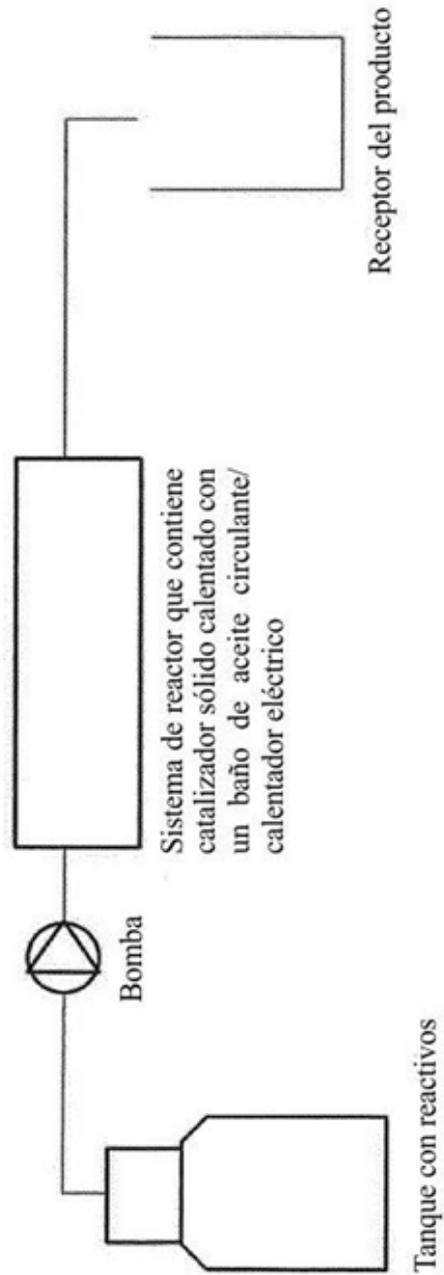


Figura 1. Configuración del reactor para la producción de 3M3P, mediante el uso de reactivo/s-disolvente, mezclados previamente

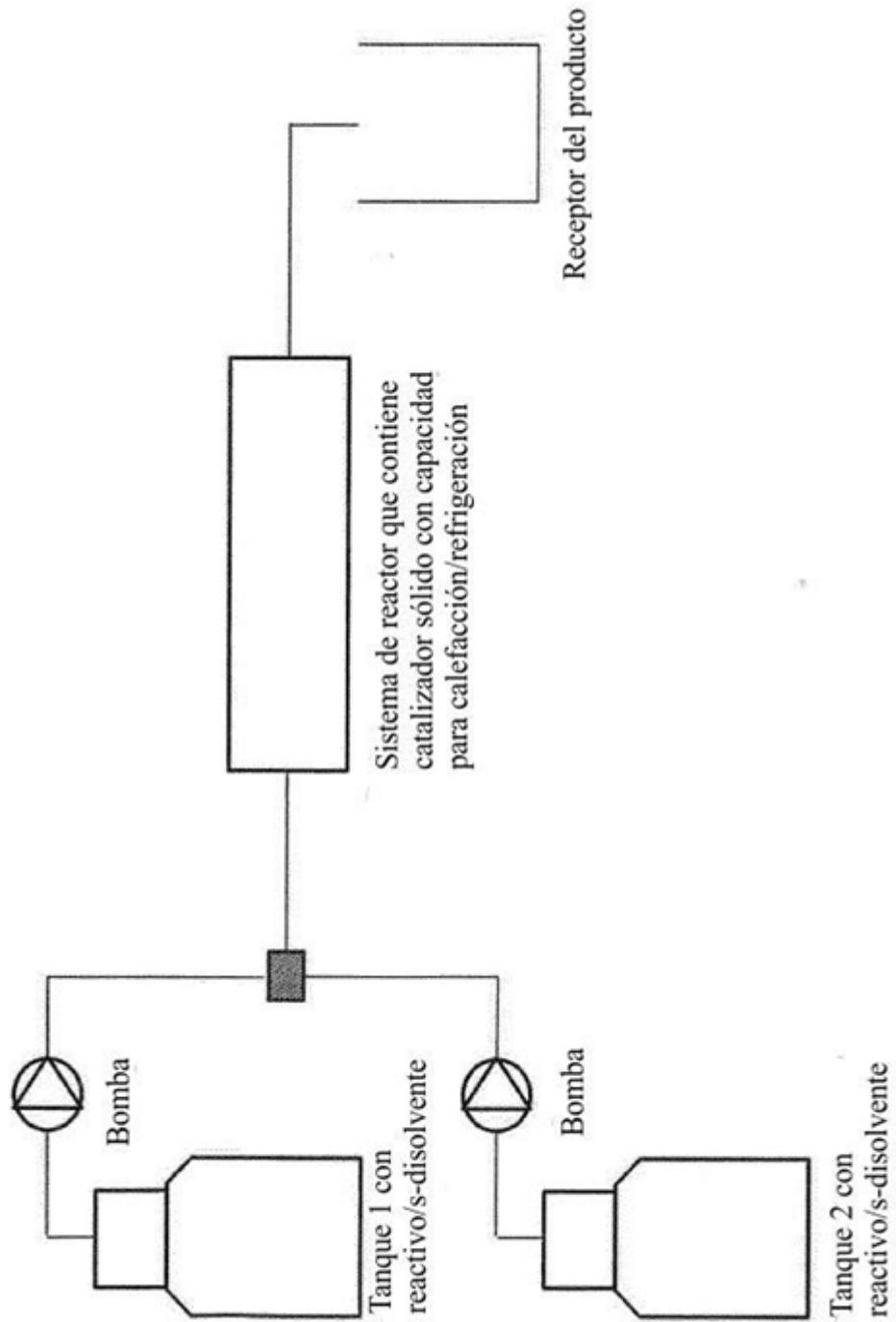


Figura 2. Configuración del reactor para la producción de 3M3P, mediante el uso de mezcla en línea del o los reactivos/disolvente.

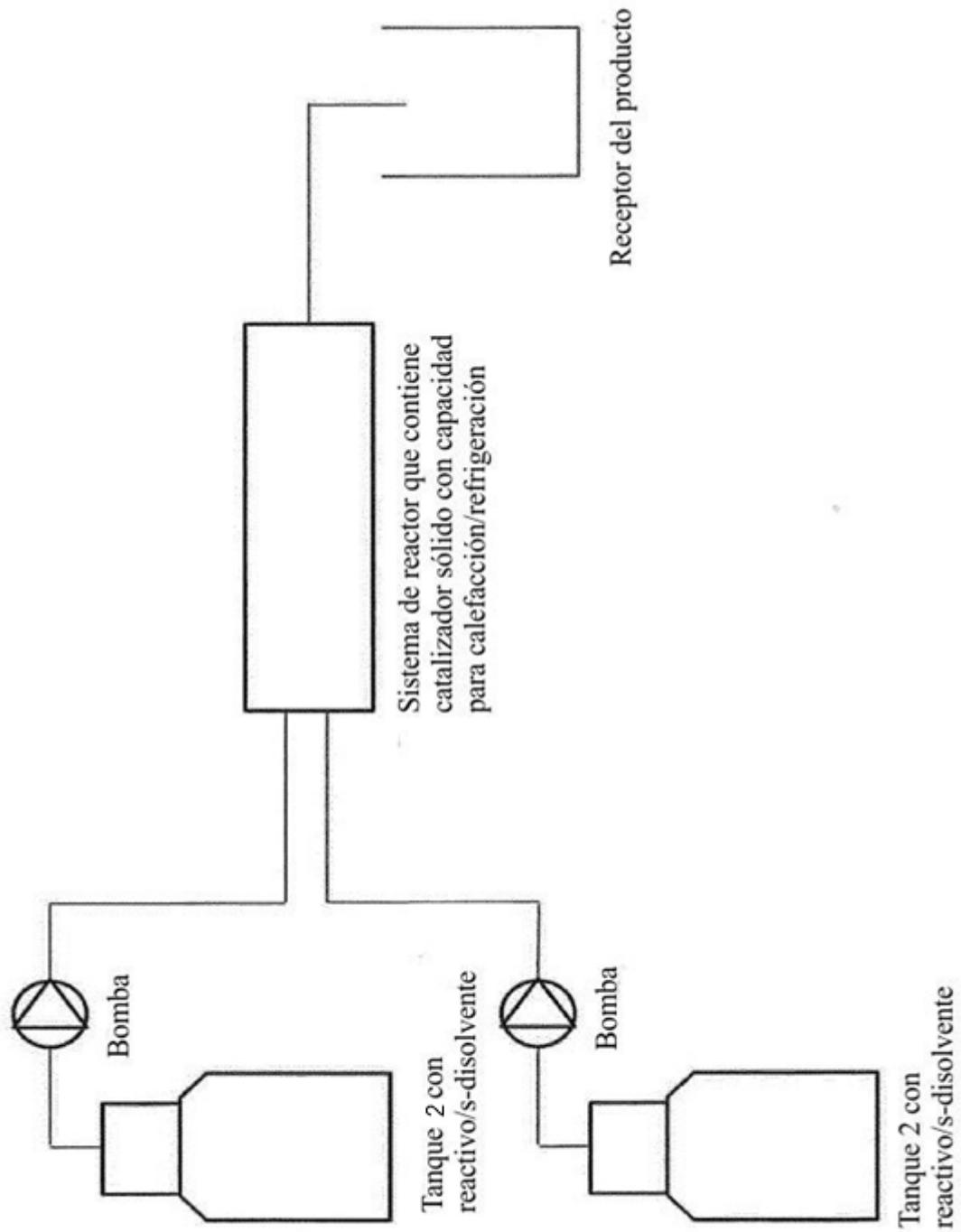


Figura 3. Configuración del reactor para la producción de 3M3P, mediante el uso de múltiples puntos de alimentación.